

IL VACCINO
PNEUMOCOCCICO
13-VALENTE PER LA
PREVENZIONE DELLE
INFEZIONI DA
S. PNEUMONIAE
IN ETÀ ADULTA:
UNA VALUTAZIONE DI HTA

AUTHORS' AFFILIATIONS

**Maria Luisa di Pietro, Flavia Kheiraoui, Chiara de Waure, Maria Lucia Specchia, Chiara Cadeddu, Silvio Capizzi,
Maria Rosaria Gualano, Antonella Sferrazza, Nicola Nicolotti, Anna Maria Ferriero, Maria Assunta Veneziano
Francesco di Nardo, Maria Daniela Gliubizzi**

Per il Centro di Ricerca in Valutazione delle Tecnologie Sanitarie,
Istituto di Igiene, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Giuseppe La Torre, Rosella Saulle

Per il Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma

Alessandro Zollo, Paolo Reggio

Per Pfizer

Lorenzo Mantonavi, Gianluca Furneri

Per Charta Foundation, Milano

Paolo Cortesi

Per il Research Centre on Public Health (CESP), University of Milan-Bicocca, Monza

Si ringraziano per il contributo scientifico:

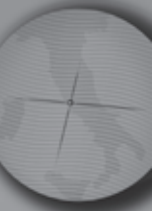
Prof. Paolo Castiglia, Università di Sassari

Dr. Michele Conversano, Azienda Unità Sanitaria Locale Taranto 1

Prof.ssa Elisabetta Franco, Università degli Studi di Roma Tor Vergata

Prof. Giancarlo Icardi, Università degli Studi di Genova

Dr. Alessandro Rossi, Società Italiana Medicina Generale

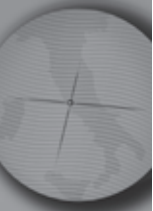


QIIPH - 2013, VOLUME 2, NUMBER 4

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

Indice

	INTRODUZIONE	
	IL VACCINO PNEUMOCOCCICO 13-VALENTE PER LA PREVENZIONE DELLE INFEZIONI DA S. PNEUMONIAE IN ETÀ ADULTA: INTRODUZIONE ALLA VALUTAZIONE HTA	
	<i>Flavia Kheiraoui, Chiara de Waure</i>	1
1	CAPITOLO 1	
	EPIDEMIOLOGIA DELLE INFEZIONI E DELLE MALATTIE DA S. PNEUMONIAE IN ETÀ ADULTA	
	<i>Francesco di Nardo, Chiara Cadeddu, Maria Rosaria Gualano, Antonella Sferrazza, Chiara de Waure</i>	3
2	CAPITOLO 2	
	PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELLE MALATTIE DA STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE NELL'ADULTO E NELLE CATEGORIE A RISCHIO: ASPETTI DI EFFICACIA E SICUREZZA	
	<i>Chiara Cadeddu, Francesco Di Nardo, Maria Rosaria Gualano, Rosella Saulle, Giuseppe La Torre, Chiara de Waure</i>	25
3	CAPITOLO 3	
	COSTI ASSOCIATI A DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELLE PATOLOGIE SOSTENUTE DA S. PNEUMONIAE NEI SOGGETTI DI ETÀ ≥50 ANNI	
	<i>Silvio Capizzi, Maria Assunta Veneziano, Antonella Sferrazza, Maria Lucia Specchia</i>	50
4	CAPITOLO 4	
	PROFILO DEL VACCINO PNEUMOCOCCICO CONIUGATO 13-VALENTE (PCV13)	
	<i>Alessandro Zollo, Paolo Reggio</i>	64
5	CAPITOLO 5	
	IMPATTO ECONOMICO DELL'IMPIEGO DEL VACCINO ANTI-PNEUMOCOCCICO CONIUGATO 13-VALENTE NELLA POPOLAZIONE ADULTA ITALIANA	
	<i>Lorenzo Mantovani, Paolo Cortesi, Gianluca Furneri</i>	76
6	CAPITOLO 6	
	ASPETTI ORGANIZZATIVI RELATIVI ALL'IMPIEGO NELL'ADULTO DI PREVENAR 13 NEL CONTESTO DI CURA ITALIANO	
	<i>Silvio Capizzi, Anna Maria Ferriero, Flavia Kheiraoui, Nicola Nicolotti, Maria Assunta Veneziano, Maria Rosaria Gualano, Maria Daniela Gliubizzi, Chiara de Waure, Rosella Saulle, Giuseppe La Torre, Maria Lucia Specchia</i>	86



7 **CAPITOLO 7**

**ANALISI ETICA IN UN PROCESSO DI HTA DEL VACCINO PNEUMOCOCCICO 13-VALENTE
CONIUGATO (PREVENAR 13®) PER L'IMPIEGO NELL'ADULTO**

Maria Luisa Di Pietro, Pietro Refolo 100

8 **CAPITOLO 8**

ELEMENTI CHIAVE PER IL DECISORE

Chiara de Waure, Flavia Kheiraoui, Maria Luisa Di Pietro 109

Il vaccino pneumococcico 13-valente per la prevenzione delle infezioni da *S. pneumoniae* in età adulta: introduzione alla valutazione HTA

Flavia Kheiraoui, Chiara de Waure

L'Health Technology Assessment (HTA), sviluppato a supporto delle decisioni relative all'allocazione delle risorse economiche in risposta alla grande diffusione di tecnologie sanitarie [1-2], si occupa di valutare gli aspetti medici, economici, organizzativi, etici e sociali dell'introduzione, implementazione o dismissione di tecnologie o interventi sanitari, analizzando tutti gli aspetti che possono essere influenzati dalla tecnologia in studio, ma anche tutti quelli che possono influenzarne l'impiego e i relativi risultati [3].

L'HTA, con la sua multidisciplinarietà, rappresenta un processo sistematico, rigoroso e riproducibile di valutazione, accessibile e validato, in grado di fare da "ponte" tra il mondo scientifico e quello politico-decisionale [4,5].

I principi e i metodi dell'HTA sono ampiamente diffusi e applicati in campo internazionale e nazionale e sono stati ormai da alcuni anni recepiti anche nell'ambito della Sanità Pubblica, come dimostrato anche dal testo del nuovo Piano Nazionale per la Prevenzione Vaccinale.

Un aspetto innovativo dell'approccio dell'HTA è rappresentato dall'utilizzo di metodi e competenze multidisciplinari e multiprofessionali, secondo i principi riportati nella Carta di Trento [6]. Tale approccio ha determinato, in una fase iniziale del progetto, oltre alla formazione ad hoc di un gruppo di lavoro multidisciplinare, il coinvolgimento di alcuni esperti di Sanità Pubblica, per la presentazione e condivisione delle finalità della valutazione oggetto di questo Report, che hanno fornito indicazioni utili all'orientamento

da seguire nella scelta e nella sintesi delle evidenze raccolte a supporto della valutazione.

OBIETTIVO DEL PROGETTO DI HTA

L'obiettivo di questo progetto è stato quello di sviluppare un Report di HTA del Prevenar13, vaccino polisaccaridico coniugato 13-valente - già approvato nei bambini per la prevenzione di malattia invasiva, polmonite e otite media acuta causate da *Streptococcus pneumoniae* - anche per gli adulti, con l'indicazione approvata dall'agenzia regolatoria europea (EMA) per l'immunizzazione attiva per la prevenzione della patologia pneumococcica invasiva causata da *S. pneumoniae*, in adulti di età pari o superiore a 50 anni.

METODOLOGIA

Il Report è stato realizzato da un gruppo di lavoro misto, costituito dal Centro di Ricerca in Valutazione delle Tecnologie Sanitarie dell'Istituto di Igiene dell'Università Cattolica di Roma e dalla Fondazione Charta, che ha prodotto una analisi multidisciplinare utilizzando l'approccio sistematico e strutturato dell'HTA, applicando la struttura di report già consolidata e pubblicata in altri contesti [7-8] e, nello specifico, facendo riferimento alla valutazione HTA già realizzata nel 2010 per l'indicazione pediatrica del vaccino [9].

Il Report è strutturato nei seguenti 8 capitoli:

- Epidemiologia delle infezioni e delle malattie da *S. pneumoniae* in età adulta;
 - Prevenzione e trattamento delle malattie da *S. pneumoniae* nell'adulto e nelle categorie a rischio: aspetti di efficacia e sicurezza;
 - Costi associati a diagnosi e trattamento delle patologie sostenute da *S. pneumoniae* nei soggetti di età ≥ 50 anni;
 - Profilo del vaccino pneumococcico coniugato 13-valente;
 - Impatto economico dell'impiego del vaccino anti-pneumococcico coniugato 13-valente nella popolazione adulta italiana;
 - Aspetti organizzativi relativi all'impiego nell'adulto di Prevenar 13 nel contesto di cura italiano;
 - Analisi etica in un processo di HTA del vaccino pneumococcico 13-valente coniugato l'impiego nell'adulto.
- E' stato inoltre redatto un capitolo contenente gli elementi chiave per i decisori per fornire una sintesi dei risultati a supporto delle decisioni operative.

Bibliografia

- [1] Jonsson E, Banta HD. Management of health technologies: an international view. *BMJ* 1999;319:1293.
- [2] Busse R, Orvain J, Velasco M et al. Best practice inundertaking and reporting health technology assessment. *Int J Technol Assess Healthcare* 2002;18(2): 361-422. Disponibile online da: http://www.inahta.org/upload/HTA_resources/AboutHTA_Best_Practice_in_Undertaking_and_Reporting_HTAs.pdf. [Ultimo accesso: Febbraio 2013].
- [3] Battista RN. Towards a paradigm for technology assessment. In: Peckham M, Smith R, Eds. *The scientific basis of health services*. London: BMJ Publishing Group, 1996.
- [4] Battista RN, Hodge Mj. The evolving paradigm of health technology assessment: reflections for the millennium. *CMAJ* 1999;160:1464-7.
- [5] Banta D, Battista R, Gelband H, Jonsson E. *Health care technology and its assessment in eight countries*. Washington, DC: United States Congress, 1995.
- [6] Disponibile on-line: <http://www.sihta.it/carta-di-trento>, ultimo accesso 15 Gennaio 2013)
- [7] La Torre G, Kheiraoui F, Ricciardi W. Introduzione all'Health Technology Assessment (HTA) del ranibizumab. *Ital J Public Health* 2009;6(2) (Suppl. 3):S1-S2
- [8] Ricciardi W, Patarnello F. Descrizione dell'HTA ed inquadramento della metodologia utilizzata. *IJPH* 2009;6(1):Suppl1:S1-S3
- [9] Rapporto di Health Technology Assessment della vaccinazione anti-pneumococcica con Prevenar 13



1. Epidemiologia delle infezioni e delle malattie da *S. pneumoniae* in età adulta

Francesco di Nardo, Chiara Cadeddu, Maria Rosaria Gualano, Antonella Sferrazza, Chiara de Waure

1.1. INQUADRAMENTO DELLA PROBLEMATICAZIONE

Streptococcus pneumoniae (*S. pneumoniae*, noto anche come pneumococco), patogeno scoperto più di 100 anni fa, è causa principale in tutto il mondo di numerose patologie che determinano elevata morbilità e mortalità, quali sepsi, meningiti, polmoniti, otiti medie, sinusiti. I gruppi più colpiti sono i bambini sotto i 5 anni e gli anziani sopra i 65 anni [1].

S. pneumoniae è un batterio gram positivo, che si presenta nella tipica forma lanceolata o piriforme (cocco), generalmente in coppia (diplococco) o disposto in corte catenelle. Tali patogeni sono capsulati, asporigeni, aerobi-anaerobi facoltativi e non possiedono l'enzima catalasi [2].

Il principale fattore di virulenza dello *S. pneumoniae* è rappresentato dalla capsula polisaccaridica, dotata di un intrinseco potere antifagocitario che, insieme alla produzione di sostanze tossiche (come pneumolisina e autolisina), aumenta la diffusione sistemica e l'invasività del patogeno. La capsula è anche in grado di neutralizzare gli anticorpi specifici che l'organismo produce durante la fase avanzata dell'infezione [3].

Il *primus movens* dell'infezione è rappresentato dalla colonizzazione delle mucose respiratorie. Si calcola che il 30-70% degli adulti sani siano portatori di uno o più tipi di pneumococchi capsulati nella faringe [4, 5]; negli anziani, tuttavia, la percentuale di portatori potrebbe essere inferiore, come dimostrato da uno studio condotto in Portogallo su soggetti di età superiore ai 60 anni in cui è risultata una prevalenza di carriers del 2,3% con un aumento del rischio di essere portatori nei fumatori [6]. Lo stato di portatore di *S. pneumoniae* tra soggetti con sindrome influenzale è risultato invece pari al 12,5% in un recente studio di Durando et al.

condotto su 2.551 individui, vaccinati e non, dai 60 anni in su [7].

Dal nasofaringe il batterio può raggiungere le vie respiratorie profonde, provocando la polmonite, e i seni paranasali e l'orecchio medio; inoltre, se il sistema immunitario non è in grado di contrastarlo validamente, il patogeno può arrivare a provocare mastoiditi e meningiti. Se riesce, infine, a raggiungere il dotto toracico, si può immettere nella circolazione generale, portando così a batteriemia e sepsi [2].

In presenza di infezione da *S. pneumoniae* l'organismo umano mette in atto dei meccanismi di difesa producendo gli anticorpi antipolisaccaride capsulare che intervengono, in particolar modo, nelle infezioni invasive e portano all'opsonizzazione del batterio che viene, quindi, fagocitato e distrutto. Altri meccanismi vengono attuati tramite le cellule ciliate delle vie respiratorie (clearance delle vie respiratorie) e tramite la milza (clearance ematica).

Attualmente si conoscono 91 sierotipi capsulari di *S. pneumoniae*, riuniti in circa 40 sierogruppi. Solo un ristretto numero di essi è virulento ed è responsabile di infezioni gravi: più dell'80% dei ceppi isolati da pazienti con infezione invasiva da pneumococco è imputabile difatti a soli 12 sierotipi (1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 14, 18, 19, 23) [4]. Di questi, i sierotipi potenzialmente più invasivi sono l'1, il 4, il 5, il 19 e il 23 [8, 9].

Non bisogna sottovalutare inoltre che in tutto il mondo è in costante crescita il fenomeno della multi-antibiotico resistenza che complica l'approccio terapeutico a tali patologie [10]. Ciò, in aggiunta all'esistenza di un numero limitato di sierotipi virulenti, ha favorito lo sviluppo di vaccini per tale microorganismo, come fondamentali strumenti di prevenzione.

Lo *S. pneumoniae* è ubiquitario e si trasmette da persona a persona per via aerea, attraverso le goccioline di Pflügge (droplet

nuclei). Le infezioni pneumococciche possono insorgere per via endogena o esogena: nel primo caso l'isolamento del paziente non è necessario, mentre i casi esogeni si presentano fondamentalmente nelle comunità affollate.

Il periodo di incubazione può durare da 1 a 3 giorni, anche se può variare in base al tipo di infezione [11]. Il periodo invernale, essendo quello in cui le patologie respiratorie sono più comuni, è critico anche per contrarre infezioni pneumococciche [12]. Inoltre, esse possono manifestarsi in forma sporadica oppure come vere e proprie epidemie in comunità chiuse (caserme, scuole, collegi).

Nell'ambito delle infezioni respiratorie comunitarie ritroviamo la polmonite lobare che dà un quadro sintomatologico caratterizzato da grave astenia e dispnea di grado variabile, con dolore toracico accompagnato da tosse produttiva cui si associano febbre elevata e brividi. *S. pneumoniae* è, infatti, l'agente più frequentemente in causa nelle polmoniti acquisite in comunità (CAP) nei soggetti anziani. Infatti, di tutte le CAP, circa un terzo è ascrivibile a *S. pneumoniae* negli adulti residenti nei paesi occidentali [13].

Un quadro molto grave è quello della meningite acuta, che può comportare anche gravi sequele neurologiche [14].

Infine, in seguito alla diffusione batteriemica, possono instaurarsi quadri di artrite secondaria a polmonite e meningite in pazienti defedati [15, 16].

1.2 ASPETTI EPIDEMIOLOGICI: PANORAMICA MONDIALE

1.2.1 Fattori predisponenti all'infezione

Trattandosi di un patogeno extracellulare, lo *S. pneumoniae* è principalmente contrastato da fattori di difesa umorali, come gli anticorpi e il complemento, e da cellule fagocitiche, in particolar modo i polimorfonucleati [17].

I deficit della formazione di anticorpi (sia acquisiti che congeniti) hanno pertanto l'impatto maggiore sulla suscettibilità alle infezioni pneumococciche. Lo *S. pneumoniae* è un frequente patogeno nei soggetti affetti da disturbi ematologici e HIV positivi [17-23] così come in quelli interessati da neutropenia da qualsiasi causa [24].

I deficit dei fattori del complemento non sono tuttavia tutti associati a un rischio maggiore di

sviluppare infezioni da pneumococco: il batterio, infatti, non è ucciso dal complesso di attacco alla membrana e di conseguenza i deficit di C6, C7, C8 e C9 non hanno effetto sulla suscettibilità individuale. Solo i deficit di fattori necessari a generare il frammento C3b sono associati allo sviluppo di infezione pneumococcica [25].

Sebbene i soggetti con età inferiore ai due anni di vita siano a maggior rischio e rappresentino il gruppo di popolazione sul quale si riflette la maggior parte del burden della malattia pneumococcica nel mondo, è l'età avanzata il fattore di rischio meglio conosciuto per lo sviluppo di malattie da *S. pneumoniae*. La maggior suscettibilità delle persone anziane alla polmonite da *S. pneumoniae* riflette la senescenza del sistema immune, ma è sostanzialmente multifattoriale e dovuta alla diminuita produzione di immunoglobuline, alla ridotta risposta al TNF e alla IL-1, all'indebolimento del riflesso faringeo, alla malnutrizione, ai cambiamenti fisiologici dell'anatomia polmonare, alla compresenza di altre malattie e, non ultimi, ai fattori sociali [17, 26]. All'aumento dell'età corrisponde un incremento lineare del rischio di sviluppare qualsiasi infezione pneumococcica; inoltre, la letalità delle infezioni pneumococciche aumenta dal 20% nei pazienti al di sopra dei 65 anni al 40% nei pazienti che superano gli 85 anni di età; è stato infatti calcolato che il 97% dei decessi per polmoniti avvengono in soggetti anziani [27]. Anche la possibilità di essere affetti da una malattia provocata da un ceppo multi-resistente aumenta con l'età [28, 29].

Per quanto riguarda le comorbidità, è stato osservato che i pazienti affetti da diabete mellito sono a maggior rischio di sviluppare infezioni pneumococciche dal momento che la chemiotassi è ridotta e la funzione fagocitica difettiva, soprattutto se coesiste insufficienza renale [17], così come a maggior rischio sono coloro con patologie croniche cardiache ed epatiche [30, 31]. Anche i soggetti con deficit della clearance polmonare (bronchitici cronici, asmatici, affetti da malattie ostruttive croniche delle vie aeree - BPCO -) sono maggiormente esposti al rischio di sviluppare infezioni pneumococciche [17]; basti pensare come lo *S. pneumoniae* sia uno dei tre principali microrganismi responsabili di riacutizzazioni. Anche coloro con infezioni respiratorie virali, in particolar modo influenza, sono a maggior rischio di infezione [12, 32, 33].

Tra gli altri fattori di rischio per infezione pneumococcica ritroviamo l'alcolismo, il fumo di tabacco [28, 34-37], l'istituzionalizzazione [30, 31, 38], l'esposizione al freddo, lo stress, la fatica [17, 30, 39], la presenza di impianti cocleari e la perdita di liquido cefalorachidiano [31, 38].

L'effetto dell'alcolismo sembrerebbe multifattoriale e associato anche agli aspetti relativi allo stile di vita (esposizioni al freddo, malnutrizione, soppressione del riflesso faringeo, effetto deleterio dell'alcool sulle funzioni dei polimorfonucleati) [40]. Sebbene il genere maschile non sia considerato un fattore di rischio, sono state osservate una maggiore incidenza, una maggiore probabilità di ospedalizzazione e una letalità superiore delle infezioni da *S. pneumoniae* nei soggetti di genere maschile, ma le ragioni di questo fenomeno non sono chiare [40].

Va inoltre osservato come, nei soggetti splenectomizzati, l'incidenza di infezioni da *S. pneumoniae* sia di 25 volte maggiore rispetto alla popolazione generale [41]. Inoltre, tutti i soggetti affetti da drepanocitosi (anemia falciforme) o altre forme di asplenia funzionale sono maggiormente esposti al rischio di contrarre infezioni da *S. pneumoniae* [42].

Da quanto osservato finora risulta che gran parte della popolazione mondiale è suscettibile alle infezioni da *S. pneumoniae* soprattutto se si considera che, approssimativamente, al mondo vivono al momento più di 1 miliardo di fumatori, 518 milioni di ultrasessantacinquenni, 300 milioni di asmatici, più di 220 milioni di soggetti affetti da diabete, 210 milioni di soggetti con BPCO, 125 milioni di alcolisti cronici, 33 milioni di sieropositivi per HIV [43-49].

I fattori predisponenti alle infezioni da *S. pneumoniae* in età adulta sono riassunti in tabella 1.

In Italia, nel 2010, è stata registrata una quota di consumatori di fumo di tabacco con età > 14 anni del 22,8% con differenze significative rispetto al genere: infatti, la quota di uomini che fumano è pari al 29,2% (diminuita dal 2001 di circa 2 punti percentuali), mentre quella delle fumatrici si mantiene invariata, pari al 16,9%. L'abitudine al fumo di tabacco è diffusa soprattutto tra i soggetti di 25-34 anni (uomini 39,7%; donne 24,4%) [50].

Nel 2009 la quota di consumatori di bevande alcoliche definiti "a rischio" (ovvero soggetti con un livello o modalità di consumo in grado di determinare un rischio nel caso di

TABELLA 1

**FATTORI PREDISPONENTI
ALLE INFEZIONI PNEUMOCOCCICHE**

Età < 2 anni
Età ≥ 65 anni
Alcolismo
Fumo di tabacco
Malattie polmonari croniche
Insufficienza cardiaca congestizia
Diabete mellito
Neoplasie maligne solide
Disordini dei tessuti ematopoietici
Insufficienza renale
Insufficienza epatica
Malattie autoimmuni
Asplenia funzionale o anatomica
Perdita di liquido cefalo-rachidiano
Impianti cocleari
Istituzionalizzazione
Immunodepressione

persistenza dell'abitudine) è risultata pari al 25,0% per gli uomini ed al 7,3% per le donne. Non sono state osservate differenze significative rispetto alle precedenti osservazioni [50].

Per quanto riguarda le patologie croniche polmonari (BPCO ed asma bronchiale), in Italia ne è affetto il 6,1% della popolazione (6,2% delle donne e 6,0% degli uomini). Sono invece affetti da diabete circa il 5% degli italiani (5,2% delle donne e 4,5% degli uomini) [50]. Per il diabete si evidenzia un gradiente Nord-Sud: nella Provincia Autonoma di Bolzano si registra il valore più basso (2,8%) e nella Regione Basilicata quello più alto (6,7%) [50]. Patologie croniche polmonari e diabete sono rispettivamente la quinta e la sesta malattia cronica più frequente in Italia. Entrambe queste condizioni sono maggiormente prevalenti nelle fasce d'età più avanzate. Le patologie croniche polmonari hanno infatti una prevalenza dell'11,4% tra i 65 e i 74 anni e del 20,3% oltre i 74, mentre il diabete ha una prevalenza del 12,8% tra i 65 e i 74 anni e del 19,8% oltre i 74 [51]. In tabella 2 si riportano i dati di distribuzione dei fattori di rischio descritti stratificati per Regione.

**1.2.2 Diffusione stagionale e geografica delle
infezioni da *S. pneumoniae***

Le infezioni pneumococciche hanno una

TABELLA 2

PREVALENZA DI ALCUNI DEI PRINCIPALI FATTORI DI RISCHIO PER INFEZIONE DA <i>S. PNEUMONIAE</i> IN ITALIA				
	FUMO (PERCENTUALE DI FUMATORI CON ETÀ > 14 ANNI - 2010)	ALCOL (PERCENTUALE CONSUMATORI A RISCHIO - 2009)	BPCO/ASMA (PERCENTUALE POPOLAZIONE AFFETTA - 2010)	DIABETE (PERCENTUALE POPOLAZIONE AFFETTA - 2010)
Piemonte	22,4	*23,3	5,1	4,1
Valle d'Aosta	19,8	*23,3	6,5	3,9
Lombardia	22,7	21,1	5,4	4,5
Bolzano	21,8	**20,9	3,3	2,8
Trento	17,9	**20,9	4,7	3,3
Veneto	20,2	22,7	5,2	4,2
Friuli Venezia Giulia	21,6	24,3	5,6	4,4
Liguria	20,8	24,6	5,8	4,2
Emilia-Romagna	22,3	25,1	6,6	5,0
Toscana	22,6	22,8	6,2	4,9
Umbria	23,4	16,0	7,6	6,3
Marche	23,0	18,5	6,0	5,2
Lazio	26,7	22,3	7,4	4,4
Abruzzo	21,8	19,2	7,2	5,9
Molise	21,0	24,7	7,8	7,2
Campania	26,1	17,8	6,3	5,5
Puglia	22,2	20,4	6,2	5,5
Basilicata	21,3	21,7	8,0	6,7
Calabria	20,5	16,4	7,9	6,5
Sicilia	22,7	11,5	5,3	5,4
Sardegna	21,3	16,6	8,0	4,2
ITALIA	22,8	20,6	6,1	4,9

*Dato aggregato Piemonte e Valle d'Aosta-Vallée d'Aoste; **Dato aggregato Trentino-Alto Adige (Province Autonome di Bolzano-Bozen e Trento)

nota stagionalità e tendono a manifestarsi prevalentemente nei mesi freddi dell'anno. Tuttavia, sono state osservate differenze tra le curve epidemiche dei bambini e degli adulti: mentre, infatti, nei bambini l'aumento nel numero di casi comincia a verificarsi in autunno e l'incidenza resta elevata per tutto l'inverno, negli adulti i casi di infezione da *S. pneumoniae* tendono a concentrarsi nelle settimane centrali dell'inverno [52]. Più che con la temperatura, l'incidenza delle infezioni da *S. pneumoniae* sembra essere associata in diversi studi con le ore di sole nella giornata ed alcuni Autori hanno ipotizzato una correlazione inversa con l'indice di radiazione UV, associazione più forte però per i bambini che per gli adulti [52, 53].

Un'altra ragione della stagionalità risiede nella maggiore suscettibilità provocata dalle infezioni respiratorie, comuni nei mesi invernali; questa relazione sembra essere verificata in particolare per gli adulti [17, 54, 55].

Per quanto attiene alla distribuzione geografica, poco si conosce sulla frequenza della patologia pneumococcica nei paesi in via di sviluppo. Lo *S. pneumoniae* è tuttavia il primo responsabile di malattie infettive nei bambini dei paesi in via di sviluppo dove l'incidenza delle malattie pneumococciche nel primo anno di vita è di più di 500/100.000 per anno e la mortalità pari al 50% in caso di patologia invasiva [56-58]. Si ritiene che delle 2,6 milioni di morti in soggetti di età inferiore ai 5 anni che

si verificano per malattie respiratorie acute ogni anno, più di un milione siano imputabili a *S. pneumoniae* [57, 59]. L'incidenza è alta anche in India e i bambini di età inferiore ai 6 mesi residenti in America Latina sembrano essere esposti ad un rischio maggiore, così come i soggetti nativi americani, gli indigeni australiani e gli individui provenienti da alcune minoranze israeliane [57]. Anche l'incidenza tra gli adulti residenti nei paesi in via di sviluppo è elevata, in particolar modo in quelle popolazioni ad alta prevalenza di HIV [57, 59].

1.2.3 Diffusione per fasce d'età delle infezioni da *S. pneumoniae*

Sia il tasso d'incidenza delle CAP che quello delle malattie invasive da pneumococco (IPD) hanno un classico andamento a due picchi: età infantile ed età adulta - avanzata (Figura 1) [60, 61].

Focalizzandoci sulla classe di soggetti con età uguale o superiore a 50 anni, si riportano di seguito i risultati dello studio prospettico condotto presso l'Università di Genova,

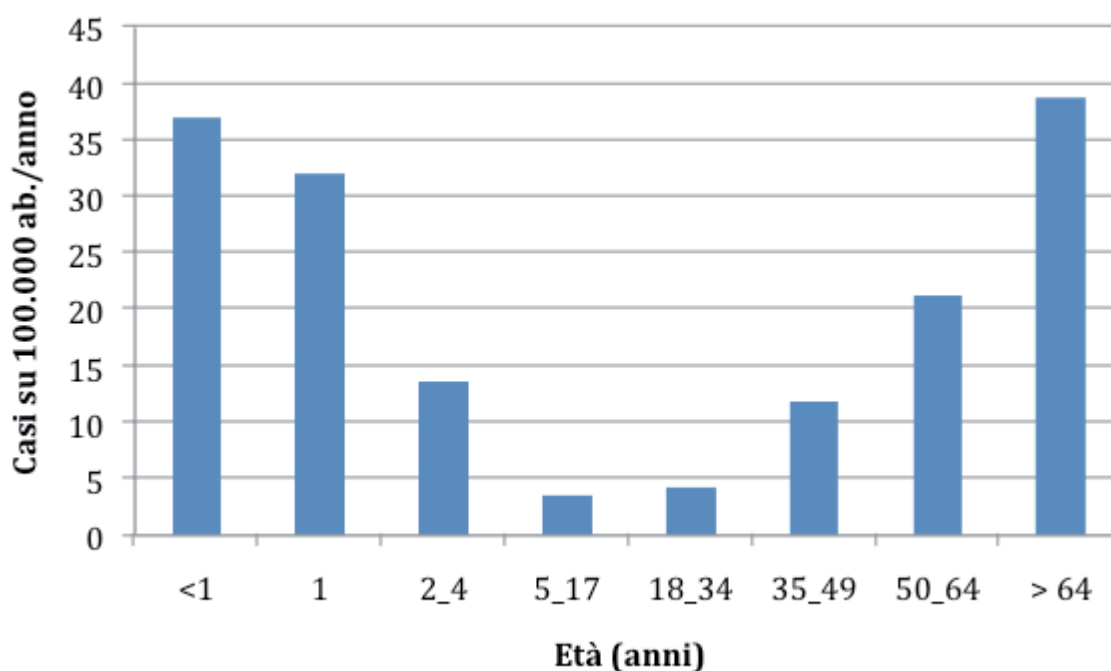
l'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma e l'Università di Catania nel biennio 2011-2012 che ha permesso di esaminare un totale di 507 isolamenti di *S. pneumoniae* da siti comunemente sterili in individui ricoverati per infezioni respiratorie e/o invasive [62]. Il 53,3% dei soggetti con isolamento di *S. pneumoniae* è risultato di genere maschile e la distribuzione per età ha visto una prevalenza dei soggetti over 64 anni tra i maschi (51,8%) ma non nelle femmine (48,1%) [62].

1.2.4 Incidenza e mortalità delle infezioni da *S. pneumoniae*

In Europa la prima causa di CAP è l'infezione pneumococcica. La polmonite pneumococcica colpisce infatti circa 100/100.000 adulti ogni anno [63, 64]. *S. pneumoniae* rappresenta in Italia la prima causa di ricovero in età pediatrica per malattie delle basse vie respiratorie (31,7% dei ricoveri per malattie delle basse vie respiratorie in età pediatrica) [65]. Riferendoci tuttavia ai dati del German Network for Community Acquired Pneumonia

FIGURA 1

INCIDENZA DELLE MALATTIE INVASIVE DA PNEUMOCOCCO STRATIFICATA PER ETÀ [61]



(CAPNETZ) relativi al periodo 2003-2004 possiamo stimare che la percentuale dei casi imputabili a *S. pneumoniae* sia pari al 42-43%, benché l'isolamento microbiologico sia stato possibile su soli 539 su un totale di 2.647 casi di polmonite registrati nel sistema [66].

La batteriemia e le meningiti colpiscono rispettivamente 15-19 e 1-2 adulti su 100.000 ogni anno ed il rischio per queste patologie cresce con l'avanzare dell'età [64]. In uno studio condotto dall'Istituto Superiore di Sanità tra il 1994 ed il 1998, *S. pneumoniae* ha rappresentato la seconda più comune causa di meningite in età pediatrica, responsabile di 918 casi (23,4%) [65]. In Europa, le infezioni da *S. pneumoniae* nei soggetti di età inferiore ai 5 anni hanno globalmente un'incidenza di 462 casi su 100.000 abitanti per anno e provocano circa 13.000 decessi l'anno (tasso di mortalità: 29 decessi su 100.000 abitanti per anno) [67]. Nei soggetti d'età compresa tra 50 e 64 anni, le IPD causano 2,59 morti su 100.000 abitanti per anno (incidenza: 21,2 casi su 100.000 abitanti per anno), quota che sale a 6,56 morti su 100.000 abitanti per anno a partire dai 65 anni (incidenza: 223 casi su 100.000 abitanti per anno). Sempre nei soggetti adulti, l'incidenza di polmonite pneumococcica si attesta su 1,6-10,6 per 1.000 abitanti [68] con una mortalità del 20-30% anche nei paesi industrializzati e un rischio di decesso più elevato nei pazienti con fattori di rischio [69, 70]. Si stima che ogni anno, in USA, lo *S. pneumoniae* sia responsabile di 62.000 casi di IPD di cui il 30% in soggetti oltre i 65 anni [71]. Di rilievo il fatto che in paesi dove sono state adottate politiche vaccinali sui bambini, è stata osservata una notevole riduzione nell'incidenza delle patologie da pneumococco anche nella popolazione adulta, e questo è particolarmente vero per le infezioni provocate da sierotipi inclusi nel vaccino 7-valente [72].

1.2.5 Sierotipi e ceppi emergenti

Come detto precedentemente, si conoscono 91 sierotipi di pneumococco e solo una parte di essi è coinvolto nella patogenesi delle malattie di cui si discute in questo capitolo. A tal proposito è interessante studiare come si è modificata la distribuzione sierotipica con l'avvento della vaccinazione antipneumococcica. Per far ciò riportiamo in tale sede alcuni studi

di sorveglianza che hanno avuto l'obiettivo di caratterizzare i sierotipi coinvolti nelle malattie pneumococciche. Lo studio di Imöhl [73], condotto in Germania con il coinvolgimento del German National Reference Center for Streptococci e la raccolta dei dati dal 1992 al 2008, permette di identificare il sierotipo 14 come il più comunemente coinvolto nella patogenesi delle infezioni invasive, seguito dai sierotipi 3, 7F, 1 e 23F. Il sierotipo 14 è stato dimostrato il più comune anche in Irlanda, nel periodo sia precedente che successivo all'introduzione della vaccinazione pneumococcica [74]. Uno studio analogo condotto in Danimarca dal 1938 al 2007, con il coinvolgimento dei laboratori nazionali di sorveglianza [75], ha messo in luce l'emergenza delle infezioni sostenute dai sierotipi 4 e 19A e dal sierogruppo 9. Le infezioni sostenute da sierotipi 4 e 14 sembrano invece essersi ridotte con l'introduzione della vaccinazione contro lo pneumococco [76].

Anche il rapporto annuale 2011 dell'European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) ha caratterizzato i sierotipi di *S. pneumoniae* analizzati dai laboratori di riferimento dimostrando che i più frequenti sono: l'1 (14%), il 19 (13%), il 7 (12%), il 3 (9%) [77]. Il sierotipo 1 è quindi uno dei più importanti sierotipi ed emergenti, come peraltro confermato anche da altri studi europei [78-80] così come il 19A [76, 81] e il 7F [76].

1.2.6 La resistenza agli antibiotici

La resistenza agli antibiotici costituisce un fenomeno in crescita in tutta Europa. Infatti, dall'identificazione dei primi ceppi non suscettibili alla penicillina (penicillin-nonsusceptible *S. pneumoniae* - PNSP) negli anni '70 del secolo scorso in Sud Africa, Australia e Spagna [82-85], la resistenza agli antibiotici si è diffusa in tutto il mondo [86, 87-88] sebbene con una certa variabilità geografica dal momento che il fenomeno rimane più comune in Sud Africa ed estremo oriente. Le classi di antibiotici che destano maggiore attenzione sono i β -lattamici (penicilline, cefalosporine e carbapenemici), i macrolidi (eritromicina, azitromicina, claritromicina e lincosamidi), le tetracicline, gli inibitori del folato (trimetoprim-cotrimossazolo), i flurochinolonici (ciprofloxacina, levofloxacina, gemifloxacina, moxifloxacina).

La diffusione del fenomeno è dovuta essenzialmente all'espansione di alcuni cloni [89], in particolare per quanto riguarda la resistenza alla penicillina e ai macrolidi [90-93]; oltre l'80% dei casi di resistenza alla penicillina e ai macrolidi è attribuibile a pochi sierotipi tra cui 6A, 6B, 9V, 14, 19F, 23F [73, 85]. Le evidenze scientifiche tuttavia sottolineano l'importante incremento di ceppi resistenti alla penicillina appartenenti al sierotipo 19A [74].

Il network di sorveglianza delle antibiotico-resistenze, coordinato dallo European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) [94] raccoglie i dati di antibiotico-resistenza delle infezioni invasive sostenute da sette distinti patogeni, tra cui *S. pneumoniae*, appoggiandosi a 900 laboratori microbiologici dislocati in 29 nazioni europee; i dati vengono raccolti trimestralmente e comprendono anche quelli prodotti dal precedente European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS), in forza dal 1999.

Il rapporto relativo al quarto trimestre del 2011, prodotto da EARS-Net, descrive il trend di

resistenza alla penicillina dello *S. pneumoniae* riportando l'aumento dei ceppi non suscettibili dal 10,3% del 2004 al 23,1% del 2008 (Figura 2) con una stabilizzazione intorno al 20% negli anni successivi (20,2% nel 2009, 18,2% nel 2010, 19,6% nel 2011) [95].

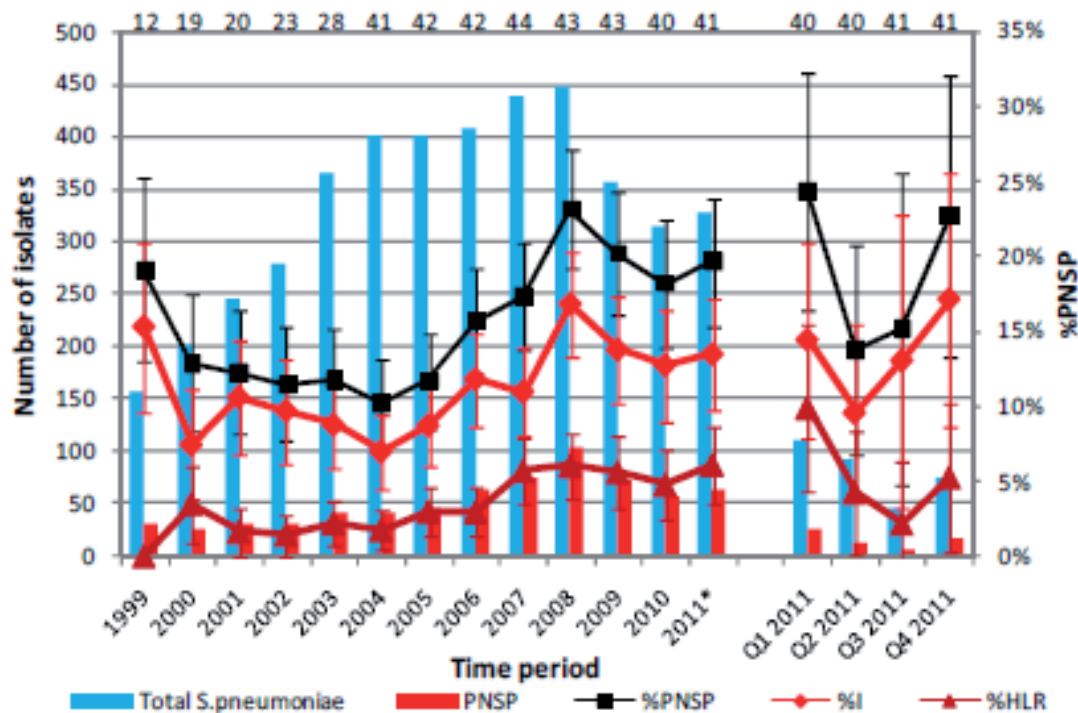
La percentuale di isolati non sensibili alla penicillina è risultata in Europa pari a 8,8% con un trend in crescita in Danimarca, Estonia, Lituania e Svezia e uno in riduzione per Belgio, Portogallo, Ungheria e Francia [77]. Al contrario, l'assenza di suscettibilità ai macrolidi sembra essere più rilevante con un valore del 14,6% nel 2011; un trend in crescita è stato osservato in Lituania, Slovenia e Spagna mentre uno in decremento è emerso in Ungheria, Norvegia e Portogallo [77].

Interessante è osservare come le maggiori percentuali di non suscettibilità alla penicillina o ai macrolidi o a entrambi siano risultate superiori nelle nazioni dell'Europa del Sud e dell'Est [77] (Figura 3).

La prevalenza di isolati resistenti a penicillina e ai macrolidi nel Sud Europa si

FIGURA 2

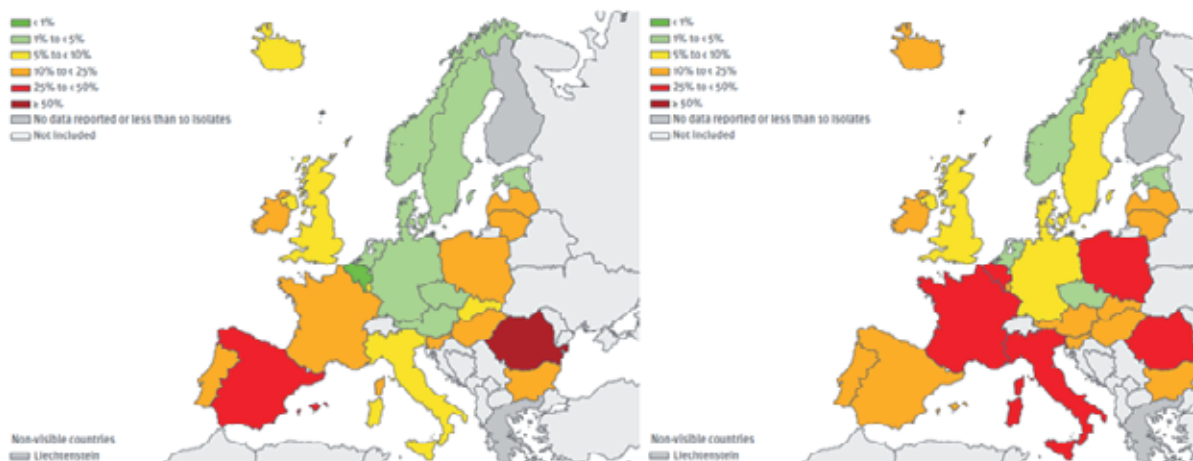
PERCENTUALI DI RESISTENZA ALLA PENICILLINA IN EUROPA [95]



PNSP: penicillin non susceptible pneumococcus; Pen-I. penicillin-intermediate; Pen-HLR: high-level resistant

FIGURA 3

DISTRIBUZIONE DEGLI S. PNEUMONIE NON SUSCETTIBILI
ALLA PENICILLINA (SINISTRA) E AI MACROLIDI (DESTRA) [77]



attesterebbe a 26% e 37% rispettivamente [96].

E' interessante osservare come la percentuale di isolati resistenti alla penicillina sia dipendente dall'età dei pazienti e dal sito di isolamento, con valori superiori in caso di isolamenti dall'essudato dell'orecchio medio o dal fluido pleurico, nei bambini, e in caso di isolamenti da sangue e da liquor negli adulti [97].

Diversi sono i fattori di rischio per l'acquisizione di ceppi antibiotico-resistenti che sono stati indagati in letteratura [98-100]. Tra questi i principali sono: il precedente utilizzo di antibiotici, in particolare per lo sviluppo delle resistenze ai β -lattamici [85, 101-103], l'istituzionalizzazione, l'accesso a centri di cura giornalieri per i bambini e recenti infezioni respiratorie, le comorbidità, l'alcolismo e gli stati di immunodepressione [104].

1.3 ASPETTI EPIDEMIOLOGICI: PANORAMICA NAZIONALE

1.3.1 Infezioni pneumococciche invasive

I dati relativi all'incidenza in Italia delle patologie invasive causate dallo S. pneumoniae, rappresentate principalmente da meningite e sepsi, sono limitati e derivano quasi esclusivamente dalla banca dati del Sistema di Sorveglianza Speciale per le Malattie Batteriche Invasive istituito presso il Ministero della Salute [105] che raccoglie le segnalazioni legate alle notifiche, dalle Schede di Dimissione

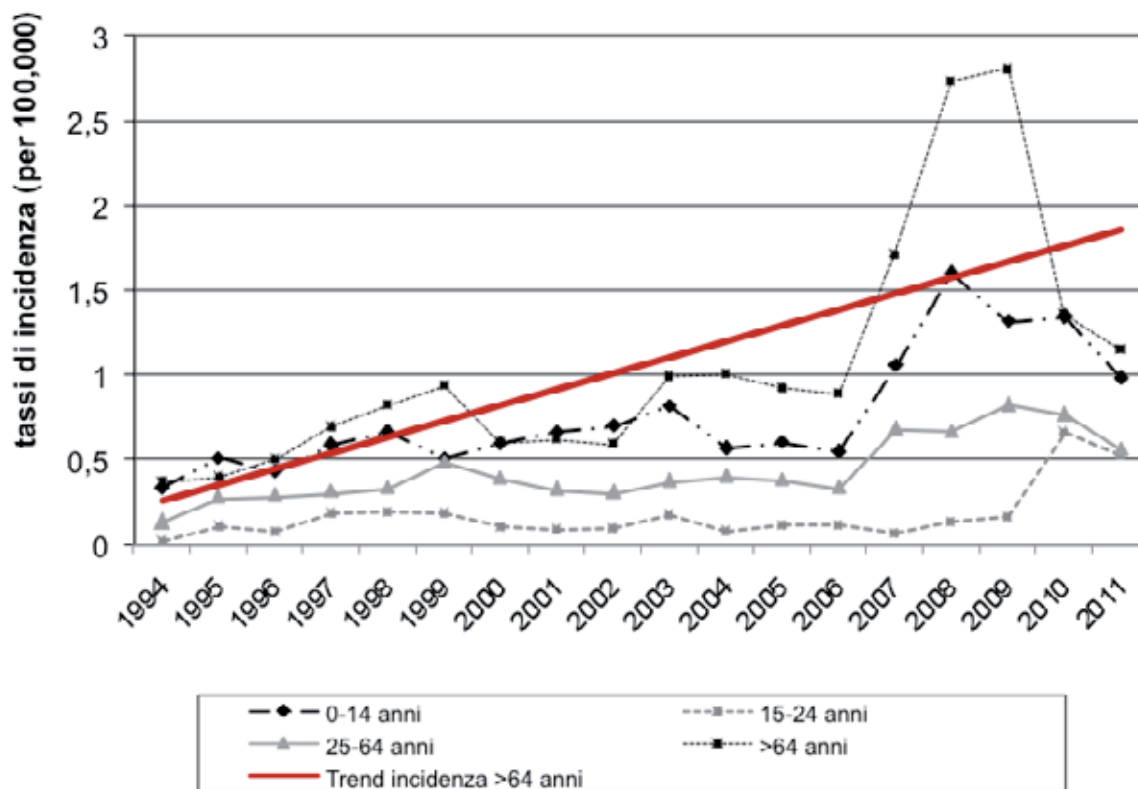
Ospedaliera (SDO) [106] e da alcune esperienze singole, per lo più regionali [107-111]. In base al numero dei casi fornito dal Sistema di Sorveglianza Speciale e ai dati di popolazione ISTAT [112], è possibile stimare l'incidenza media delle IPD in Italia pari a 1,04 casi per 100.000 abitanti, ben al di sotto della media statunitense di 23 per 100.000 [113], ma anche di quella europea (Spagna 10,5/100.000, Francia 9,5/100.000 e Inghilterra e Galles 6,6/100.000) [114-116]. Considerando tuttavia soltanto i casi di meningite pneumococcica, le differenze si riducono, probabilmente per ragioni legate alla sottostima derivante dal minor numero di notifiche rispetto ai casi effettivi e alla differenza nel definire e riconoscere come tali le sepsi pneumococciche e le altre IPD diverse dalla meningite [109].

Analizzando il dato di incidenza di IPD in Italia dal 1994 al 2011, anno di cui si dispongono gli ultimi dati completi, è possibile notare come o mostri un trend in costante aumento in tutte le classi di età, particolarmente in quella sopra i 64 anni (Figura 4).

Dal punto di vista della distribuzione per gruppi di età e per anno appare evidente come la fascia superiore ai 64 anni sia la più colpita insieme a quella dei bambini sotto ai 15 anni e come, a causa del cambiamento dei criteri di sorveglianza avvenuto nel 2007, il numero dei casi sia più che triplicato dal 2003 al 2009, per poi ridursi nuovamente nel 2010 [117]. In Italia, nei soggetti ultrasessantacinquenni, l'incidenza

FIGURA 4

TASSI DI INCIDENZA (PER 100.000) DI IPD IN ITALIA, STRATIFICATI PER FASCIA D'ETÀ
(ELABORAZIONE DEI DATI DEL SISTEMA DI SORVEGLIANZA SPECIALE PER
LE MALATTIE BATTERICHE INVASIVE E ISTAT)



delle malattie invasive pneumococciche è risultata, nello studio condotto in Piemonte ed in Puglia da D'Ancona et al., compresa tra 0,2 e 5,7 su 100.000, con una differenza fortemente influenzata dall'attitudine dei diversi centri a eseguire emocolture, soprattutto tra i pazienti più anziani; il 96% degli isolamenti è stato rappresentato da sierotipi presenti nel vaccino 23-valente [109]. La motivazione dei più elevati tassi d'incidenza rilevati negli ultrasessantacinquenni è legata al maggior numero di sepsi che colpiscono soprattutto la popolazione anziana, diversamente dalle meningiti che sono invece più tipiche di infanzia e adolescenza. Quanto detto trova conferma anche nei dati riportati in tabella 3, dai quali emergono evidenti differenze regionali nel numero di casi di IPD.

I dati dello studio di D'Ancona, confermati da quelli del rapporto dell'Emilia Romagna relativo all'epidemiologia delle malattie batteriche invasive nella regione nel periodo 1996-2009 [118], mostrano anche che il 62-63%

dei soggetti affetti da IPD è portatore di almeno una condizione patologica di base, quali immunosoppressione, diabete, cardiopatie, epatopatie, patologie respiratorie croniche, insufficienza renale e forme neoplastiche, note per essere associate a un aumentato rischio di IPD [109, 119-121]. Tra i giovani sotto i 25 anni tale percentuale è molto più bassa (20%) e il fattore più comunemente rilevato è la presenza di fistole liquorali [118]. Tra gli adulti e gli anziani le patologie predisponenti riscontrate con maggior frequenza sono epatopatie, cardiopatie, diabete e forme neoplastiche [118].

I dati più aggiornati relativi alla letalità complessiva per IPD sono limitati a esperienze regionali. In Emilia Romagna, nel periodo 1996-2009, essa è risultata pari al 20%, con un trend in lieve riduzione e con una maggiore aggressività del microrganismo tra adulti e anziani [118]; in Piemonte e in Puglia essa si è invece attestata sul 26% considerando il campione totale e sul 40% tra i pazienti con più di 65 anni, con il 46% dei decessi concentrati

TABELLA 3

INCIDENZA DI IPD NELLE DIVERSE REGIONI ITALIANE [105]		
REGIONI	NUMERO DI CASI DI IPD (ANNO 2009)	TASSI D'INCIDENZA PER 100.000 (ANNO 2009*)
Abruzzo	1	0,07
Basilicata	0	0,00
Calabria	2	0,10
Campania	11	0,19
Emilia Romagna	56	1,29
Friuli Venezia Giulia	7	0,57
Lazio	11	0,20
Liguria	8	0,50
Lombardia	211	2,17
Marche	2	0,13
Molise	0	0,00
P.A. Bolzano	12	2,41
P.A. Trento	31	5,96
Piemonte	210	4,74
Puglia	3	0,07
Sardegna	5	0,30
Sicilia	12	0,24
Toscana	15	0,40
Umbria	1	0,11
Valle d'Aosta	1	0,79
Veneto	139	2,85
Totale	738	1,23

* Tasso di incidenza non standardizzato calcolato sulla popolazione residente in ogni Regione, secondo i dati Demo Istat 2009.

fra le sepsi [109], mentre nel Lazio i decessi riscontrati sono stati il 18% [108]. L'isolamento dello *S. pneumoniae* dal sangue si è dimostrato un importante fattore prognostico, aumentando il rischio di decesso del 65% in pazienti affetti da meningite batterica [122].

Riguardo alle sepsi pneumococciche, non si hanno a oggi a disposizione studi ad hoc che ne analizzino l'incidenza in Italia. Dai dati della regione Emilia Romagna, confermati da quelli nazionali del Sistema di Sorveglianza, si può osservare come il 59% degli adulti sopra i 64 anni con una IPD abbia presentato un quadro clinico di sepsi, rispetto al 32% della fascia 0-14 anni [118]. I casi di sepsi da *S. pneumoniae* fra gli anziani sono, infatti, notevolmente più numerosi rispetto a quelli di meningite causata dallo stesso batterio e mostrano un trend in aumento negli ultimi 16 anni, rappresentando circa il 50%

del totale dei casi di sepsi segnalati [117]. A tal proposito è tuttavia necessario sottolineare che la disponibilità delle informazioni in merito ai casi di sepsi da *S. pneumoniae* risale all'anno 2007, poiché fino a quell'anno le uniche informazioni specifiche erano limitate all'incidenza delle meningiti [117].

Attraverso la consultazione delle SDO relative al periodo 1999-2005 [123], è stato valutato il numero di dimissioni da regime di ricovero ordinario nel cui campo "diagnosi principale" è stato riportato il codice ICD-9-CM 038.2, relativo alla sepsi pneumococcica. Ne è emerso quanto rappresentato in tabella 4 e figura 5.

Dai dati presentati, si nota come i maschi siano colpiti in misura lievemente maggiore rispetto alle femmine e si conferma il trend in aumento in tutte le fasce d'età, già osservato per

TABELLA 4

TASSI DI DIMISSIONE PER SEPSI PNEUMOCOCCICA (PER 100.000) STRATIFICATI PER SESSO E FASCIA DI ETÀ, NEL PERIODO 1999-2005 (DIMISSIONI IN REGIME DI RICOVERO ORDINARIO)							
ANNO	SESSO	0-14 ANNI	15-24 ANNI	25-44 ANNI	45-64 ANNI	>64 ANNI	TOTALE
1999	M	0,57 (24)	0,00 (0)	0,16 (14)	0,20 (14)	0,50 (21)	0,26 (73)
	F	0,33 (13)	0,06 (2)	0,08 (7)	0,08 (6)	0,37 (22)	0,17 (50)
2000	M	0,74 (31)	0,06 (2)	0,25 (22)	0,36 (25)	1,02 (43)	0,45 (123)
	F	0,58 (23)	0,03 (1)	0,10 (9)	0,08 (6)	0,51 (31)	0,24 (70)
2001	M	0,77 (32)	0,15 (5)	0,27 (24)	0,34 (24)	1,00 (43)	0,46 (128)
	F	0,46 (18)	0,03 (1)	0,11 (10)	0,10 (7)	0,60 (37)	0,25 (73)
2002	M	1,06 (44)	0,03 (1)	0,25 (22)	0,23 (16)	0,94 (41)	0,45 (124)
	F	0,68 (27)	0,06 (2)	0,09 (8)	0,19 (14)	0,80 (50)	0,34 (101)
2003	M	1,17 (49)	0,13 (4)	0,27 (24)	0,44 (31)	1,34 (60)	0,61 (168)
	F	1,08 (43)	0,07 (2)	0,24 (21)	0,20 (15)	1,12 (72)	0,52 (153)
2004	M	1,28 (54)	0,00 (0)	0,19 (17)	0,41 (29)	1,54 (71)	0,61 (171)
	F	0,73 (29)	0,03 (1)	0,07 (6)	0,27 (20)	0,86 (56)	0,38 (112)
2005	M	0,90 (38)	0,03 (1)	0,29 (26)	0,55 (40)	1,59 (75)	0,63 (180)
	F	0,80 (32)	0,07 (2)	0,26 (23)	0,29 (22)	1,05 (70)	0,50 (149)

i dati estrapolati dal Sistema di Sorveglianza e per le IPD in generale. In particolare, l'aumento più evidente si è verificato negli individui con più di 64 anni, per i quali i tassi di dimissione per sepsi pneumococcica appaiono più che raddoppiati nel 2005 rispetto al 1999.

Per le meningiti, le informazioni ricavabili dal Sistema di Sorveglianza Speciale mostrano che complessivamente il 27% delle meningiti batteriche in Italia è riconducibile allo *S. pneumoniae*; in particolare nell'anziano tale microrganismo rappresenta il principale patogeno responsabile, con una prevalenza di oltre il 50% (Figura 6) [110, 124].

Nel periodo 2000-2004, i casi di meningite pneumococcica segnalati al Sistema di Sorveglianza Speciale sono aumentati da 235 a 309, con una media di 264 e un'incidenza per anno di 0,4 casi per 100.000. In particolare, fra gli anziani, così come fra i bambini fino a 4 anni, l'incidenza è risultata più elevata pari a 0,6 e 0,75 casi per 100.000 rispettivamente [117, 125]. Gli studi osservazionali a disposizione riportano invece disomogeneità in relazione alla percentuale di casi di meningite batterica dovuti allo pneumococco, con valori che variano tra 23% e 89% [65, 108, 126]. Dalla consultazione dei ricoveri ordinari delle SDO si ottengono in

media 0,9 casi per 100.000, con valori superiori quindi rispetto a quelli sopra riportati.

Appare, infine, molto importante identificare i pazienti portatori di condizioni di rischio, in quanto comorbidità quali diabete, cancro, alcune malattie infettive e parassitarie e patologie debilitanti croniche, oltre a stili di vita come l'abitudine al fumo e l'alcolismo, sono risultati fattori prognostici negativi nella maggior parte degli studi [119-121, 127]. In relazione a patologie o condizioni predisponenti allo sviluppo di meningite, nello studio di Ricciardi et al. ben 101 pazienti (51,3% del totale) ne presentavano almeno una, tra cui otiti medie (47,1%), pregressi interventi di chirurgia maxillo-facciale e/o pregresse fratture della base cranica (17,1%), polmoniti (8,6%) e sinusiti (8,6%); il 3,5% dei pazienti aveva subito un intervento di splenectomia e il 15,7% dei casi si accompagnava a patologie sistemiche immunodepressive [110]. Analogamente, D'Ancona e colleghi hanno evidenziato che in 93 (62%) dei soggetti presi in esame era stata riconosciuta una o più delle patologie note per incrementare il rischio di IPD, benché nessuna fosse presente nei bambini al di sotto dei 2 anni (Tabella 5) [109].

FIGURA 5

TASSI DI DIMISSIONE PER SEPSI PNEUMOCOCCICA (PER 100.000) STRATIFICATI PER FASCIA D'ETÀ, NEL PERIODO 1999-2005 (RICOVERI ORDINARI).

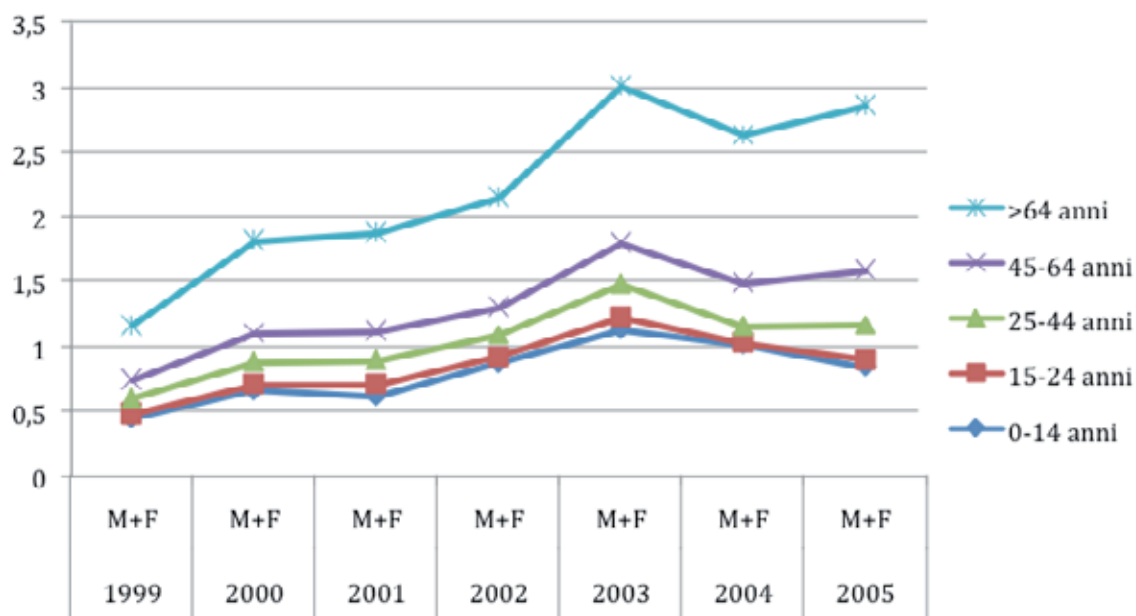
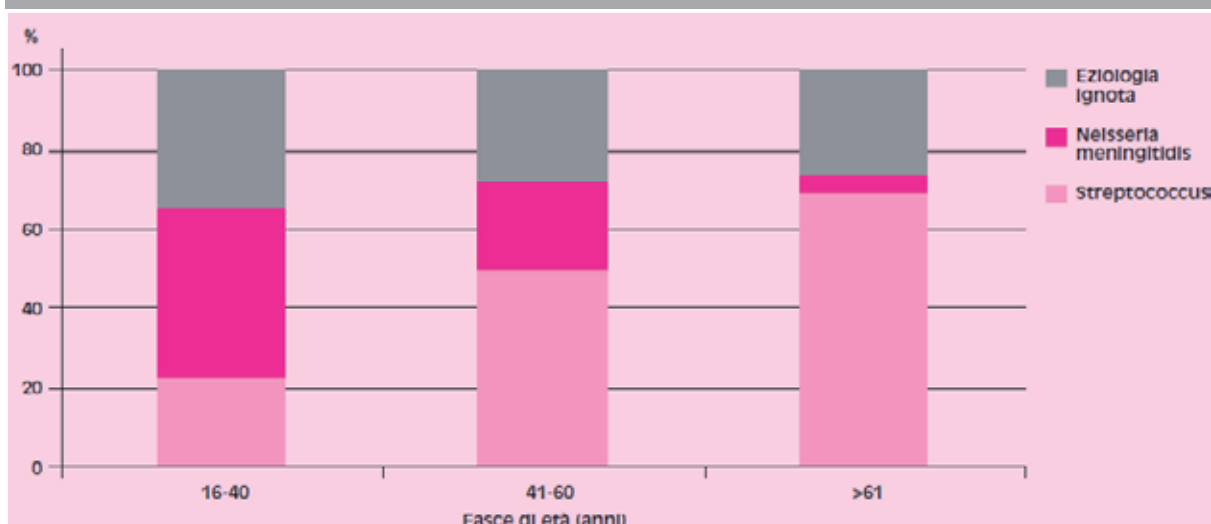


FIGURA 6

DISTRIBUZIONE DEI PRINCIPALI PATOGENI COINVOLTI NEI CASI DI MENINGITE PER FASCE D'ETÀ [110]



1.3.2 Polmonite pneumococcica

In Italia non si ha vasta disponibilità di dati epidemiologici sulle CAP per nessuna delle fasce di età né dei gruppi a rischio considerati in questo report. Ciò che appare evidente è che lo *S. pneumoniae* è tra gli agenti eziologici più frequenti di CAP, con valori che variano tra il

5% e il 55% [128-131].

L'epidemiologia delle polmoniti da pneumococco in Italia non è ben definita per diverse ragioni e, secondo alcuni Autori, l'incidenza di questa patologia è molto probabilmente sottostimata [109]. Una delle motivazioni è legata al fatto che, come per le polmoniti causate da altri patogeni, nella

TABELLA 5

COMORBOSITÀ IN 153 CASI DI IPD IN DUE REGIONI ITALIANE (APRILE 2001 – MARZO 2002) [109]

Underlying condition ^a	Number of patients	%
None	60	39.2
Immunosuppression (all cases, including HIV infection and cancer)	51	33.3
Diabetes	28	18.3
Smoking	20	12.9
HIV infection	22	14.4
Cirrhosis	15	9.8
Chronic respiratory diseases	23	15.1
Alcoholism/malnutrition	12	7.8
Renal failure	4	2.7
History of cranial trauma	1	0.6

^a Non-mutually exclusive conditions.

maggior parte dei casi la diagnosi viene stabilita con la semplice osservazione del quadro clinico, senza aver compiuto la ricerca dell'agente eziologico. Risulta, infatti, complesso e talvolta impossibile eseguire broncolavaggi o broncoaspirati o semplicemente raccogliere l'escreato in adeguate condizioni: nella gran parte dei casi emergono problemi di natura logistica (ad esempio, nel caso di pazienti allettati), altre volte non vi è una quantità di escreato sufficiente alla raccolta e alla successiva analisi e in alcuni casi è il paziente stesso che rifiuta di sottoporsi al prelievo [132]. Inoltre, in molte situazioni, al fine di prevenire un improvviso aggravamento delle condizioni del paziente, viene iniziata una terapia antibiotica empirica che non permette in seguito di identificare il microrganismo causale. A differenza delle IPD e per i motivi appena elencati, non esiste peraltro un sistema di sorveglianza che permetta una stima almeno approssimativa dell'incidenza, per cui gli unici dati possono essere estrapolati dalle SDO e dagli studi epidemiologici disponibili.

Per le SDO è stato preso in considerazione il codice ICD-9-CM 481.0 "polmonite pneumococcica", benché ne esistano altri relativi a polmoniti non specificate in cui può essere ricompresa anche l'eziologia pneumococcica [123]. I ricoveri ordinari per polmonite pneumococcica effettuati tra il 1999

e il 2005 sono mostrati in tabella 6.

Dai dati qui riportati si evince che il genere maschile risulta il più colpito e che il numero di ricoveri si è mantenuto stabile nel periodo considerato, con una media di circa 1.488 ricoveri all'anno tra i maschi e 992 tra le femmine. Osservando le fasce d'età, circa la metà delle ospedalizzazioni interessa gli ultrasessantacinquenni, con una lieve diminuzione in valori assoluti dal 1999 al 2005. La maggiore incidenza tra gli ultrasessantacinquenni è confermata anche da uno studio condotto nel Lazio tra il 1997 e il 1999, dove l'incidenza di CAP in questa fascia d'età si attestava sui 480 casi su 100.000 all'anno, per un totale di 558 casi su 100.000 all'anno considerando tutte le fasce di età [133].

Le informazioni ricavabili dagli altri studi osservazionali permettono di stimare l'incidenza delle CAP in Italia intorno all'1,3-2,3 casi ogni 1.000 abitanti all'anno, con tassi di ospedalizzazione variabili tra il 20% e il 32% [132-136]. In uno studio multicentrico è stato rilevato anche un gradiente geografico, con tassi di incidenza più elevati al Nord rispetto al Centro-Sud Italia [132]. Ciò appare interessante, in quanto tra le possibili associazioni è stato portato in causa il clima più mite presente nelle regioni centro-meridionali, il cui effetto benefico sulle infezioni respiratorie è emerso in una ricerca statunitense [137]. Nello studio di Viegi

e colleghi si aggiunge che l'incidenza di CAP è risultata di circa tre volte più bassa rispetto ai valori attesi: probabilmente ciò è dovuto a un bias da parte dei Medici di Medicina Generale (MMG) reclutati che potrebbero aver riportato esclusivamente i casi più gravi di sospetta CAP, o alla perdita di un certo numero di pazienti affetti rivoltisi direttamente all'ospedale senza avvisare il proprio MMG [132]. Ad ogni modo la stima resta vicina a quella di altri paesi europei, come la Spagna [138] e la Francia [139], benché inferiore a quella del Nord Europa e del Regno Unito [60, 140].

In un dossier elaborato dall'Agenzia Regionale di Sanità della Toscana, in collaborazione con il Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (CCM), sono stati raccolti i dati di mortalità per polmonite pneumococcica (ICD-9C-M 481.0) in Italia nel periodo 1985-2001, stratificati per fascia di età [141]. In tale periodo è stato osservato, a partire dai primi anni '90, un trend in notevole ascesa che ha interessato in misura maggiore gli anziani rispetto ai soggetti più giovani (Figura 7).

Si sottolinea peraltro che i dati ISTAT derivanti dalle schede di morte potrebbero sottostimare il problema: spesso, infatti, la patologia si manifesta in pazienti affetti da importanti comorbidità, sottoscritte come causa iniziale di decesso, o vi è la possibilità di perdere informazioni su pazienti che si spostano nelle varie Regioni italiane per ricevere cure. Altri limiti da considerare sono, infine, la possibilità di errori nella compilazione delle schede ISTAT e di interruzioni del flusso informativo [141].

La rilevazione di una maggiore mortalità tra gli anziani è confermata da uno studio precedente, effettuato tra il 1975 e il 1994, in cui sono stati ottenuti tassi di mortalità per polmonite di 12/100.000, con differenze tra le fasce d'età che vanno da 2,1/100.000 tra 0 e 4 anni a 70/100.000 negli ultrasessantacinquenni [142].

In relazione alle polmoniti, per comprendere con maggiore precisione il burden of disease legato allo *S. pneumoniae*, resta comunque il grande problema dell'identificazione dell'agente eziologico. Nel documento relativo alle Malattie Respiratorie allegato al Piano Sanitario Regionale 1999-2001 dell'Emilia Romagna, si evidenzia che per quasi tutti i pazienti ospedalizzati presi in osservazione la causa di morte addebitata è stata di broncopolmonite o polmonite non specificate (codici ICD-9-CM 485 e 486), mentre

per soli 56 pazienti su 7.742 (0,6%) è stata di polmonite pneumococcica, con percentuali particolarmente elevate tra i soggetti con più di 55 anni e in misura ancora più elevata tra i soggetti sopra i 70 e gli 80 anni [143].

1.3.3 Sierotipi e antibiotico-resistenza in Italia

Per quanto concerne la distribuzione sierotipica in Italia, possiamo in questa sede rimarcare delle peculiarità del nostro paese emerse già in studi epidemiologici condotti qualche anno fa. Infatti, nello studio di sorveglianza condotto da D'Ancona et al. nel 2005, è emerso come il sierotipo più comune fosse, considerando tutte le fasce di età, il 14, seguito dal 3. La cosa più interessante è tuttavia la maggior frequenza del sierotipo 3 nella popolazione over 65 anni di età, seguito dai sierotipi 14, 7F, 23F e 19A [109]. Anche lo studio di Schito et al. [144], condotto su 328 casi di malattie invasive da pneumococco di cui si è proceduto alla sierotipizzazione, è emerso che nella popolazione adulta al di sopra dei 18 anni, il sierotipo 3 è risultato il più comune, seguito dal 7F, dal 23F e dal 19A. Nel più recente studio di Schito et al. viene ulteriormente confermata la maggior diffusione del sierotipo 3 nella popolazione al di sopra dei 50 anni, seguito dal 19A, dal 14, dal 23F, dal 7F e dal 19F [145]. Tali risultati sono stati confermati nel successivo studio prospettico realizzato a cavallo del 2011 e del 2012 che, su un totale di 494 isolati sierotipizzati (rispetto ai 507 di partenza), ha messo in evidenza 35 sierotipi di cui 6 rappresentanti il 52,6% di tutti i microrganismi: l'1 (12,5%), il 19A (11,7%), il 3 (9,9%), il 7F (7,9%), il 14 (6,6%) e il 4 (3,9%) [62]. L'analisi di sierotipizzazione ha inoltre dimostrato che un 31,4% dei microrganismi sierotipizzati non risulta incluso in alcuno dei vaccini disponibili. Da questi dati gli autori hanno stimato una copertura teorica da parte del vaccino pneumococcico 13-valente nei soggetti ultracinquantenni pari al 70,4% [62]. Il progetto PROTEKT ITALIA ha raccolto dai Laboratori di Microbiologia distribuiti sul territorio nazionale i dati di antibiotico-resistenza relativi agli anni 2002-2004 [146]. Lo studio ha dimostrato una sostanziale stabilità dei dati di non suscettibilità alla penicillina con percentuali del 23,7% nel 2002, del 23,4% nel 2003 e del 22,7% nel 2004. Prendendo

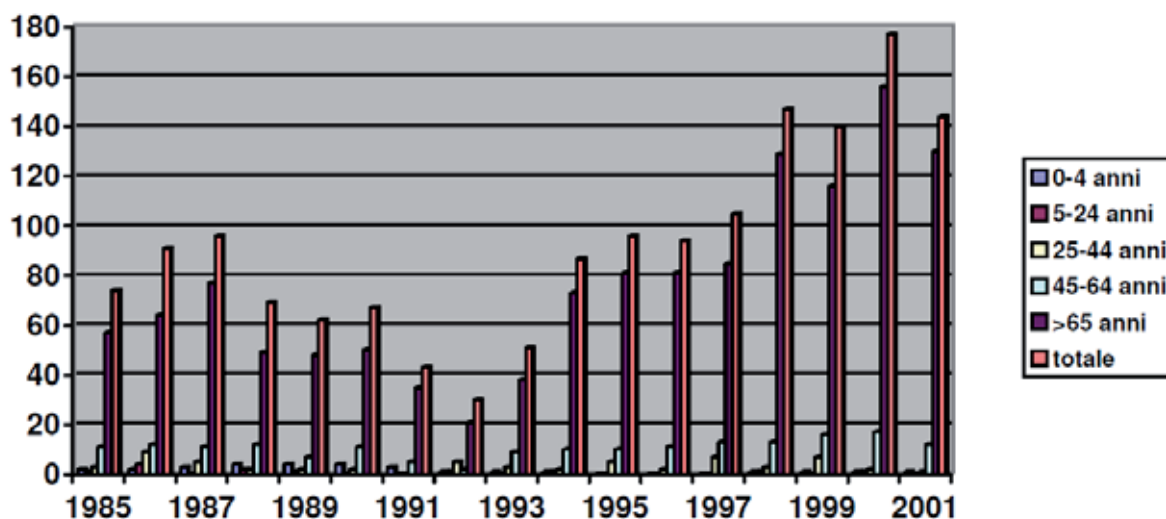
TABELLA 6

TASSI DI DIMISSIONI PER POLMONITE PNEUMOCOCCICA (PER 100.000), STRATIFICATI PER SESSO E FASCIA DI ETÀ, NEL PERIODO 1999-2005 (DIMISSIONI IN REGIME DI RICOVERO ORDINARIO)

ANNO	SESSO	0-14 ANNI	15-24 ANNI	25-44 ANNI	45-64 ANNI	>64 ANNI	TOTALE
1999	M	5,82 (244)	1,48 (53)	2,46 (214)	4,84 (336)	18,85 (784)	5,92 (1631)
	F	4,65 (185)	1,10 (38)	1,50 (130)	2,33 (170)	8,58 (513)	3,53 (1036)
2000	M	5,86 (245)	1,04 (36)	2,53 (221)	4,78 (333)	16,96 (718)	5,64 (1554)
	F	4,89 (194)	0,96 (32)	1,44 (125)	2,05 (150)	7,64 (464)	3,29 (966)
2001	M	7,29 (304)	1,08 (36)	2,30 (202)	3,89 (272)	14,84 (641)	5,28 (1455)
	F	5,77 (228)	1,15 (37)	1,19 (104)	1,45 (106)	6,22 (384)	2,92 (859)
2002	M	7,11 (296)	1,08 (35)	2,10 (185)	3,19 (224)	13,56 (593)	4,83 (1333)
	F	5,93 (234)	0,74 (23)	1,06 (92)	1,86 (137)	5,95 (374)	2,92 (860)
2003	M	8,55 (358)	1,30 (41)	2,07 (183)	3,45 (244)	14,35 (644)	5,29 (1470)
	F	7,77 (308)	1,42 (43)	1,17 (102)	1,69 (125)	7,37 (473)	3,56 (1051)
2004	M	8,67 (365)	1,12 (35)	1,94 (174)	3,25 (232)	12,49 (574)	4,92 (1380)
	F	8,31 (331)	0,70 (21)	1,25 (111)	1,73 (129)	6,72 (439)	3,46 (1031)
2005	M	9,62 (408)	1,34 (42)	2,24 (203)	3,71 (268)	14,18 (669)	5,60 (1590)
	F	7,97 (320)	1,01 (30)	1,44 (128)	2,10 (158)	7,55 (503)	3,79 (1139)

FIGURA 7

MORTALITÀ PER POLMONITE PNEUMOCOCCICA (ICD-9-CM 481.0) IN ITALIA NEL PERIODO 1985-2001, STRATIFICATA PER FASCIA DI ETÀ [141]



a riferimento i dati del 2004, la resistenza a livello intermedio è risultata superiore a quella di grado elevato (rispettivamente 17,1% e 5,6%). Molto più rilevanti sono le percentuali di resistenza ai macrolidi, al cotrimossazolo e alla tetraciclina che, nel 2004, sono risultate pari al 41,2%, al 36,2% e al 34,2% rispettivamente. Anche la resistenza ai macrolidi è risultata pressoché stabile nel triennio.

I dati del rapporto EARS-net relativi al 2011 dimostrano come la percentuali di ceppi non sensibili alla penicillina si attestò sul 6,9% (IC95% 4-12%), mentre quella dei patogeni non suscettibili ai macrolidi sul 27,4% (IC95% 22-33%) [77]. Tali valori sembrerebbero porsi in linea con quelli rilevati negli anni 2001-2002 dallo studio Gispneumo che ha indagato l'epidemiologia delle resistenze dei principali patogeni respiratori grazie alla collaborazione di 41 laboratori di Microbiologia Clinica nel 2001 e di 39 nel 2002. Le percentuali di resistenza alla penicillina e ai macrolidi sono risultate rispettivamente pari a 5,5-8,2% e 26,1-32,6% [147].

Lo studio prospettico di Debbia et al., già citato, riporta, sui 507 isolamenti di *S. pneumoniae*, una frequenza di resistenza alla penicillina pari al 16,1%, con la sensibilità intermedia prevalentemente rappresentata (13,5%), e un picco di 40,4% di resistenza

all'eritromicina, rispetto al 26,9% nei confronti della clindamicina [62].

1.4 CONCLUSIONI

S. pneumoniae è un microrganismo che colonizza il faringe del 30-70% degli adulti sani. Se ne conoscono 91 sierotipi di cui solo un ristretto numero è tuttavia virulento e coinvolto nello sviluppo delle infezioni sistemiche e a livello delle vie respiratorie.

Il rischio di sviluppare un'infezione pneumococcica aumenta con l'età (sopra 64 anni) e con la presenza di comorbidità, come le patologie croniche polmonari, che interessano circa il 6% della popolazione italiana e il diabete, che colpisce il 5%. Anche le altre malattie cronico - degenerative sono associate a un rischio aumentato, così come l'esposizione al fumo e l'alcolismo. Va osservato come queste stesse condizioni siano associate anche a un eccesso di mortalità per infezioni pneumococciche.

Il tasso d'incidenza delle malattie invasive da pneumococco (IPD) ha un andamento a due picchi con interessamento dell'età infantile e dell'età adulta - avanzata; le polmoniti acquisite in comunità (CAP) affliggono invece prevalentemente la popolazione anziana. In

Europa la prima causa di CAP è rappresentata dall'infezione pneumococcica che contribuisce a circa il 40% dei casi; la polmonite pneumococcica colpisce circa 100 soggetti su 100.000 adulti ogni anno. La batteriemia e le meningiti da *S. pneumoniae* colpiscono, invece, rispettivamente 15-19 e 1-2 adulti su 100.000 ogni anno.

In Italia, i dati relativi alle IPD vengono forniti dal Sistema di Sorveglianza Speciale per le Malattie Batteriche Invasive, mentre non esistono sistemi volti alla rilevazione sistematica dei dati delle CAP. Dagli studi epidemiologici condotti si stima che l'incidenza delle CAP in Italia sia pari a 1,3-2,3 casi su 1.000 abitanti all'anno con il 5-55% sostenuto da *S. pneumoniae*. In accordo ai dati del Sistema di Sorveglianza Speciale, l'incidenza media delle IPD risulta di 1,04 casi per 100.000 abitanti benchè questo valore possa essere considerato sottostimato, soprattutto con riferimento al

confronto con i dati europei. I dati di notifica, così come quelli di ospedalizzazione, mettono in evidenza un trend in crescita soprattutto negli individui con più di 64 anni.

Con riferimento ai sierotipi emergenti e al problema dell'antibiotico-resistenza, dal rapporto annuale dell'European Antimicrobial Resistance Surveillance Network risulta che i sierogruppi più frequentemente isolati sono l'1, il 19, il 7 e il 3. La percentuale di isolati non sensibili alla penicillina risulta complessivamente dell'8,8% mentre quella degli isolati non suscettibili ai macrolidi del 14,6%. Tali percentuali aumentano al 26% e 37% rispettivamente nel Sud Europa. In Italia, i sierotipi più comuni sono rappresentati dall'1, dal 19A, dal 3, dal 7F, dal 14 e dal 4 con una frequenza di resistenza alla penicillina e all'eritromicina pari al 16,1% e al 40,4% rispettivamente.

Bibliografia

- [1] Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. *Clin Infect Dis* 2000;30:100-21.
- [2] La Placa. *Principi di Microbiologia Medica*. Edizioni Esculapio Medicina, 2010.
- [3] Jedrzejewski MJ. Pneumococcal virulence factors: structure and function. *Microbiol Mol Biol Rev* 2001;65:187-207.
- [4] Caramia G, Pastorelli G. Vaccinazione antipneumococcica, attualità e prospettive. *Minerva pediatrica* 2005;57:229-41.
- [5] Ghaffar F, Friedland IR, McCracken GH Jr. Dynamics of nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(7):638-46.
- [6] Nunes S, Almeida S, Paulo AC, et al. The Pneumoel Project: Pneumococcal colonization among the elderly in Portugal. ISPPD-8, Poster No 165.
- [7] Durando P, Alicino C, Orsi A, et al. Active surveillance of viral and bacterial respiratory tract infections in subjects ≥60 years: implications for the immunization strategies. 8th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD). Iguazu Falls, Brazil, 11-15 marzo 2012. Poster 142.
- [8] Rückinger S, von Kries R, Siedler A, van der Linden M. Association of Serotype of *Streptococcus pneumoniae* With Risk of Severe and Fatal Outcome. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(2):118-22.
- [9] Hausdorff W. Haemophilus, meningococcus and pneumococcus: comparative epidemiologic patterns of disease. *Int J Clin Pract Suppl* 2001;(118):2-4.
- [10] Lynch JP 3rd, Zhanell GG. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology and risk factors, evolution of antimicrobial resistance, and impact of vaccines. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16(3):217-25.
- [11] Evans AS, Brachman PS [Eds]. *Bacterial infections of humans: epidemiology and control*. New York Plenum Medical Book Co, 1998.
- [12] Kim PE, Musher DM, Glezen WP, Rodriguez-Barradas MC, Nahm WK, Wright CE. Association of invasive pneumococcal disease with season, atmospheric conditions, air pollution, and the isolation of respiratory viruses. *Clin Infect Dis* 1996;22:100-6.
- [13] WHO. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. WHO position paper. *Weekly epidemiological record* 2008;42:373-84.

- [14] Forestier E. Managing adult patients with acute community-acquired meningitis presumed of bacterial origin. *Med Mal Infect* 2009;39(7-8):606-14.
- [15] Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, de Gans J. Arthritis in adults with community-acquired bacterial meningitis: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2006;6:64.
- [16] Aguilar JC, Martínez MM, Daza R, Mendaza P. Septic arthritis caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Rev Clin Esp* 1997;197(12):822-4.
- [17] Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious disease 5th edition. Churchill Livingstone, 1999.
- [18] Cunningham-Rundles C. Clinical and immunologic analyses of 103 patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 1989;9:22-33.
- [19] Umetsu DT, Ambrosino DM, Quinti I, et al. Recurrent sinopulmonary infection and impaired antibody response to bacterial capsular polysaccharide antigen in children with selective IgG subclass deficiency. *N Engl J Med* 1985;313:1247-51.
- [20] Yee AMF, Phan HM, Zuniga R, et al. The Fcγ₃R11a-R131 allotype increases risk for bacteremic pneumococcal infection. *Clin Infect Dis* 1999;29.
- [21] Savage DG, Lindenbaum J, Garrett TJ. Biphasic pattern of bacterial infection in multiple myeloma. *Ann Intern Med* 1982;96:47-50.
- [22] Rodriguez-Barradas MC, Musher DM, Lahart C, et al. Antibody to capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae* after vaccination of human immunodeficiency virus-infected subjects with 23-valent pneumococcal vaccine. *J Infect Dis* 1992;165:553-556.
- [23] Janoff EN, O'Brien J, Thompson P, et al. *Streptococcus pneumoniae* colonization, bacteremia, and immune response among persons with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1993;167:49-56.
- [24] Anderson DC, Schmalstieg FC, Finegold MJ, et al. The severe and moderate phenotypes of heritable Mac-1, LFA-1 deficiency: Their quantitative definition and relation to leukocyte dysfunction and clinical features. *J Infect Dis* 1985;152:668-89.
- [25] Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev* 1991;4:359-95.
- [26] Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1997;46(RR-8):1-24.
- [27] Woodhead MA. Pneumonia in the elderly. *J Antimicrob Chemother* 1994;34(suppl A):85-92.
- [28] Lipsky BA, Boyko EJ, Inui TS. Risk factors for acquiring pneumococcal infections. *Arch Intern Med* 1986;146:2179-85.
- [29] Butler JC, Schuchat A. Epidemiology of pneumococcal infections in the elderly. *Drugs & Aging* 1999;15(Suppl 1):11-9.
- [30] World Health Organization. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2008;83:373-84.
- [31] Preventing Pneumococcal Disease Among Infants and Young Children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2000;49(RR-9):1-35.
- [32] Hodges RG, MacLeod CM. Epidemic pneumococcal pneumonia. IV. The relationship of nonbacterial respiratory disease to pneumococcal pneumonia. *Am J Hyg* 1946;44:231-43.
- [33] Jones EE, Alford PL, Reingold AL, et al. Predisposition to invasive pneumococcal illness following parainfluenza type 3 virus infection in chimpanzees. *J Am Vet Med Assoc* 1998;185:1351-3.
- [34] Burman LA, Norrby R, Trollfors B. Invasive pneumococcal infections: Incidence, predisposing factors, and prognosis. *Rev Infect Dis* 1985;7:133-142.
- [35] Fang GD, Fine M, Orloff J, et al. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy: A prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine (Baltimore)* 1990;69:307-16.
- [36] Gluckman SJ, Dvorak VC, MacGregor RR. Host defenses during prolonged alcohol consumption in a controlled environment. *Arch Intern Med* 1977;137:1539-43.
- [37] Young CL, MacGregor RR. Alcohol and host defenses: Infectious consequences. *Infect Med* 1989;6:163-75.
- [38] CDC. Recommended Adult Immunization Schedule – United States, 2009. *MMWR* 2009;57:Q1-Q4.
- [39] Heffron R. Pneumonia: With Special Reference to *Pneumococcus Lobar Pneumonia*. A Commonwealth Fund Book. Copyright 1939. The Commonwealth Fund. Reprinted by Harvard University Press: Cambridge, 1979.
- [40] Kaplan V, Angus DC, Griffin MF, et al. Hospitalized community acquired pneumonia in the elderly: age- and sex-related patterns of care and outcome in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:766-72.
- [41] Cullingford GL, Watkins DN, Watts AD. Severe late postsplenectomy infection. *Br J Surg* 1991;78:716-21.
- [42] Updated recommendations for prevention on invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine

- (PPSV23). *MMWR Recomm Rep* 2010;59(34):1102-6.
- [43] WHO. Tobacco Key Facts. Disponibile da: <http://who.int/topics/tobacco/facts/en/index/html> (ultimo accesso: 05.01.2013).
- [44] US Census Bureau. Table 094. Midyear Population by Age and Sex. 2009. Disponibile da: <http://www.census.gov/ipc/www/idb/worldpopinfo.html> (ultimo accesso: 05.01.2013).
- [45] WHO. Asthma. Fact Sheet. Disponibile da: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/index.html> (ultimo accesso: 05.01.2013).
- [46] WHO. Diabetes Fact Sheet. Disponibile da: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/#> (ultimo accesso: 05.01.2013).
- [47] WHO. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Fact Sheet. Disponibile da: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/index.html> (ultimo accesso: 05.01.2013).
- [48] WHO. The Global Burden of Disease: 2004 Update. Disponibile da: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf (ultimo accesso: 05.01.2013).
- [49] WHO. World Health Statistics 2009. Disponibile da: http://www.who.int/whosis/whostat/EN_WHS09_Full.pdf (ultimo accesso: 05.01.2013).
- [50] Rapporto Osservasalute 2011.
- [51] Istat. Annuario Statistico Italiano 2010.
- [52] Dowell SF, Whitney CG, Wright C, Rose CE Jr, Schuchat A. Seasonal patterns of invasive pneumococcal disease. *Emerg Infect Dis* 2003;9(5):573-9.
- [53] White AN, Ng V, Spain CV, Johnson CC, Kinlin LM, Fisman DN. Let the sun shine in: effects of ultraviolet radiation on invasive pneumococcal disease risk in Philadelphia, Pennsylvania. *BMC Infect Dis* 2009;9:196.
- [54] O'Brien KL, Walters MI, Sellman J. Severe pneumococcal pneumonia in previously healthy children: the role of preceding influenza infection. *Clin Infect Dis* 2000;30:784-9.
- [55] Madhi SA, Klugman KP. A role for *Streptococcus pneumoniae* in virus-associated pneumonia. *Nat Med* 2004;10:811-8.
- [56] Goetghebuer T, West TE, Wermenbol V, Cadbury AL, Milligan P, Lloyd-Evans N. Outcome of meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b in children in The Gambia. *Trop Med Int Health* 2000;5(3):207-13.
- [57] WHO Initiative for Vaccine Research Division. Acute Respiratory Infections, *Streptococcus pneumoniae*.
- [58] Eskola J, Black S, Shinefield H. Pneumococcal conjugate vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA [Eds]. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Inc, 2004.
- [59] Fedson DS, Scott JA. The burden of pneumococcal disease among adults in developed and developing countries: what is and is not known. *Vaccine* 1999;17 Suppl 1:S11-8.
- [60] Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, et al. Incidence of community acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. *Am J Epidemiol* 1993;137:977-88.
- [61] CDC. Active bacterial surveillance (ABCs) report. Emerging infections program network. *Streptococcus pneumoniae*, 2009. Disponibile da: <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/spneu09.pdf> (ultimo accesso: 05.01.2013).
- [62] Debbia EA, Fadda G, Nicoletti G, Schito GC. Sierotipi di *Streptococcus pneumoniae* che causano infezioni invasive e/o respiratorie in pazienti adulti e anziani (con età > 50 anni) ospedalizzati in Italia: studio prospettico. *GIMMOC* 2012;XVI(4):94-118.
- [63] Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. *Eur Respir J* 2002;20(Suppl. 36):20s-27s.
- [64] Muench DF. Pneumococcal infections. Disponibile online da: <http://emedicine.medscape.com/article/225811> (ultimo accesso: 05.01.2013).
- [65] Principi N, Marchisio P. Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* in Italian children. *Acta Paediatr Suppl* 2000;89(435):40-3.
- [66] Kothe H, Bauer T, Marre R, et al. Outcome of community-acquired pneumonia: influence of age, residence status and antimicrobial treatment. *Eur Respir J* 2008;32(1):139-46.
- [67] O'Brien KL, Wolfson IJ, Watt JP, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet* 2009;374(9693):893-902.
- [68] European Respiratory Society/European Lung Foundation. Major respiratory diseases: pneumonia. In: Loddenkemper R, Gibson GJ, Sibille Y [Eds]. *European Lung White Book. The First Comprehensive Survey on Respiratory Health in Europe*. Sheffield, European Respiratory Society Journals, 2003.
- [69] WHO. Immunization, Vaccines and Biological Division. Pneumococcal vaccines. Disponibile da: www.who.int/vaccines/en/pneumococcus.shtml (ultimo accesso: 05.01.2013).
- [70] Rudan I, Campbell H. The deadly toll of S pneumoniae and H influenzae type b. *Lancet* 2009;374(9693):854-6.
- [71] Robinson KA, Baughman W, Rothrock G, et al. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in the United States, 1995 to 1998: Opportunities for prevention in the conjugate vaccine era. *JAMA* 2001;285:1729-35.

- [72] Lexau CA, Lynfield R, Danila R, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2005;294(16):2043.
- [73] Imöhl M, Reinert RR, van der Linden M. Serotype-specific penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Germany from 1992 to 2008. *Int J Med Microbiol* 2010;300(5):324-30.
- [74] Vickers I, Fitzgerald M, Murchan S, et al. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease in the Republic of Ireland. *Epidemiol Infect* 2011;139(5):783-90.
- [75] Harboe ZB, Benfield TL, Valentiner-Branth P, et al. Temporal trends in invasive pneumococcal disease and pneumococcal serotypes over 7 decades. *Clin Infect Dis* 2010;50(3):329-37.
- [76] Aguiar SI, Serrano I, Pinto FR, et al. Changes in *Streptococcus pneumoniae* serotypes causing invasive disease with non-universal vaccination coverage of the seven-valent conjugate vaccine. *Clin Microbiol Infect* 2008;14(9):835-43.
- [77] Antimicrobial resistance surveillance in Europe. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2011.
- [78] Trotter CL, Waight P, Andrews NJ, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in the pre-conjugate vaccine era: England and Wales, 1996-2006. *J Infect* 2010;60(3):200-8.
- [79] Vallès X, Marcos A, Pinart M, et al. Hospitalized community-acquired pneumonia due to *Streptococcus pneumoniae*: Has resistance to antibiotics decreased? *Chest* 2006;130(3):800-6.
- [80] Jefferies JM, Smith AJ, Edwards GF, McMenamin J, Mitchell TJ, Clarke SC. Temporal analysis of invasive pneumococcal clones from Scotland illustrates fluctuations in diversity of serotype and genotype in the absence of pneumococcal conjugate vaccine. *J Clin Microbiol* 2010;48(1):87-96.
- [81] Dortet L, Ploy MC, Poyart C, Raymond J. Emergence of *Streptococcus pneumoniae* of serotype 19A in France: molecular capsular serotyping, antimicrobial susceptibilities, and epidemiology. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;65(1):49-57.
- [82] Klugman KP. Pneumococcal resistance to antibiotics. *Clin Microbiol Rev* 1990;3:171-196.
- [83] Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: an overview. *Clin Infect Dis* 1992;15:77-83.
- [84] Doern GV, Richter SS, Miller A. Antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* in the United States: have we begun to turn the corner on resistance to certain antimicrobial classes? *Clin Infect Dis* 2005;41:139-148.
- [85] Lynch JPIII, Zhanel GG. Escalation of antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae*: implications for therapy. *Semin Respir Crit Care Med* 2005;26:575-616.
- [86] Jacobs MR, Koornhof HJ, Robins-Browne RM. Emergence of multiply resistant pneumococci. *N Engl J Med* 1978;299:735-740.
- [87] Hsieh YC, Hsueh PR, Lu CY, Lee PI, Lee CY, Huang LM. Clinical manifestations and molecular epidemiology of necrotizing pneumonia and empyema caused by *Streptococcus pneumoniae* in children in Taiwan. *Clin Infect Dis* 2004;38: 830-835.
- [88] Doern GV, Heilmann KP, Huynh HK, Rhomberg PR, Coffman SL, Brueggemann AB. Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States during 1999-2000, including a comparison of resistance rates since 1994-1995. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1721-1729.
- [89] Gherardi G, Fallico L, Del Grosso M. Antibiotic-resistant invasive pneumococcal clones in Italy. *J Clin Microbiol* 2007;45:306-312.
- [90] Gay K, Baughman W, Miller Y. The emergence of *Streptococcus pneumoniae* resistant to macrolide antimicrobial agents: a 6-year population-based assessment. *J Infect Dis* 2000; 182:1417-1424.
- [91] Corso A, Severina EP, Petruk VF, Mauriz YR, Tomasz A. Molecular characterization of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates causing respiratory disease in the United States. *Microb Drug Resist* 1998;4:325-337.
- [92] Widdowson CA, Klugman KP. Emergence of the M phenotype of erythromycin-resistant pneumococci in South Africa. *Emerg Infect Dis* 1998;4:277-281.
- [93] Kresken M, Henrichfreise B, Bagel S, Brauers J, Wiedemann B. High prevalence of the ermB gene among erythromycin-resistant streptococcus pneumoniae isolates in Germany during the winter of 2000-2001 and in vitro activity of telithromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(8):3193-5.
- [94] European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Disponibile online da: <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/index.aspx> (ultimo accesso: 05.01.2013).
- [95] EARS Net Report for Quarter 4 2011.
- [96] Felmingham D, Cantón R, Jenkins SG. Regional trends in beta-lactam, macrolide, fluoroquinolone and telithromycin resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolates 2001-2004. *J Infect* 2007;55(2):111-8.
- [97] Kempf M, Baraduc R, Bonnabau H, Brun M, et al. Epidemiology and antimicrobial resistance of

- Streptococcus pneumoniae* in France in 2007: data from the pneumococcus surveillance network. *Microb Drug Resist* 2011;17(1):31-6.
- [98] Bédos JP, Chevret S, Chastang C, et al. Epidemiological features of and risk factors for infection by *Streptococcus pneumoniae* strains with diminished susceptibility to penicillin: findings of a French survey. *Clin Infect Dis* 1996;22:63.
- [99] Moreno F, Crisp C, Jorgensen JH, Patterson JE. The clinical and molecular epidemiology of bacteremias at a university hospital caused by pneumococci not susceptible to penicillin. *J Infect Dis* 1995;172:427.
- [100] Ruhe JJ, Myers L, Mushatt D, Hasbun R. High-level penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* bacteremia: identification of a low-risk subgroup. *Clin Infect Dis* 2004;38:508.
- [101] Vanderkooi OG, Low DE, Green K, et al. Predicting antimicrobial resistance in invasive pneumococcal infections. *Clin Infect Dis* 2005;40:1288.
- [102] Riedel S, Beekmann SE, Heilmann KP. Antimicrobial use in Europe and antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26: 485-490.
- [103] Granizo JJ, Aguilar L, Casal J, Garcia-Rey C, Dal-Re R, Baquero F. *Streptococcus pneumoniae* resistance to erythromycin and penicillin in relation to macrolide and beta-lactam consumption in Spain (1979-1997). *J Antimicrob Chemother* 2000;46:767-773.
- [104] Hartmut ML. Managing community-acquired pneumonia: A European perspective *Respiratory Medicine* 2007;101:1864-1873.
- [105] Sistema di Sorveglianza Speciale per le Malattie Batteriche Invasive (SIMD), banca dati. Disponibile da: <http://www.simi.iss.it/bancaDati.aspx> (ultimo accesso: 01.07.2012).
- [106] Ministero della Salute. Ricoveri ospedalieri (SDO). Disponibile da: http://www.salute.gov.it/ricoveriOspedalieri/ric_informazioni/sceltadrg.jsp (ultimo accesso: 01-07-2012).
- [107] Gherardi G, D'Ambrosio F, Monaco M, et al. Population structure of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in Italy prior to the implementation of the 7-valent conjugate vaccine (1999-2003). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28(1):99-103.
- [108] Giorgi Rossi P, Mantovani J, Ferroni E, et al. Incidence of bacterial meningitis (2001-2005) in Lazio, Italy: the results of an integrated surveillance system. *BMC Infect Dis* 2009;9:13.
- [109] D'Ancona F, Salmaso S, Barale A, et al. Incidence of vaccine preventable pneumococcal invasive infections and blood culture practices in Italy. *Vaccine* 2005;23(19):2494-500.
- [110] Ricciardi L, Meini M, Luchi S, et al. Le meningiti batteriche dell'adulto: studio retrospettivo multicentrico della Toscana. *Infez Med* 2006;14(2):77-84.
- [111] Pompa MG. Modalità di sorveglianza delle malattie invasive. *Ann Ig* 2002 (Suppl. 7);14:17-20.
- [112] Demo ISTAT. Popolazione residente per età, sesso e stato civile al 1° gennaio. Disponibile da: <http://demo.istat.it/index.html> (ultimo accesso: 01.07.2012).
- [113] Robinson KA, Baughman W, Rothrock G, et al. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in the United States. 1995-1998: Opportunities for prevention in the conjugate vaccine era. *JAMA* 2001;285(13):1729-35.
- [114] Dominguez A, Salleras L, Cardena N, et al. The epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* disease in Catalonia (Spain). A hospital-based study. *Vaccine* 2002;20(23-24):2989-94.
- [115] Cartwright K. Pneumococcal disease in western Europe: burden of disease, antibiotic resistance and management. *Eur J Pediatr* 2002;161(4):188-95.
- [116] Sleeman K, Knox K, George R, et al. Invasive pneumococcal disease in England and Wales: vaccination implications. *J Infect Dis* 2001;183(2):239-46.
- [117] Sistema di Sorveglianza Speciale per le Malattie Batteriche Invasive (SIMI) - Istituto Superiore di Sanità (ISS). Dati di sorveglianza delle malattie batteriche aggiornati al 24 febbraio 2012. Disponibile da: http://www.simi.iss.it/files/Report_MBI.pdf (ultimo accesso: 01.08.2012).
- [118] Frasca G, Pascucci MG, Mattivi A, Moschella L, Borrini BM, Finarelli AC. Epidemiologia delle malattie invasive batteriche in Emilia Romagna. Periodo 1996-2009. Disponibile da: <http://www.epicentro.iss.it/regioni/emilia/pdf/malattieInvBattER09.pdf> (ultimo accesso: 01.07.2011).
- [119] Kastenbauer S, Pfister H-W. Pneumococcal meningitis in adults. Spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. *Brain* 2003;126:1015-25.
- [120] McMillan DA, Lin CY, Aronin SI, Quagliarello VJ. Community-acquired bacterial meningitis in adults: categorization of causes and timing of death. *Clin Infect Dis* 2001;33:969-75.
- [121] Tang LM, Chen ST, Hsu WC, Lyu RK. Acute bacterial meningitis in adults: a hospital-based epidemiological study. *Q J Med* 1999;92:719-25.
- [122] Faustini A, Arca' M, Fusco D, Perucci CA. Prognostic factors and determinants of fatal outcome due to bacterial meningitis in the Lazio region of Italy, 1996-2000. *Int J Infect Dis* 2007;11(2):137-44.
- [123] Ricoveri, diagnosi, interventi effettuati e durata delle degenze di tutti gli ospedali. Disponibile da: http://www.salute.gov.it/ricoveriOspedalieri/ric_

- informazioni/default.jsp (ultimo accesso: 01.07.2012)
- [124] Choi C. Bacterial meningitis in aging adult. *Clin Infect Dis* 2001;33:1380-1385.
- [125] Pompa MG, Salmaso S, Caporali MG, Rizzuto E. Meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* in Italy 1994-1998. *Ann Ig* 1999;11:261-3.
- [126] Pavan A, Antinori S, Belloni A, et al. Epidemiology of bacterial meningitis in Lombardy Region in the period 2000-2006. *New Microbiol* 2007;30(3):340-5.
- [127] Bi P, Parton KA, Whitby M. Co-existing conditions for deaths from infectious and parasitic diseases in Australia. *Int J Infect Dis* 2004;8:121-5.
- [128] Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AW, Hyland RH. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. The Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group. *Clin Inf Dis* 2000;31: 383-421.
- [129] Angel Marcos M, Camps M, Pumarola T, et al. The role of viruses in the aetiology of community-acquired pneumonia in adults. *Antivir Ther* 2006;11:351-359.
- [130] Levy M, Dromer F, Brion N, Leturdu F, Carbon C. Community-acquired pneumonia: importance of initial noninvasive bacteriologic and radiographic investigations. *Chest* 1988; 93:43-8.
- [131] Kauppinen MT, Herva E, Kujala P, et al. The etiology of community-acquired pneumonia among hospitalized patients during a *Chlamydia pneumoniae* epidemic in Finland. *J Infect Dis* 1995;172:1330-5.
- [132] Viegi G, Pistelli R, Cazzola M, et al. Epidemiological survey on incidence and treatment of community acquired pneumonia in Italy. *Resp Med* 2006;100(1):46-55.
- [133] Giorgi Rossi P, Agabiti N, Faustini A et al. The burden of hospitalised pneumonia in Lazio, Italy, 1997-1999. *Int. J Tuberc Lung Dis* 2004 8(5):528-36.
- [134] Artom A, Artom P, Rattenni S, et al. MIPS: Studio multicentrico italiano delle polmoniti. Risultati di uno studio osservazionale, prospettico e multicentrico sull'approccio clinico delle polmoniti acquisite in comunità. *Infez Med* 2004;12(3):181-185.
- [135] Grassi V, Romanelli G. Polmoniti: stato dell'arte e prospettive. *Recenti Prog Med* 2006;97(12):697-703.
- [136] Migliorati PL, Broccoli E, Bracci LS, et al. A survey on hospitalised community-acquired pneumonia in Italy. *Monaldi Arch Chest Dis* 2006;65(2):82-88.
- [137] O'Neill MS, Zanobetti A, Schwartz J. Modifiers of the temperature and mortality association in seven US cities. *Am J Epidemiol* 2003;157:1074-82.
- [138] Almirall J, Bolibar I, Vidal J, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Respir J* 2000;15:757-63.
- [139] Laurichesse H, Robin F, Gerbaud L, et al. Empirical therapy for non-hospitalized patients with community-acquired pneumonia. Study Group of General Practitioners. *Eur Respir J* 1998;11:73-8.
- [140] Woodhead MA, Macfarlane JT, McCracken JS, et al. Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community. *Lancet* 1987;1:671-4.
- [141] Baldasseroni A, Franchi S, Dellisanti C. Introduzione universale della vaccinazione contro le patologie causate da *Streptococcus pneumoniae* nei bambini e negli adulti : prove di efficacia. Luglio 2007. Disponibile da: <http://www.epicentro.iss.it/ebp/pdf/strepto.pdf> (ultimo accesso: 01.07.2011).
- [142] D'Alessandro D, Cerquetani F, Proietti C, Fara GM. Andamento della mortalità per polmoniti in Italia nel periodo 1975-94. *Ann Ig* 1999;11:251-260.
- [143] Regione Emilia Romagna, CDS Aziende USL Città di Bologna e di Ravenna. Piano Sanitario Regionale 1999-2001, rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. *Malattie Respiratorie*. Disponibile da: http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss059/link/doss59.pdf (ultimo accesso: 01.07.2011).
- [144] Schito GC, Palù G, Fadda G, Pozzi G, Nicoletti G. *Streptococcus pneumoniae* come causa di infezioni invasive in tutte le età in Italia: sierotipi e spettro di resistenza agli antibiotici. *GIMMOC* 2009;XIII(1):1-44.
- [145] Schito GC, Fadda G, Nicoletti G, Debbia EA. *Streptococcus pneumoniae* isolati da malattie invasive e infezioni respiratorie in soggetti adulti e anziani (>50 anni) ospedalizzati in Italia: studio clinico-microbiologico retrospettivo. *GIMMOC* 2011;XV(4):75-78.
- [146] Marchese A, Ardito F, Fadda G, et al. PROTEKT ITALIA: analisi dei risultati del terzo e ultimo anno di studio (2004) e considerazione generali. *GIMMOC* 2005;IX(4):3-40.
- [147] Gruppo di Studio Italiano Progetto Gispneumo. Studio epidemiologico sulle resistenze "in vitro" di ceppi di *Streptococcus pneumoniae* isolati in Italia negli anni 2001 e 2002. *GIMMOC* 2003;VII(7):1-12.



2. Prevenzione e trattamento delle malattie da *Streptococcus pneumoniae* nell'adulto e nelle categorie a rischio: aspetti di efficacia e sicurezza

Chiara Cadeddu, Francesco Di Nardo, Maria Rosaria Gualano, Rosella Saulle, Giuseppe La Torre, Chiara de Waure

INTRODUZIONE

Le patologie causate dallo *S. pneumoniae* sono responsabili di una non trascurabile morbosità e mortalità in tutti i Paesi europei, come affermato nel capitolo relativo all'epidemiologia. A ciò si aggiunge il problema della multiantibiotico-resistenza, legata all'ampio e spesso non necessario utilizzo degli antibiotici soprattutto per il trattamento dell'otite media acuta del bambino, che rende la prevenzione delle infezioni sostenute dallo pneumococco una priorità in ambito di Sanità Pubblica [1, 2]. Si prevede inoltre che questi fenomeni di resistenza multipla siano destinati a crescere nei prossimi anni, per cui i nuovi vaccini diretti contro i sierotipi maggiormente resistenti ed emergenti sembrano offrire un importante potenziale per ridurre il carico di malattia [3-6].

Per offrire una panoramica delle modalità di prevenzione e trattamento delle patologie da *S. pneumoniae*, in questo capitolo verranno descritti i vaccini attualmente disponibili e le terapie antibiotiche raccomandate, focalizzando l'attenzione in particolare sugli aspetti di efficacia e sicurezza relativi al vaccino finora utilizzato nelle categorie a rischio e nell'adulto oltre i 64 anni, il polisaccaridico 23-valente (PPV23), e sulle linee guida e sulle resistenze.

PANORAMICA SUI VACCINI ANTIPNEUMOCOCCICI DISPONIBILI

Lo sviluppo dei vaccini pneumococcici è stato da sempre legato alla caratteristica

immunogenicità dei polisaccaridi costituenti la capsula batterica, in grado di indurre la formazione di anticorpi tipo-specifici capaci di attivare e fissare il complemento e promuovere l'opsonizzazione e la fagocitosi delle cellule batteriche [3]. I vaccini anti-pneumococcici in uso si classificano in due grandi classi [7, 8]:

1. i vaccini coniugati (PCV), ottenuti tramite coniugazione di una proteina carrier al polisaccaride capsulare;
2. i vaccini costituiti da polisaccaridi capsulari (PPV), contenenti il polisaccaride capsulare purificato.

Vaccini coniugati (PCV)

I vaccini anti-pneumococco coniugati (PCV) sono basati sulla combinazione tra il polisaccaride capsulare di diversi sierotipi di *S. pneumoniae* e proteine carrier [9]. Queste formulazioni determinano la produzione di buoni livelli anticorpali in bambini, anziani e soggetti con deficit immunitari, e una significativa memoria immunitaria in risposta alla somministrazione delle dosi di richiamo [9]. Appartengono a questo gruppo i vaccini coniugati antipneumococcici 7-valente (PCV7), 10-valente (PCV10) e 13-valente (PCV13).

PCV7

Il PCV7, contiene poli- o oligosaccaridi provenienti da 7 sierotipi di *S. pneumoniae* (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), ciascuno coniugato con la tossina difterica CRM₁₉₇, detossificata

geneticamente [3]. La coniugazione degli antigeni polisaccaridi a una proteina vettrice consente di ottenere una risposta immunitaria T-dipendente necessaria per indurre una reazione immunogena nei bambini.

Tale vaccino si è mostrato efficace nel prevenire sia le forme invasive di infezione (meningite, polmonite batteriemia, sepsi), sia quelle non invasive, tra cui le otiti medie acute [10-12].

A dimostrazione di ciò, confrontando i dati del periodo 1998-99 con quelli del 2001, negli USA si è osservata una riduzione nell'incidenza complessiva di malattie invasive da pneumococco (IPD) rispettivamente del 69% nei bambini di età inferiore a 1 anno, del 68% nei bambini fra 1 e 2 anni, del 44% nei bambini tra 2 e 3 anni e superiore al 70% nei bambini di età da 0 a 2 anni in relazione ai dati del 2004 [13, 14]. La diminuzione, anche se maggiormente evidente nell'età target del vaccino, è risultata significativa anche tra i bambini di età maggiore, gli adulti e le persone anziane non vaccinate [15]. La somministrazione del vaccino riduce infatti il numero di bambini portatori, che rappresentano il serbatoio dello pneumococco, riducendo di conseguenza anche la sua trasmissione ad altri soggetti e determinando il fenomeno della herd immunity (immunità di gregge). Effetti del vaccino si sono evidenziati anche nelle infezioni non invasive, in quanto si è registrata una riduzione dell'incidenza dei casi di polmonite e di otite media acuta causate da pneumococchi appartenenti ai sierotipi vaccinali [16]. L'uso del vaccino ha infine determinato anche una riduzione delle infezioni dovute a ceppi di pneumococco antibiotico-resistenti [17].

Il PCV7, introdotto in Italia nel 2001, è stato inizialmente raccomandato per i bambini di età inferiore ai 5 anni con particolari condizioni di rischio (talassemia, anemia falciforme, stati di immunodepressione, malattie croniche). In alcune regioni è stato offerto anche a bambini di età inferiore a due anni che frequentassero stabilmente asili nido o altre collettività. Secondo lo studio ICONA 2003 [18], una indagine nazionale sulla copertura vaccinale infantile, nel 2003 la percentuale di bambini vaccinati per lo pneumococco era inferiore al 3% nella fascia da 0 a 2 anni e inferiore al 10% tra i bambini a rischio di qualunque età. Negli anni successivi la vaccinazione pneumococcica è stata implementata con modalità diverse nelle diverse regioni d'Italia. Dal 2010 nella maggior parte delle Regioni la vaccinazione

antipneumococcica viene offerta in maniera gratuita e attiva a tutti i nuovi nati, inserita nei calendari vaccinali in associazione con l'esavalente in somministrazione al 3°, 5° e 11-13° mese di vita.

Secondo i dati preliminari presentati al Workshop "Sistema di sorveglianza delle malattie batteriche invasive", tenutosi presso l'Istituto Superiore di Sanità nel 2009, la copertura vaccinale nei bambini sotto i 2 anni di età nel 2008 variava notevolmente da regione a regione, da valori del 10% a valori superiori all'85%.

All'inizio del 2009, 24 Paesi europei avevano introdotto o deciso di introdurre il vaccino eptavalente Prevenar® (PCV7) nei loro piani di vaccinazione infantile. Sette di questi Paesi hanno offerto la vaccinazione eptavalente solo ai gruppi a rischio, gli altri hanno optato per l'offerta universale. Fra i Paesi che adottano un programma di vaccinazione universale, 11 hanno implementato programmi di recupero vaccinale, in base a schemi diversi [19].

Dopo l'introduzione della vaccinazione con PCV7, si è tuttavia assistito alla maggiore diffusione dei sierotipi non vaccinali 19A, 3 e 7F [20], motivo per cui recentemente sono stati prodotti vaccini diretti contro altri 3 e 6 sierotipi, rispettivamente: il PCV10 e il PCV13 [21].

PCV10

Il vaccino PCV10 (PHiD-CV) è costituito dai polisaccaridi capsulari dei sierotipi 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, e 23F di *S. pneumoniae* coniugati con la proteina D dell'*Haemophilus influenzae* non tipizzabile (NTHi), e dai sierotipi 18C e 19F coniugati con il tossoide tetanico e con quello difterico, rispettivamente [22]. I 10 sierotipi pneumococcici inclusi sono responsabili approssimativamente del 56-90% delle IPD in bambini con età inferiore a 5 anni [22]. Tale vaccino è stato autorizzato dall'EMA (European Medicines Agency) nel 2009 ed è indicato dalle 6 settimane di vita ai 5 anni di età [23].

PCV13

Il PCV13 si propone di offrire un'aumentata copertura nei confronti di sierotipi di

pneumococco emergenti e spesso coinvolti nell'insorgenza di resistenze agli antibiotici, quali 1, 3, 5, 6A, 7F e 19A, oltre a quelli già contenuti nel vaccino eptavalente (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), tutti coniugati alla proteina vettrice CRM₁₉₇ [21].

Per l'età pediatrica, le indicazioni per la vaccinazione con PCV13 hanno seguito le stesse della formulazione 7-valente, ovvero sia l'immunizzazione attiva per la prevenzione delle patologie causate da *S. pneumoniae* relative ai sierotipi 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F (incluso sepsi, meningiti, batteriemie, polmoniti ed otiti medie acute) nei soggetti fino ai 5 anni di età [24]. Nel maggio del 2010 sono state fornite nuove indicazioni ministeriali sulla transizione dal PCV7 al PCV13 e il catch-up dei bambini a partire dai 16-24 mesi [25]. La figura 1 mostra lo stato attuale della vaccinazione antipneumococcica coniugata in Italia per quanto riguarda l'età pediatrica.

Nel settembre del 2011, il CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) dell'EMA ha espresso parere favorevole alla variazione dei termini di autorizzazione al commercio del PCV13 in relazione

all'estensione dell'indicazione del vaccino per la prevenzione delle malattie invasive causate dall'*S. pneumoniae* negli adulti di età uguale o superiore ai 50 anni (Figura 2) [26].

Per tutti gli aspetti biotecnologici relativi al PCV13 si rimanda al capitolo che affronta tali tematiche.

VACCINI POLISACCARIDICI (PPV)

A questa classe appartengono vaccini a diversa valenza (2, 3, 4, 6, 13, 14, 17, 23): in questa sede verrà trattato quello il cui utilizzo è autorizzato dal 1983, rappresentato dal vaccino polisaccaridico antipneumococcico 23-valente (PPV23).

PPV23

Il vaccino polisaccaridico 23-valente contiene 25 µg di antigene capsulare purificato proveniente da ciascuno dei 23 sierotipi di *S. pneumoniae* responsabili del 90% delle malattie pneumococciche severe nei Paesi industrializzati (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14,

FIGURA 1

MAPPA REGIONALE RELATIVA ALLO STATO ATTUALE DELLA VACCINAZIONE ANTIPNEUMOCOCCICA CONIUGATA IN ITALIA (ETÀ PEDIATRICA)



FIGURA 2

MAPPA REGIONALE RELATIVA ALLO STATO ATTUALE DELLA VACCINAZIONE ANTIPNEUMOCOCCICA CONIUGATA IN ITALIA (ETÀ ADULTA)



15B, 17, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F) [27]. Il PPV23 è disponibile in dosi da 0,5 ml, si presenta come una soluzione iniettabile trasparente e incolore che può essere utilizzata direttamente, senza essere diluita o ricostituita [27]. Per la vaccinazione sia primaria che secondaria di adulti o bambini di età pari o superiore a 2 anni è necessaria una singola dose da 0,5 ml per via intramuscolare o sottocutanea [27].

Essendo i polisaccaridi capsulari dei PPV antigeni timo-indipendenti, essi sono in grado di stimolare la risposta immunitaria di tipo B, ma non quella di tipo T, principale responsabile della memoria immunologica: di conseguenza non sono in grado di generare una immunità duratura quando somministrati in bambini al di sotto dei 5 anni e in individui immunodepressi, ma risultano più protettivi verso le forme invasive nell'adulto e nell'anziano [28]. Il PPV23 è indicato, infatti, per la prevenzione delle infezioni pneumococciche, in particolare di quelle respiratorie, nei soggetti di età superiore a 2 anni a maggior rischio di forme invasive (sierotipi 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F) [29, 30]. Nel 1997 l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) del Center for Disease

Control and Prevention (CDC) statunitense ha raccomandato la somministrazione del vaccino anti-pneumococcico polisaccaridico 23-valente a tutti i soggetti di età superiore a 64 anni e alle persone di età compresa tra i 2 e i 64 anni affette da malattie croniche ad alto rischio di malattie invasive pneumococciche [31]. I ceppi presenti nel vaccino erano stati stimati coprire l'88% dei casi di batteriemia e di meningite dell'adulto, quasi il 100% dei casi di batteriemia e meningite nei bambini e l'85% dei casi di otite media acuta [32]. Sulla base dei dati più recenti, l'ACIP nel 2012 ha suggerito che agli adulti con specifiche condizioni di immunocompromissione eleggibili per la vaccinazione antipneumococcica dovrebbe essere somministrato il PCV13 in occasione della prossima opportunità di vaccinazione (Tabella 1).

Sul versante nazionale, il Piano Nazionale Vaccini (PNV) 2005-2007 suggeriva che le Regioni avviassero iniziative volte a favorire l'offerta attiva della vaccinazione anti-pneumococcica 23-valente alle persone di età superiore ai 64 anni, da somministrarsi nell'appuntamento previsto per la vaccinazione anti-influenzale [7]. L'applicazione dei calendari di vaccinazione antipneumococcica viene oggi recepita da tutte le Regioni, pur mantenendo una discreta

TABELLA 1

CONDIZIONI MEDICHE O ALTRE INDICAZIONI PER LA SOMMINISTRAZIONE DEL VACCINO ANTIPNEUMOCOCCICO CONIUGATO 13-VALENTE (PCV13) E INDICAZIONI PER LA SOMMINISTRAZIONE E RIVACCINAZIONE CON IL VACCINO ANTIPNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO 23-VALENTE (PPV23) NEGLI ADULTI DI ETÀ ≥19 ANNI+, SECONDO I GRUPPI DI RISCHIO - ACIP (ADVISORY COMMITTEE ON IMMUNIZATION PRACTICES). USA, 2012 (ADATTATA DA CDC 2012 [33])

GRUPPI A RISCHIO	COMORBOSITÀ O ALTRA INDICAZIONE	PCV13	PPV23	
		RACCOMANDATO	RACCOMANDATO	RIVACCINAZIONE 5 ANNI DOPO LA PRIMA DOSE
Soggetti immunocompetenti	Patologie croniche a carico del cuore (esclusa l'ipertensione)*		X	
	Patologia polmonare cronica§		X	
	Diabete mellito	X	X	
	Perdite di liquor cefalorachidiano	X	X	
	Impianto cocleare		X	
	Alcolismo		X	
	Epatopatia cronica, cirrosi Fumo di sigaretta		X X	
Soggetti con asplenia anatomica o funzionale	Anemia a cellule falciformi/ altre emoglobinopatie	X	X	X
	Asplenia congenita o acquisita	X	X	X
Soggetti immunocompromessi°	Immunodeficienze congenite o acquisite [^]	X	X	X
	Infezione da HIV	X	X	X
	Insufficienza renale cronica	X	X	X
	Sindrome nefrosica	X	X	X
	Leucemie	X	X	X
	Linfomi	X	X	X
	Malattia di Hodgkin	X	X	X
	Cancro metastatici	X	X	X
	Immunosoppressione iatrogena ^o	X	X	X
	Trapianto solido di organi	X	X	X
	Mieloma multiplo	X	X	X

*tutti gli adulti di età ≥65 anni dovrebbero ricevere una dose di PPV23, indipendentemente da una precedente storia di vaccinazione con vaccini antipneumococchi.

*inclusi lo scompenso cardiaco cronico e le cardiomiopatie, esclusa l'ipertensione

§inclusi la bronco pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), l'enfisema e l'asma

[^]inclusi i deficit a carico delle cellule B (immunità umorale) o T, i deficit del complemento (in particolare i deficit di C1, C2, C3 e C4), e i disordini fagocitari (esclusa la malattia granulomatosa cronica)

^o inclusi i corticosteroidi a lungo termine e la radioterapia

differenziazione nella tipologia dell'offerta per gratuità, soggetti coinvolti e chiamata attiva. Le strategie per l'offerta della vaccinazione anti-pneumococcica 23-valente nelle Regioni Italiane risulta infatti eterogenea: una recente survey mostra che il vaccino è offerto agli anziani in 16 Regioni e agli adulti a rischio in 18 regioni, con offerta attiva e gratuita solo in 9 Regioni [34].

Secondo le raccomandazioni delle autorità europee e delle organizzazioni scientifiche,

la necessità era quella di omogeneizzare i calendari vaccinali fra i Paesi europei, vista anche l'evidenza a supporto dell'introduzione di una strategia di offerta attiva e gratuita della vaccinazione anti-pneumococcica a tutti i soggetti di età superiore a 64 anni [35].

REVISIONE SISTEMATICA DEGLI STUDI DI EFFICACIA E SICUREZZA SUL PPV23

IN ETÀ ADULTA E NELLE CATEGORIE A RISCHIO

L'efficacia del vaccino polisaccaridico antipneumococcico 23-valente nell'adulto è stata studiata in numerosi studi primari e secondari, i cui risultati appaiono contrastanti per diversi motivi, tra i quali l'inadeguata assegnazione dei pazienti ai gruppi in osservazione, l'incapacità a condurre lo studio in cieco e l'eccessiva enfaticizzazione degli effetti del trattamento [36, 37]. I più recenti tra gli studi secondari sono la metanalisi di Huss e colleghi del 2009 [37], la Revisione Cochrane di Moberley e colleghi del 2008 [38] e il lavoro di Melegaro ed Edmunds del 2004 [39]. In tutte e tre gli studi è stata valutata l'efficacia dei diversi tipi di vaccini antipneumococcici polisaccaridici (dal PPV2 al PPV23), benché quello maggiormente utilizzato e consigliato per il soggetto adulto in Italia e negli altri Paesi europei e americani sia il PPV23 [40, 41]. Nella metanalisi di Huss e colleghi, sono stati inclusi 22 trial, di cui 8 esaminavano l'efficacia del PPV23 [37]. Di questi ultimi, tre riguardavano soggetti a rischio portatori di comorbidità (malattie ostruttive croniche delle vie aeree, infezione da HIV) [42-44], tre avevano come target gruppi di soldati [45] e 2 popolazioni di adulti e anziani [46, 47]. Le caratteristiche principali di tali studi sono riassunte in tabella 2.

Dei trial in tabella, solo quello di Altageme e colleghi [42] e quello di Örtqvist e colleghi [47] sono stati inclusi nella Revisione Cochrane [38], mentre solo il trial svedese [47], insieme a quello di Honkanen e colleghi [46], sono stati valutati nell'analisi di Melegaro ed Edmunds [39]. Tutti gli altri trial inclusi nelle metanalisi di Moberley e colleghi e di Melegaro ed Edmunds erano focalizzati su vaccini polisaccaridici a valenza diversa da 23: in particolare, i trial inclusi nella Revisione Cochrane sono stati 15 RCT per un totale di 48.656 partecipanti mentre quelli inclusi nel lavoro di Melegaro ed Edmunds sono stati 6 RCT e 3 trial non completamente randomizzati, di cui 5 condotti in Europa [38, 39]. I risultati cui giungono tutte e tre le revisioni in merito all'efficacia dei vari tipi di PPV sono simili e prendono in considerazione come outcome distinti la polmonite (pneumococcica e/o da tutte le cause), le IPD e la mortalità da tutte le cause. Per la polmonite, soltanto nello studio di Huss

e colleghi è possibile osservare i risultati di una sottoanalisi relativa unicamente ai trial condotti sul PPV23, da cui è emerso quanto segue: il Rischio Relativo (RR) di sviluppare una polmonite da pneumococco non confermata etiologicamente - outcome valutato in 3 degli 8 studi elencati in tabella 2 - è risultato di 1,12 (Intervallo di confidenza (IC)95%: 0,66-1,90; I^2 36%) per i soggetti vaccinati rispetto a quelli non vaccinati o trattati con placebo, mentre nel confronto inerente la polmonite da tutte le cause, valutata in tutti gli 8 trial sul PPV23, il RR è stato pari a 0,73 (IC95%: 0,44-1,24; I^2 92%) [37]. Nella Revisione Cochrane, i PPV si sono dimostrati efficaci nei confronti della polmonite da tutte le cause, con una riduzione del rischio nei soggetti vaccinati del 29% (IC95%: 0,52-0,97), ma con elevato livello di eterogeneità tra gli studi inclusi (I^2 87,3%) [37]. Nell'analisi di Melegaro ed Edmunds, il livello di protezione conferito dai PPV nella prevenzione della polmonite da pneumococco nella popolazione anziana generale si è mostrato invece non significativo (Odds Ratio (OR) 0,84; IC95%: 0,47-1,50) e negativa è risultata la stima media dell'effetto protettivo tra gli anziani ad alto rischio (OR 1,20; IC95%: 0,75-1,92) [39]. Rispetto alle metanalisi precedenti, quella di Fine e colleghi, anch'essa inclusa nella revisione di Melegaro, ha evidenziato un livello di protezione nei confronti della polmonite pneumococcica del 60% (44-71%) e del 2% (-89%-49%) in soggetti adulti a basso e alto rischio, rispettivamente [39, 48]. La stessa Melegaro afferma tuttavia che tale stima di efficacia vaccinale, superiore a quella riportata nella propria revisione, risulta probabilmente influenzata dall'inclusione di trial condotti su individui giovani sani [49-51]. Per i gruppi ad alto rischio infine, Cornu e colleghi, in accordo con quanto riportato da Melegaro et al, hanno riscontrato l'assenza di una protezione conferita dal vaccino, con risultati non statisticamente significativi [52].

In riferimento alle IPD, nello studio di Huss e colleghi il RR di ammalarsi fra i soggetti vaccinati è risultato pari a 0,90 (IC95%: 0,46-1,77; I^2 4,9%), non indicando quindi alcun beneficio derivante dalla vaccinazione [37]. Ciò contrasta con quanto dimostrato nella Revisione Cochrane, in cui i vari tipi di vaccino polisaccaridico hanno dimostrato un'efficacia protettiva nel ridurre il rischio di IPD del 74% (OR 0,26; IC95%: 0,15-0,46), non mostrando peraltro eterogeneità dal punto di vista statistico (I^2 0%) [38]. Tale notevole

TABELLA 2

 PRINCIPALI CARATTERISTICHE DEGLI 8 TRIAL RELATIVI ALL'EFFICACIA DEL PPV23
 INCLUSI NELLA METANALISI DI HUSS E COLLEGHI (ADATTATA DA HUSS ET AL. 2009 [37])

AUTORI (ANNO DI PUBBLICAZIONE)	NAZIONE	POPOLAZIONE IN STUDIO	OUTCOME PRINCIPALI	DISEGNO DELLO STUDIO	APPRO- PRIATEZZA DELLA RANDO- MIZZAZIONE	FOLLOW- UP (ANNI)
Alfageme et al. (2006)	Spagna	600 pazienti con BPCO (95% maschi)	1, 3, 5, 6	RCT open (nessun intervento nel gruppo di controllo)	Non chiara	2,7
French et al. (2000)	Uganda	1.323 adulti con infezione da HIV (29% maschi)	3, 6	RCT in doppio cieco, controllato con placebo	Non chiara	2,7
Honkanen et al. (1999)	Finlandia	26.925 anziani sottoposti a vaccinazione influenzale (38% maschi)	1, 3, 4	RCT controllato (vaccinazione antinfluenzale + PPV23 vs. vaccina-zione antinflue- nzale)	Non chiara	3,2
Örtqvist et al. (1998)	Svezia	691 adulti precedente- mente ospedalizzati per CAP (48% maschi)	1, 2, 3, 4, 5, 6	RCT, prospettico, multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo	Adeguate	ND
Steentoft et al. (2006)	Danimarca	49 pazienti affetti da BPCO e sottoposti a terapia steroidica (55% maschi)	3	RCT open*	Adeguate	ND
Zhogolev et al. (2003)	Russia	144 soldati (100% maschi)	3	RCT open	Non chiara	ND
Zhogolev et al. (2003)	Russia	827 soldati (100% maschi)	3	RCT open	Non chiara	ND
Zhogolev et al. (2003)	Russia	1.777 soldati (100% maschi)	3	RCT open	Non chiara	ND

BPCO: broncopneumopatie croniche ostruttive; CAP: polmonite acquisita in comunità; RCT: trial clinico randomizzato; ND: non disponibile.

Outcome principali: 1) Sospetta polmonite pneumococcica, 2) Polmonite pneumococcica accertata, 3) Polmonite da tutte le cause, 4) Batteriemia, setticemia o malattia invasiva da pneumococco (IPD), 5) Mortalità da polmonite, 6) Mortalità da tutte le cause.

* 4 gruppi: 1- nessun trattamento steroidico per i 3 mesi precedenti la vaccinazione e inizio del trattamento steroidico 4 settimane dopo la vaccinazione; 2- trattamento steroidico continuativo; 3- no vaccinazione, trattamento steroidico per 4 settimane o continuativo; 4- trattamento steroidico per 4 settimane seguito da vaccinazione.

differenza è stata ampiamente dibattuta tra gli Autori dei due studi e viene spiegata dal gruppo di Huss con l'esclusione di due trial considerati di non adeguata qualità dal punto di vista delle procedure diagnostiche e della randomizzazione dei pazienti, rispettivamente [37, 49, 53-55].

Sei degli 8 trial considerati nella revisione di Melegaro ed Edmunds hanno valutato l'efficacia dei PPV nei confronti delle IPD: 2 avevano come target la popolazione anziana e hanno mostrato una riduzione non significativa dell'incidenza di IPD del 65% (OR 0,35; IC95%: 0,08-1,49); per

TABELLA 3

SINTESI DEI RISULTATI PRINCIPALI RELATIVI ALLE 3 REVISIONI SELEZIONATE ED ANALIZZATE NEL CAPITOLO			
	REVISIONE COCHRANE [38]	METANALISI HUSS ET AL.* [37]	METANALISI MELEGARO ET AL. ^ [39]
VALENZA VACCINI NEGLI STUDI INCLUSI	Tutte le valenze	Tutte le valenze	Tutte le valenze
EFFICACIA VS. IPD (RANGE)	74% (54-85%)	10% (0-54%)	- Anziani a <i>basso-medio</i> rischio 65% (0-92%) - anziani ad <i>alto</i> rischio 20% (0-78%)
EFFICACIA VS. POLMONITI (RANGE)	Da tutte le cause: 29% (3-48%)	- Pneumococcica confermata eziologicamente 38% (0-95%) - Sospetta pneumococcica 36% (4-57%) - da tutte le cause 27% (6-44%)	- Anziani a <i>basso-medio</i> rischio 16% (0-53%) - anziani ad <i>alto</i> rischio 0% (0-25%)

*risultati relativi all'analisi effettuata sul sottogruppo PPV23: sospetta polmonite pneumococcica o (0-34%), polmonite da tutte le cause 27% (0-56%)

^: sono state considerate solo le polmoniti pneumococciche confermate dal punto di vista eziologico (dal punto di vista clinico, radiologico e tramite diagnosi di laboratorio su tampone nasofaringeo o escreato)

gli altri 4, focalizzati su anziani ad alto rischio, la stima complessiva dell'efficacia vaccinale si è rivelata minima e non statisticamente significativa (OR 0,80; IC95%: 0,22-2,88) [39]. Anche le metanalisi precedenti avevano riscontrato un analogo livello di protezione sia tra la popolazione generale degli anziani, con valori di efficacia vaccinale compresi tra il 66% (52-76%) e l'82% (66-91%), sia tra gli anziani ad alto rischio, con risultati di debole efficacia non statisticamente significativi [48, 51, 56, 57].

Per quanto riguarda infine la riduzione della mortalità, analizzata in tre degli 8 trial sul PPV23 selezionati da Huss e colleghi [42, 43, 47], non è apparso alcun beneficio apportato dalla vaccinazione (OR 1,00; IC95%: 0,87-1,16; I² 0%). Stesso riscontro nella Revisione Cochrane, in cui la stima complessiva di efficacia protettiva dei PPV nei confronti della mortalità dovuta a polmonite è stata del 25%, con un elevato di livello di eterogeneità tra gli studi (IC95%: 0,39-1,43; I² 77,9%), mentre per la mortalità causata da IPD, dato il numero limitato di eventi rispetto alla numerosità del campione, non vi era sufficiente potere statistico per dimostrare un'eventuale riduzione o aumento del rischio di morte tra i soggetti vaccinati (OR 2,51; IC95% 0,45-14,13; I² 0%) [38].

In sintesi, quanto si pone in discussione

è l'elevata eterogeneità legata alla qualità metodologica, spesso insufficiente, dei trial condotti per valutare l'efficacia del PPV nell'anziano, che non permette di giungere a conclusioni definitive e concordi tra i vari Autori [37, 58, 59]. I risultati della revisione Cochrane sarebbero quelli più attendibili, in virtù del fatto che la metodologia della Cochrane Collaboration è validata e riconosciuta a livello internazionale e i risultati sono vagliati da numerosi esperti prima di essere pubblicati, ma resta da considerare che le polmoniti oggetto di analisi sono state soltanto quelle da tutte le cause, oltre al fatto che vengono considerate tutte le valenze del vaccino polisaccaridico. È pur vero inoltre che questa revisione è stata oggetto di varie critiche in merito agli studi inclusi, anche da parte di Huss e colleghi e le polmoniti considerate sono soltanto quelle da tutte le cause. I risultati che più rispecchiano la realtà sarebbero quindi quelli della revisione di Huss e coll., in particolare in riferimento al fatto che è l'unico lavoro in cui è stata condotta una sottoanalisi sul rischio di polmoniti considerando trial relativi al PPV23, che tra i vaccini polisaccaridici è quello attualmente utilizzato nel nostro Paese. I risultati inerenti le polmoniti da tutte le cause sono comunque confrontabili con quelli

della revisione Cochrane. Per le IPD, invece, i risultati si discostano molto da quelli riportati nella Cochrane; tuttavia, sono confrontabili con quelli raggiunti da Melegaro et al. relativi agli anziani ad alto rischio. Infine i risultati riportati da Melegaro et al. hanno come vantaggio quello di restituire la stratificazione per livello di rischio e, con riferimento alle polmoniti, di soffermarsi su quelle pneumococciche confermate e sono stati infatti quelli utilizzati per il modello economico (cfr capitolo relativo alla valutazione economica) (Tabella 3).

Diverse sono invece le conclusioni dei diversi studi osservazionali svolti allo scopo di valutare l'efficacia del PPV23 nei soggetti anziani, compresi quelli a rischio. In due recenti studi caso-controllo, Vila-Còrcoles e colleghi hanno valutato l'efficacia clinica del PPV23 nei confronti della polmonite (batteriemica e non) e delle IPD, rispettivamente, giungendo ai seguenti risultati: nel primo studio [60], il PPV23 ha ridotto il rischio di polmonite del 48% (IC95%: 0,37-0,73), mostrandosi efficace sia nei confronti dei casi batteriemici (OR 0,34; IC95%: 0,27-0,66), a conferma di quanto emerso dalla Revisione Cochrane, sia per quelli non batteriemici (OR 0,58; IC95%: 0,39-0,86). Nel secondo studio, il PPV23 è risultato efficace nei confronti di tutte le IPD (OR 0,28; IC95%: 0,15-0,54), sia nel gruppo di soggetti tra 60 e 79 anni (OR 0,32; IC95%: 0,14-0,74) sia in quello sopra i 79 anni (OR 0,29; IC95%: 0,09-0,91) [61]. Risultati positivi sono stati anche riscontrati per soggetti a rischio immunocompetenti (OR 0,29; IC95%: 0,11-0,79) e immunocompromessi (OR 0,12; IC95%: 0,03-0,53) [61]. In uno studio prospettico, condotto tra il 2002 e il 2005 su una coorte di ultrasessantacinquenni, la vaccinazione antipneumococcica con PPV23 è stata associata a riduzioni significative del rischio di ospedalizzazione per polmonite (Hazard Ratio (HR) 0,74; IC95%: 0,59-0,92) e dell'incidenza complessiva di polmoniti (HR 0,79; IC95%: 0,64 - 0,98) [62]. Nella stessa coorte di soggetti, non si è osservata un'elevata incidenza di IPD (64 casi per 100.000 persone per anno) e si è riscontrata un'efficacia protettiva non statisticamente significativa verso queste forme invasive (HR 0,60; IC95%: 0,22-1,65) [62]. Al contrario, l'efficacia si è mostrata significativa nel ridurre sia il rischio di polmonite pneumococcica (HR 0,55; IC95%: 0,34-0,88) sia il rischio di morte dovuta a polmonite tra i soggetti vaccinati (HR 0,41; IC95%: 0,23-0,72)

[62]. Quest'ultimo rischio era stato valutato già in precedenza, in una coorte di più di 11.000 pazienti sopra i 64 anni [63]. In questo caso è apparso che la vaccinazione col PPV23 non modifica il rischio di ospedalizzazione dovuta a polmonite (HR 0,80; IC95%: 0,50-1,28), né quello complessivo di polmonite (HR 0,86; IC95%: 0,56-1,31), ma riduce significativamente il rischio di morte causata da polmonite (HR 0,28; IC95% C: 0,09-0,83) [63]. Per gli anziani a rischio, l'efficacia del PPV23 è stata valutata su un'unica coorte prospettica, costituita da soggetti affetti da patologie respiratorie croniche [64]: ne è emerso che la vaccinazione non modifica significativamente il rischio complessivo di polmonite acquisita in comunità (CAP) (HR 0,77; IC95%: 0,56-1,07) e di mortalità a 30 giorni dovuta a CAP (HR 0,87; IC95%: 0,33-2,28). Tuttavia, è stata rilevata una riduzione del 30% del rischio di ospedalizzazione per CAP tra i soggetti vaccinati, benché al limite della significatività (HR 0,70; IC95%: 0,48-1,00).

Nel già citato lavoro di Moberley e colleghi, è inoltre presente una sottoanalisi condotta su adulti a rischio portatori di malattie croniche, per i quali sono stati valutati gli outcome polmonite da tutte le cause e IPD [38]. I risultati a cui giungono gli Autori in proposito dimostrano un'assenza di sufficiente potere statistico per dimostrare un'efficacia protettiva dei PPV nei confronti di entrambi i suddetti outcome, evidenziabile dai larghi intervalli di confidenza ottenuti (OR polmonite 0,97; IC95%: 0,65-1,46; OR IPD 1,56; IC95%: 0,35-6,94; P 0%) [38].

Oltre alla Revisione Cochrane di Moberley et al. e allo studio di Ochoa-Gondar et al., in relazione all'efficacia del PPV tra gli adulti a rischio, sono disponibili anche altri studi osservazionali condotti su popolazioni affette da differenti comorbidità (patologie reumatiche o autoimmuni croniche, patologie respiratorie croniche, HIV, insufficienza renale cronica) e una recente revisione Cochrane che ha preso in esame esclusivamente pazienti affetti da bronco pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) [65-75].

In quest'ultimo studio gli Autori hanno valutato l'efficacia del PPV tra soggetti con BPCO, considerando come outcome principale gli episodi di polmonite incluse le esacerbazioni acute e come outcome secondari i ricoveri ospedalieri, gli eventi avversi dovuti al trattamento, la disabilità, i cambiamenti nella funzione polmonare, la mortalità e la costo-

efficacia [75]. I risultati hanno mostrato che in sei studi che includevano 1372 pazienti, la riduzione del rischio di sviluppare una polmonite pneumococcica nei soggetti vaccinati rispetto ai controlli non ha raggiunto la significatività statistica (OR 0,72; IC95% 0,51-1,01), con una moderata eterogeneità presente tra gli studi [75]. Analogo è stato il dato riscontrato in merito alle esacerbazioni acute valutate su 216 pazienti (Peto OR 0,58; IC95% 0,30-1,13) [75]. Degli outcome secondari per i quali erano disponibili dati, non è stato rilevato un effetto statisticamente significativo sulla riduzione dei ricoveri ospedalieri (2 studi) o degli accessi al Pronto Soccorso (1 studio) [75]. Nessuna riduzione significativa si è verificata nemmeno fra i risultati pooled derivanti dai 3 studi (888 pazienti in totale) in relazione alla mortalità per tutte le cause per periodi superiori ai 48 mesi successivi alla vaccinazione (OR 0,94; IC95% 0,67-1,33) o alla mortalità per cause cardiorespiratorie (OR 1,07; IC95% 0,69-1,66) [75]. Gli Autori concludono quindi che sono necessari ulteriori trial controllati randomizzati con popolazioni più grandi di pazienti affetti da BPCO per confermare l'efficacia del vaccino già riscontrata negli studi osservazionali [75].

Riguardo al tema della sequenzialità di somministrazione nell'adulto tra il vaccino polisaccaridico e quello coniugato, ampiamente discusso e dibattuto in diversi studi [76-78], alcuni Autori ritengono che l'efficacia limitata del PPV23 sia legata al fatto che la protezione conferita da questo vaccino è di breve durata, come dimostrato dalla rapida riduzione della concentrazione anticorpale rispetto ai livelli di picco dopo un mese dalla somministrazione [79-81], e particolarmente evidente nell'anziano [82]. A tal proposito appare interessante quanto riportato nel recente lavoro di Clutterbuck e colleghi [83], in cui si dimostra che il PPV23 non indurrebbe la produzione di cellule B di memoria o talvolta ne comporterebbe una diminuzione. Ciò fa ipotizzare che gli antigeni polisaccaridici portino le cellule B di memoria esistenti alla differenziazione terminale, non formandone tuttavia di nuove. Dopo una dose di PCV in adulti e anziani, invece, le cellule B di memoria vengono rilevate, indicando che il vaccino coniugato causa una risposta T-dipendente in questa età. La deplezione delle cellule B di memoria osservata con il PPV23 potrebbe quindi portare a un minor numero di cellule di memoria disponibili per rispondere

a dosi successive di vaccino o anche ad antigeni naturali, determinando, nel caso di un uso sequenziale tra il vaccino polisaccaridico e quello coniugato, la scelta di iniziare la sequenza con il vaccino coniugato [83].

Dal punto di vista della sicurezza, non esistono trial specifici che l'abbiano considerata tra gli outcome. Tutti i PPV sono comunque apparsi fino a oggi sicuri e ben tollerati nella popolazione di adulti e anziani [84].

Gli eventi avversi sono comuni ma generalmente di breve durata [3]; in particolare quelli correlati alla somministrazione del PPV23 comprendono reazioni a livello locale come eritema, gonfiore, dolorabilità alla palpazione, che si manifestano in circa un terzo dei soggetti con durata non superiore alle 48 ore [85], e dolore (più spesso lieve e di durata non superiore a 3 giorni), mentre rare sono le reazioni sistemiche [48]. Il rischio di reazioni avverse non sembra aumentare dopo la prima somministrazione [48], benché in un recente studio sia stata riscontrata una differenza statisticamente significativa nel numero di reazioni avverse riscontrate tra i soggetti sottoposti per la prima volta alla vaccinazione con PPV23 rispetto a quelle dei soggetti che avevano già ricevuto una prima dose [86].

LA TERAPIA ANTIBIOTICA PER LE PATOLOGIE CAUSATE DA S.PNEUMONIAE

Le linee guida per la gestione terapeutica del paziente affetto da patologie pneumococciche

Polmoniti Acquisite in Comunità (CAP)

Un corretto approccio terapeutico da operare in pazienti affetti da polmonite non può prescindere dall'effettuare una valutazione globale delle condizioni cliniche del paziente, considerando l'età, la compresenza di altra patologia polmonare, il diabete, l'insufficienza renale, l'insufficienza cardiaca, la possibile infezione successiva ad aspirazione, l'intolleranza alla terapia antibiotica con penicilline, e tutti gli altri elementi potenzialmente in grado di influire sulla prognosi del paziente [87]. In sintesi vi è la necessità di definire quanto più precisamente la severità del quadro di presentazione e del conseguente rischio di mortalità del paziente. In base a queste valutazioni, avverrà la scelta

TABELLA 4

IL CURB 65 INDEX (ADATTATA DA LIM ET AL. 2003 [89])	
FATTORI CLINICI	PUNTEGGIO
Confusione	1
Indice di azoto ureico nel sangue >19 mg/dl	1
Frequenza respiratoria >30 atti/minuto	1
Pressione arteriosa sistolica <90 mmHg oppure diastolica ≤60 mmHg	1
Età ≤65 anni	1
Punteggio totale	5

CURB 65: Confusion, Urea concentration, Respiratory rate, Blood pressure, age >65

di quale sia l'ambiente più appropriato per la gestione clinica del paziente (domicilio, ambulatorio, unità di degenza ospedaliera non di terapia intensiva, unità di degenza ospedaliera di terapia intensiva) e il trattamento antimicrobico iniziale.

A supporto di una adeguata definizione diagnostica, sono stati elaborati degli score, predittivi del rischio di mortalità, e quindi della gravità del quadro clinico in cui versa il paziente con CAP.

In uno studio pubblicato sul *New England Journal of Medicine* nel 1997 [88] è stato proposto e validato il PORT (Pneumonia Outcomes Research Team) Severity Index (PSI). Tramite questo indice si assegna al paziente un punteggio basato sui seguenti criteri: età, presenza di comorbidità, caratteristiche cliniche (come frequenza respiratoria e febbre) e di laboratorio (pH acido, conta leucocitaria, azotemia, sodiemia), per stratificare i pazienti in soggetti a bassa ed elevata mortalità.

L'altro score elaborato è il CURB-65 (Confusion, Urea concentration, Respiratory rate, Blood pressure, and age > 65) [89] (Tabella 4) basato su sole 5 caratteristiche cliniche, il che lo rende più fruibile rispetto al precedente strumento, che sono l'età, lo stato confusionale, l'azotemia, la frequenza respiratoria e la pressione arteriosa.

I risultati di un lavoro che ha preso in considerazione tre studi prospettici condotti nel Regno Unito, in Nuova Zelanda e in Olanda hanno dimostrato che tale algoritmo è in grado di stratificare i pazienti a basso rischio di mortalità, suscettibili di trattamento domiciliare, rispetto a quelli a mortalità intermedia ed elevata, che necessitano invece di ricovero ospedaliero o in terapia intensiva [90].

Se un paziente con CAP ha un punteggio

CURB-65 ≥ 2 dovrebbe essere indirizzato verso il ricovero in una struttura ospedaliera. Il rischio di mortalità aumenta dal 2,7% per un CURB-65 pari a 1 fino ad un aumento > 27% per pazienti con punteggio di 5 [91].

La terapia delle CAP è basata sull'impiego di antibiotici ma anche, nei casi più complessi, su altre terapie di supporto come l'ossigenoterapia e la nutrizione parenterale.

Le ultime linee guida statunitensi (Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society – IDSA/ATS) [92] raccomandano l'utilizzo di un macrolide o della doxiciclina nel trattamento ambulatoriale delle CAP, per garantire una copertura antimicrobica non solo nei confronti di *S.pneumoniae*, ma anche dei patogeni "atipici" (Tabella 5).

Nelle linee guida europee (European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases – ESCMID) [93] l'amoxicillina è considerata come antibiotico di prima scelta, benchè privo di attività sugli agenti "atipici" (Tabella 6). Tra i macrolidi viene indicata come equivalente la scelta tra eritromicina, azitromicina e claritromicina.

Le linee guida IDSA/ATS prevedono, per i pazienti con patologie associate o sottoposti a precedente trattamento antibiotico, un approccio terapeutico più aggressivo, con l'impiego di una monoterapia con fluorochinolone respiratorio o di un'associazione macrolide più β-lattamico (amoxicillina, amoxicillina-clavulanato, cefpodoxime, cefprozil, cefuroxime). I fluorochinoloni respiratori sono attualmente la levofloxacina e la moxifloxacina; quest'ultima sembra essere più efficace contro lo *S. pneumoniae* [94, 95].

Per quanto concerne i pazienti trattati in ospedale, le linee guida americane consigliano l'impiego di fluorochinolone

TABELLA 5

LINEE GUIDA STATUNITENSIS: RACCOMANDAZIONI PER IL TRATTAMENTO EMPIRICO DELLA POLMONITE ACQUISITA IN COMUNITÀ (ADATTATO DA MANDELL ET AL. 2007 [92])	
LUOGO DI CURA	RACCOMANDAZIONI
Comunità	<p>Per pazienti precedentemente sani e che non hanno fatto uso di antibiotici nei 3 mesi precedenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - macrolide - doxiciclina <p>Per pazienti con comorbidità o utilizzo di antibiotici nei 3 mesi precedenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - fluorochinolone respiratorio: 750 mg di moxifloxacina, gemifloxacina, e levofloxacina - beta-lattamico (preferibilmente amoxicillina ad alte dosi) più un macrolide
Ospedale (esclusa la Terapia Intensiva)	<p>Fluorochinolone respiratorio: moxifloxacina 400 mg/die; levofloxacina 750 mg/die Beta-lattamico più un macrolide</p> <p><i>Nota: la scelta dell'antibiotico da utilizzare dovrebbe essere basata sul precedente utilizzo di antibiotici.</i></p>
Ospedale (Terapia Intensiva)	<p>Beta-lattamico (cefotaxime, ceftriaxone, ampicillina/sulbactam) più azitromicina o un fluorochinolone respiratorio</p> <p><i>Nota: per i pazienti allergici alle penicilline, si raccomanda un fluorochinolone respiratorio più aztreonam.</i></p>

TABELLA 5

LINEE GUIDA STATUNITENSIS: RACCOMANDAZIONI PER IL TRATTAMENTO EMPIRICO DELLA POLMONITE ACQUISITA IN COMUNITÀ (ADATTATO DA MANDELL ET AL. 2007 [92])	
LUOGO DI CURA	RACCOMANDAZIONI
Comunità	<p>Per pazienti precedentemente sani e che non hanno fatto uso di antibiotici nei 3 mesi precedenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - macrolide - doxiciclina <p>Per pazienti con comorbidità o utilizzo di antibiotici nei 3 mesi precedenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - fluorochinolone respiratorio: 750 mg di moxifloxacina, gemifloxacina, e levofloxacina - beta-lattamico (preferibilmente amoxicillina ad alte dosi) più un macrolide
Ospedale (esclusa la Terapia Intensiva)	<p>Fluorochinolone respiratorio: moxifloxacina 400 mg/die; levofloxacina 750 mg/die Beta-lattamico più un macrolide</p> <p><i>Nota: la scelta dell'antibiotico da utilizzare dovrebbe essere basata sul precedente utilizzo di antibiotici.</i></p>
Ospedale (Terapia Intensiva)	<p>Beta-lattamico (cefotaxime, ceftriaxone, ampicillina/sulbactam) più azitromicina o un fluorochinolone respiratorio</p> <p><i>Nota: per i pazienti allergici alle penicilline, si raccomanda un fluorochinolone respiratorio più aztreonam.</i></p>

respiratorio o l'associazione di un macrolide con un β -lattamico; quest'ultima soluzione è maggiormente impiegata in Europa. In questo caso i farmaci sono somministrati per via endovenosa.

Nei pazienti ricoverati in terapia intensiva, le linee guida statunitensi e quelle europee suddividono l'approccio terapeutico in base alla presenza o meno di *P. aeruginosa*. Nei casi in cui non vi è potenziale rischio di presenza

di tale pericoloso batterio (pazienti con bronchiectasie, sottoposti a recenti antibiotico-terapie o ricoveri ospedalieri) si indica l'uso di un β -lattamico per via endovenosa associato a un macrolide o ad un fluorochinolone respiratorio.

Per i pazienti che invece presentano le suddette condizioni a rischio, è raccomandato l'utilizzo di un antibiotico specificatamente anti-pseudomonas (piperacillina con tazobactam,

TABELLA 6

LINEE GUIDA EUROPEE (ADATTATA DA WOODHEAD ET AL. 2005 [93])

SETTING	TIPO DI INFEZIONE DEL TRATTO RESPIRATORIO INFERIORE	SOTTOGRUPPO DI GRAVITÀ	TRATTAMENTO	
			PREFERITO	ALTERNATIVO*
Comunità	Infezione del tratto respiratorio inferiore	Tutti	Amoxicillina o tetracicline	Amoxicillina/acido clavulanico, macrolide, levofloxacina, moxifloxacina
Ospedale	CAP	Non grave	Penicillina G ± macrolide ^o	Levofloxacina, moxifloxacina
Ospedale	CAP	Grave		Cefalosporina di terza generazione + (levofloxacina o moxifloxacina)
Ospedale	CAP	Grave e con fattori di rischio per <i>P.aeruginosa</i>		Acilureidopenpenicillina/inibitore delle beta-lattamasi + ciprofloxacina oppure carbapenemi + ciprofloxacina

CAP: polmonite acquisita in comunità

*da utilizzare in presenza di allergia al farmaco di preferenza o diffusa prevalenza di resistenza clinicamente rilevante nella popolazione trattata

^oeritromicina, claritromicina, roxitromicina, o azitromicina. Telitromicina può essere un'alternativa da considerare in comunità o in ospedale nei pazienti con esacerbazione di BPCO o CAP. Tuttavia, l'esperienza clinica con questi antibiotici è attualmente ancora limitata per emanare specifiche raccomandazioni. Le cefalosporine orali non vengono generalmente raccomandate a causa del loro basso profilo farmacocinetico.

carbapenemi, cefepime) associato a un fluorochinolone attivo sullo pseudomonas (come la ciprofloxacina) oppure ad un fluorochinolone respiratorio più un aminoglicoside (quest'ultimo però non dovrebbe essere impiegato nei pazienti più anziani). I pazienti allergici ai β -lattamici possono assumere in alternativa l'aztreonam.

Esistono poi pazienti che fanno parte di particolari sottogruppi (ad es. alcolisti, affetti da BPCO, tossicodipendenti), per il cui trattamento si devono considerare agenti eziologici specifici e pertanto la terapia sarà diversamente mirata.

Nei soggetti anziani che presentano più patologie bisognerà porre una maggiore attenzione alla nefrotossicità di alcuni antibiotici, al bilanciamento idro-elettrolitico ed alla terapia con altri farmaci assunti parallelamente agli antimicrobici.

La durata ottimale del regime terapeutico adottato utilizzando i fluorochinoloni e i macrolidi è di 7-10 giorni [96]; sembra opportuno che esso sia mantenuto fino a 72 ore di apiressia [97].

È stato dimostrato che impiegando antibiotici

ad alto dosaggio per brevi cicli di terapia, aumenta il potenziale di efficacia e parimenti diminuisce la resistenza ai farmaci [94].

Meningiti

Le meningiti rappresentano un'emergenza neurologica, pertanto il trattamento deve essere cominciato il prima possibile, al momento del primo sospetto della diagnosi.

Le raccomandazioni per la terapia antimicrobica negli adulti affetti da meningite da *S. pneumoniae* sono elencate in tabella 7.

La terapia ambulatoriale può essere intrapresa solo quando il paziente, ricoverato per almeno 6 giorni, non presenta febbre per 24-48 ore, non dimostra alcuna disfunzione neurologica, è clinicamente stabile, mostra un miglioramento generale, e soddisfa gli altri criteri di dimissione [98].

Per combattere efficacemente la meningite pneumococcica, il trattamento dovrebbe durare 10-14 giorni.

È stato dimostrato come l'uso di corticosteroidi nel trattamento della meningite

TABELLA 7

LINEE GUIDA PER IL TRATTAMENTO DELLE MENINGITI [ADATTATA DA TUNKEL AR, HARTMAN BJ, KAPLAN SL, ET AL. PRACTICE GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF BACTERIAL MENINGITIS. CLIN INFECT DIS 2004;39:1267-1284].

S. PNEUMONIAE ISOLATO E ANTIBIOGRAMMA	
Terapia standard	Terapia alternativa
MIC penicillina	MIC penicillina
<0,1 µg/ml: penicillina G o ampicillina	<0,1 µg/ml: cefalosporina di terza generazione (ceftriaxone o cefotaxime), cloramfenicolo
0,1 – 1,0 µg/ml (isolati suscettibili al ceftriaxone o al cefotaxime): cefalosporine di terza generazione (ceftriaxone o cefotaxime)	0,1 – 1,0 µg/ml: cefepime, meropenem
2,0 µg/ml: vancomicina più cefalosporina di terza generazione (ceftriaxone o cefotaxime; considerare l'aggiunta di rifampicina se la MIC del ceftriaxone è >2 µg/ml)	2,0 µg/ml: fluorochinolone (gatifloxacina o moxifloxacina)
Cefotaxime o vancomicina più cefalosporina di terza generazione MIC 1,0 µg/ml	Cefotaxime, fluorochinolone (gatifloxacina o moxifloxacina) o ceftriaxone MIC 1,0 µg/ml

MIC: minima concentrazione inibente

batterica comporti numerosi benefici (inducendo la riduzione della reazione infiammatoria meningeale, della produzione di liquor e dell'edema cerebrale); inoltre il desametasone sembra essere in grado di ridurre in maniera significativa l'incidenza sia di complicanze che della mortalità [99].

EFFICACIA E SICUREZZA DEI TRATTAMENTI ANTIBIOTICI CORRENTEMENTE IMPIEGATI

Penicilline

La penicillina ed i suoi derivati sono antibiotici β -lattamici poco costosi ed efficaci nel trattamento delle infezioni pneumococciche da isolati sensibili. Le penicilline inibiscono la crescita dello pneumococco interferendo con la sintesi della parete batterica e possono essere somministrate sia per via orale che per via parenterale [100]. La penicillina G è il farmaco di scelta in caso di infezione severa ed il farmaco parenterale di scelta per le infezioni da *S. pneumoniae* non resistente: altri β -lattamici non forniscono una copertura migliore o addizionale, così come non sono maggiormente utili combinazioni con inibitori delle β -lattamasi. La somministrazione parenterale è efficace sul 99,8% degli isolati e i livelli di penetrazione del liquido cefalo-rachidiano sono terapeutici, sebbene i β -lattamici andrebbero usati in

combinazione con la vancomicina quando somministrati a pazienti affetti da meningite, fino alla determinazione della suscettibilità del microrganismo [101]. Reazioni avverse comuni alla penicillina G includono quelle cutanee, nausea, diarrea e ipersensibilità, quest'ultima nel 10% dei pazienti. Tuttavia, è bene ricordare che, anche se la penicillina è la principale causa di reazioni allergiche ai farmaci, solo il 5-8% dei pazienti che riferiscono di essere allergici alle penicilline ne sono effettivamente interessati [100, 102]. Il dolore alla somministrazione parenterale è piuttosto comune e la dose deve essere ridotta in pazienti con insufficienza renale o epatica [103]. L'amoxicillina è probabilmente la penicillina più efficace sui ceppi resistenti, è disponibile in combinazione con inibitori delle β -lattamasi, si assume per via orale ed è facilmente assorbita a livello intestinale. L'ampicillina non offre invece nessun vantaggio rispetto alla penicillina G nel trattamento delle infezioni pneumococciche, ma è un'alternativa all'amoxicillina nei pazienti che non possono ricevere il farmaco per via orale [100, 104].

Cefalosporine

Le cefalosporine, che rientrano nella classe degli antibiotici β -lattamici, inibiscono lo pneumococco alla stessa maniera delle penicilline e sono antagonizzate con le stesse forme di

resistenza, ragion per cui la maggior parte dei ceppi resistenti alle penicilline sono resistenti anche alle cefalosporine di terza generazione [103]. Il cefotaxime è una cefalosporina di terza generazione con un ampio spettro d'azione sui cocchi gram-positivi e negativi ed una maggiore efficacia sui microrganismi resistenti. Come la penicillina somministrata per via parenterale, è un farmaco ad altissima efficacia (il 99,6% degli isolati è suscettibile) [103]. In caso di meningite in qualsiasi fascia d'età, polmonite in pazienti istituzionalizzati, batteriemia e altre infezioni invasive è l'antibiotico di scelta. Reazioni avverse osservate comunemente (tra l'1 ed il 10% dei soggetti trattati con cefotaxime) sono febbre, rash, prurito, nausea, vomito, diarrea, colite e dolore al sito di iniezione, ed è stato osservato un 10% di cross-reattività con le penicilline [105, 106]. Il ceftriaxone può essere usato contro pneumococchi con ridotta suscettibilità alla penicillina, ma non per infezioni causate da ceppi con resistenza d'alto livello, e nel trattamento empirico della meningite dovrebbe essere usato insieme alla vancomicina. La suscettibilità al farmaco correla con la suscettibilità alle penicilline e varia molto tra le diverse regioni del mondo; oggi la resistenza si attesta globalmente intorno al 5% degli isolati [107]. Tra le reazioni avverse, si ha indurimento del muscolo alla somministrazione intramuscolare nel 5-17% dei casi, frequenti (1-10% dei casi) sono anche diarrea, rash, eosinofilia, leucopenia e trombocitosi. Sono stati riportati casi talvolta mortali di anemia emolitica immuno-mediata, sia nei bambini che negli adulti. Alte dosi sono neurotossiche e deve essere somministrato con cautela in pazienti affetti da insufficienza renale [107]. Il cefazolin è invece una cefalosporina di prima generazione. Rappresenta un'alternativa al trattamento delle infezioni da pneumococco che non coinvolgono il sistema nervoso centrale, per la sua ridotta capacità di attraversare la barriera emato-encefalica. Provoca frequentemente diarrea e in meno dell'1% dei soggetti ai quali è somministrata, determina leucopenia, trombocitopenia, neutropenia, convulsioni [103].

Carbapenemi

Anche i carbapenemi sono inibitori della sintesi della parete batterica e sono strutturalmente collegati agli antibiotici β -lattamici [100]. Mostrano efficacia contro *S.*

pneumoniae, ma dovrebbero essere riservati a casi specifici, vista la loro ampia copertura e il potenziale rischio di sviluppo di resistenze da parte di numerosi microrganismi. Il meropenem attraversa facilmente la barriera emato-encefalica ed è ben tollerato ad alte dosi dal sistema nervoso centrale; è pertanto impiegato in pazienti allergici alle penicilline con meningite, in caso di meningite da ceppi resistenti alle penicilline o in presenza di altre forme invasive severe [108]. Provoca frequentemente rash, nausea, vomito e diarrea. Nei bambini l'uso è associato fino al 2% dei casi a moniliasi orale. Nel 2% dei pazienti ai quali è somministrato provoca cefalea e infiammazione al sito di iniezione. Si osservano nell'1% dei casi sanguinamenti, apnea, glossite, flebite, tromboflebite, prurito, shock settico. Più raro il riscontro di eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrosi tossica epidermica, agranulocitosi, angioedema, leucopenia, neutropenia, reazioni di ipersensibilità (10% di cross-reattività con le penicilline) [106, 109].

Macrolidi

Nella maggior parte dei casi i macrolidi sono efficaci contro ceppi sensibili alle penicilline, ma in caso di resistenza alle penicilline è presente anche resistenza ai macrolidi in metà o più dei ceppi osservati. I macrolidi non penetrano efficacemente la barriera emato-encefalica, per cui non dovrebbero essere usati in caso di meningite [110]. Il meccanismo d'azione si basa sul blocco della funzione dei ribosomi batterici [100]. Circa il 25% dei ceppi di *S. pneumoniae* presenti in natura sono resistenti all'azitromicina e l'efficacia clinica si osserva in circa il 75% delle polmoniti pneumococciche [111]. L'azitromicina, oltre ad essere un farmaco molto costoso, è efficace solo in caso di CAP e non dovrebbe essere usato in pazienti geriatrici con polmonite; è stata associata ad episodi anche mortali di epatite, necrosi epatica, insufficienza epatica e va usato con cautela in caso di prolungamento dell'intervallo QT ed insufficienza epatica [112].

Fluorochinoloni

I fluorochinoloni sono inibitori della DNA girasi (topoisomerasi II) e pertanto bloccano

la sintesi del DNA batterico [100]. Sono assunti in monodose giornaliera, per loro natura sono facilmente assorbibili per via orale e sono altamente biodisponibili per un lungo periodo. Levofloxacin, gemifloxacin e moxifloxacin sono molto sicuri ed efficaci contro lo *S. pneumoniae*. Negli studi in vitro la moxifloxacin si è dimostrata il fluorochinolone più efficace contro *S. pneumoniae* [113], mentre la gemifloxacin è più efficace della levofloxacin contro ceppi resistenti e ceppi sensibili a tale farmaco in circa il 95% dei casi [114]. In vivo tuttavia la levofloxacin appare altamente efficace per il trattamento dei pazienti con CAP: nello studio FASTCAP [115], condotto su 786 pazienti ospedalizzati e in cui sono stati confrontati efficacia e costi di 5 terapie antibiotiche differenti (3 monoterapie: levofloxacin, amoxicillina/clavulanato, ceftriaxone, e 2 combinazioni: amoxicillina/clavulanato + macrolide e ceftriaxone + macrolide) è stata tuttavia proprio la levofloxacin a risultare il programma sanitario dominante dal punto di vista sia dell'efficacia (85,8%; IC 95%: 79,0-91,1%) che dei costi. La ciprofloxacina invece dimostra ormai scarsa efficacia nei confronti dello pneumococco a causa dello sviluppo negli anni di multiple resistenze [116]. Dal punto di vista della sicurezza, è necessario ricordare che la moxifloxacin prolunga l'intervallo QT: dovrebbe essere quindi usato con cautela nei pazienti con condizioni aritmogene ed evitato nei pazienti che assumono farmaci antiaritmici. Non sono necessarie correzioni nel dosaggio in caso di insufficienza renale o insufficienza epatica lieve [117]. Anche se considerati molto sicuri, tutti i fluorochinoloni sono stati associati a rari ma clinicamente importanti eventi avversi in popolazioni particolari quali anziani, pazienti affetti da disordini epatici, renali, glicemici e a rischio per eventi cardiovascolari [100, 118].

Glicopeptidi

La vancomicina è l'unico antibiotico glicopeptidico efficace contro le infezioni pneumococciche, ma solo se somministrato endovena. Il meccanismo d'azione consiste nell'inibizione della sintesi della parete cellulare [100]. Somministrato assieme a una cefalosporina di terza generazione, è il farmaco

di scelta nel trattamento della meningite pneumococcica, vista l'efficacia contro ceppi resistenti a penicilline e β -lattamici. In caso di ceppi resistenti alle penicilline la vancomicina è preferita anche per le altre infezioni severe da pneumococco, ed è un buon sostituto anche in caso di allergia alle penicilline. Sono stati osservati casi di resistenza in alcuni isolati e l'uso concomitante di desametasone può ridurre le concentrazioni nel liquido cefalorachidiano al di sotto dei livelli di efficacia, fatto associato a diversi casi di fallimento terapeutico (il desametasone è raccomandato come terapia aggiuntiva negli adulti con sospetta o comprovata meningite pneumococcica) [98, 109]. In più del 10% dei pazienti ai quali è somministrata, la vancomicina provoca ipotensione e flushing, rash eritematoso su faccia e tronco, stomatite. Più raramente (1-10% dei soggetti) provoca brividi, febbre, eosinofilia, neutropenia. Vasculiti, sindrome di Stevens-Johnson, ototossicità, trombocitopenia, nefrotossicità sono ulteriormente rare [119].

Lincosamidi

La clindamicina è un antibiotico che lega i ribosomi batterici e ne blocca le funzioni [100]. Può essere usata per trattare le infezioni da pneumococco, ma non le meningiti. Più del 90% dei ceppi di *S. pneumoniae* è suscettibile [120]. La resistenza a penicilline o macrolidi è associata anche a resistenza alla clindamicina in alcuni ceppi. In più del 10% dei pazienti ai quali è somministrata provoca dolori addominali e diarrea. Tra l'1 ed il 10% dei soggetti sviluppano micosi, colite pseudomembranosa (che può essere anche fatale) o diarrea associata a *Clostridium difficile*, ipersensibilità, sindrome di Stevens-Johnson, rash, orticaria, ipotensione, nausea, vomito, accessi sterili al sito di somministrazione intramuscolare, tromboflebiti. Più rare sono granulocitopenia, neutropenia, trombocitopenia, disfunzioni renali, poliartriti [103].

Diaminopiridine

L'elevata prevalenza di ceppi resistenti al trimetoprim-sulfametossazolo preclude l'impiego di questo farmaco, salvo nota suscettibilità e controindicazione all'uso dei β -lattamici [103].

PROBLEMATICA DELL'ANTIBIOTICO-RESISTENZA

Come discusso nel capitolo sull'epidemiologia, la resistenza agli antibiotici costituisce un emergente problema nella gestione dei pazienti affetti da malattie pneumococciche.

L'impatto dell'antibiotico-resistenza sull'outcome di salute trova tuttavia riscontri contrastanti in letteratura [121, 122]: ciò è anche giustificato dal fatto che molteplici e distinti fattori di rischio giocano un ruolo di primo piano nel determinare la prognosi dei pazienti, in particolar modo se ospedalizzati.

Una metanalisi pubblicata nel 2006 [123] ha cercato di dirimere i dubbi circa l'impatto dell'antibiotico-resistenza dimostrando un aumento della mortalità nel breve periodo (entro 30 giorni dalla diagnosi) nei soggetti interessati da polmoniti sostenute da *S. pneumoniae* non suscettibile alla penicillina e ospedalizzati. Il RR di decesso, aggiustato per possibili fattori confondenti (età, comorbidità, severità di malattia) è risultato pari a 1,29 (IC95%: 1,04-1,59) per i pazienti con infezione da *S. pneumoniae* non suscettibile alla penicillina rispetto a coloro con infezioni da patogeni suscettibili; la non suscettibilità alla penicillina è stata identificata in riferimento alle linee guida del Clinical and Laboratory Standards Institute [124]. In tabella 8 si riportano i dati di sintesi circa il rischio di decesso in presenza di infezioni sostenute da *S. pneumoniae* non suscettibile alla penicillina con la stratificazione relativa ai livelli di sensibilità all'antibiotico.

I risultati di tale metanalisi sono stati ripresi anche da studi pubblicati successivamente.

Infatti, uno studio osservazionale retrospettivo [125] condotto negli U.S.A. su un totale di 1.574 pazienti con batteriemia pneumococcica, ha dimostrato che la resistenza agli antibiotici rimane un fattore predittivo di decesso (OR: 1,40, IC95%: 1,01-2,10) anche quando inserita in modelli di analisi multivariata.

Tuttavia, ulteriori lavori hanno messo in luce un mancato aumento della mortalità nei pazienti affetti da infezioni da *S. pneumoniae* resistente ai β -lattamici. Un lavoro condotto in West Virginia avrebbe, infatti, dimostrato che non ci sono differenze in termini di outcome tra i pazienti con infezioni da patogeni con resistenza elevata (concentrazione minima inibente - MIC = 2-4 μ g/mL) o intermedia (MIC = 0,1-1 μ g/mL) alla penicillina rispetto a coloro con infezioni da ceppi sensibili [126] e anche uno studio retrospettivo condotto in Asia ha evidenziato che la resistenza alla penicillina non può essere considerata un fattore di rischio per decesso [127]. Per quanto le evidenze siano eterogenee, i risultati della metanalisi presentata in questa sede vanno opportunamente considerati dal momento che in essa sono stati inclusi studi di coorte prospettici condotti su gruppi compositi di popolazione, escludendo i lavori incentrati esclusivamente sui pazienti anziani e immunodepressi e, quindi, a maggior rischio di decesso. È inoltre interessante osservare come la maggior parte dei lavori disponibili abbiano per lo più indagato ceppi resistenti con MIC comunque inferiore a 4 μ g/mL [128, 129].

Sulla base dei risultati esposti, diversi Autori suggeriscono come le infezioni sostenute da ceppi antibiotico-resistenti possano essere trattate con un approccio antibiotico standard [126]; questa raccomandazione è stata ripresa

TABELLA 8

RISCHIO DI DECESSO ASSOCIATO A *S. PNEUMONIAE* NON SUSCETTIBILE ALLA PENICILLINA E CON RESISTENZA INTERMEDIA ED ELEVATA ALLA PENICILLINA (TRATTA DA TLEYJEH ET AL. 2006 [123])

	PNSSP			PISP			PRSP		
	Studi (N)	Pazienti (N)	RR (IC95%)	Studi (N)	Pazienti (N)	RR (IC95%)	Studi (N)	Pazienti (N)	RR (IC95%)
Tutti gli studi di coorte	10	1140	1,31 (1,08-1,59)	10	707	1,34 (1,13-1,60)	10	433	1,29 (1,01-1,66)
Pazienti batteriemici	5	545	1,50 (1,22-1,84)	5	327	1,61 (1,28-2,03)	5	218	1,38 (0,99-1,93)

PNSSP: penicillin-nonsusceptible *S. pneumoniae*; PISP: penicillin-intermediate *S. pneumoniae*; PRSP: penicillin-resistant *S. pneumoniae*

anche da uno studio che ha dimostrato come non vi siano differenze in termini di mortalità tra i pazienti trattati con una cefalosporina di seconda generazione (cefuroxime) e affetti da infezioni sostenute da patogeni suscettibili o con resistenza intermedia alla penicillina [130]. Infatti, la mortalità per polmoniti sostenute da patogeni suscettibili o meno alla penicillina risulterebbe sovrapponibile quando la resistenza alla penicillina è intermedia: in tali condizioni, quando pertanto non sono attesi ceppi con elevata resistenza, l'impiego di β -lattamici o aminopenicilline risulterebbe appropriato [130, 131]. Rimane comunque da osservare come la frequenza di alcune manifestazioni, come la batteriemia e l'empima, risulti superiore nei soggetti con infezioni da patogeni non suscettibili alla penicillina [131]. Un discorso a parte va poi intavolato per i pazienti immunocompromessi, in cui le evidenze suggeriscono che sia più probabile isolare ceppi antibiotico-resistenti e in cui, quindi, si prospetta l'esigenza di impiegare antibiotici in grado di agire anche nei confronti dei patogeni con resistenza elevata alla penicillina [132]. Esistono tuttavia evidenze che suggeriscono come anche nei pazienti immunocompromessi, in particolare neoplastici, la presenza di ceppi antibiotico-resistenti non sia determinante in termini di outcome di salute [133].

Accanto al discorso dell'impatto sull'outcome appare tuttavia importante affrontare anche il problema del fallimento della terapia e dei costi per la gestione delle infezioni da patogeni resistenti. Uno studio osservazionale retrospettivo ha, infatti, dimostrato come i pazienti con infezioni da ceppi suscettibili e resistenti alla penicillina (rispettivamente MIC $\leq 0,06$ $\mu\text{g/mL}$ e $\geq 0,125$ $\mu\text{g/mL}$) abbiano una durata di degenza significativamente diversa, con i pazienti interessati da infezioni da ceppi non suscettibili destinati a permanere in ospedale più degli altri con un conseguente aumento dei costi [134]. Si prospetta pertanto l'esigenza di effettuare scelte terapeutiche appropriate nella gestione dei pazienti, anche sulla scorta di evidenze che suggeriscono la possibilità di batteriemie breakthrough, con conseguenti ospedalizzazione e aggravio sui costi nei pazienti trattati erroneamente: in particolare ci riferiamo ai casi di CAP trattati con macrolidi descritti nello studio di Lonks et al. [135, 136]. I macrolidi figurano, infatti, tra i farmaci di prima scelta nella gestione delle CAP

[92] e documentati sono ormai i fenomeni di fallimento terapeutico [135, 137] e co-resistenza alla penicillina [138]. Le stesse linee guida IDSA/ATS [92] raccomandano che, in caso di elevata frequenza ($>25\%$) di resistenza ai macrolidi (con MIC ≥ 16 $\mu\text{g/mL}$), si opti o per un fluorochinolone orale o per un β -lattamico in associazione a un macrolide o per amoxicillina-clavulanato. Tale aspetto va tenuto in debita considerazione dal momento che la resistenza ai macrolidi è piuttosto frequente in diversi Paesi. Per quanto riguarda invece l'avvio di trattamenti a base di β -lattamici in pazienti con presunta resistenza, esistono evidenze rassicuranti circa il fatto che i pazienti trattati con terapie inadeguate a base di β -lattamici non presentino un eccesso di mortalità e abbiano la stessa probabilità di essere trattati con successo rispetto a coloro cui è stata somministrata una terapia congruente con il pattern di antibiotico-resistenza: in particolare, una revisione sistematica di letteratura ha dimostrato come il 19% e 21% dei pazienti con polmonite pneumococcica che hanno ricevuto una terapia dimostratasi rispettivamente inadeguata o adeguata siano successivamente deceduti [139]. Tale dato è confermato anche da altri studi e in gruppi di popolazione maggiormente vulnerabili come quelli affetti da neoplasie solide o ematologiche [123, 133].

La scelta del trattamento antibiotico più appropriato dovrebbe tuttavia risultare da un'attenta analisi dei fattori di rischio per antibiotico-resistenza del paziente: in particolare, il consumo di antibiotici nei tre mesi precedenti sembrerebbe essere uno dei fattori di rischio principali per infezione da patogeni antibiotico-resistenti e dovrebbe essere pertanto attentamente considerato. Infatti, lo studio di Vanderkooi et al. [140], condotto su un totale di 3.339 pazienti con infezioni invasive da *S. pneumoniae* tra il 1995 e il 2002, ha messo in luce che il precedente utilizzo di penicillina, trimetoprim-cotrimossazolo e azitromicina è significativamente associato alla presenza di infezioni sostenute da sierotipi resistenti alla penicillina e al trimetoprim-cotrimossazolo. La precedente esposizione a penicillina, claritromicina e azitromicina è invece risultata associata alla presenza di resistenza ai macrolidi, mentre il precedente utilizzo di fluorochinoloni è risultato correlato alla presenza di resistenza a tale classe di farmaci.

Sulla base di quanto esposto possiamo

tuttavia concludere che i regimi raccomandati per i pazienti con CAP e successivamente ospedalizzati siano quelli a base di penicillina, aminopenicillina, aminopenicillina/ β -lattamici e cefalosporine di II o III generazione [141]. Nei casi in cui sia prevedibile una resistenza elevata alla penicillina e in caso di patogeni multiresistenti (con resistenza a più di due antibiotici), la levofloxacina si è dimostrata in grado di consentire il raggiungimento della remissione clinica e batteriologica in una percentuale di casi sovrapponibile e superiore al 95% sia in presenza di batteri multiresistenti che non [141, 142]. Resta tuttavia fondamentale sviluppare per il futuro linee guida ad hoc che tengano in considerazione il pattern di antibiotico-resistenza per la gestione appropriata del paziente [143].

CONCLUSIONI

Il crescente problema dell'antibiotico-resistenza nei confronti dello *S. pneumoniae* rende la prevenzione delle infezioni sostenute da questo batterio una priorità in ambito di Sanità Pubblica. In quest'ottica i nuovi vaccini diretti contro i sierotipi maggiormente resistenti ed emergenti sembrano offrire un importante potenziale per ridurre il carico di malattia. Contro lo pneumococco esistono 2 tipologie di vaccini, i coniugati (PCV) e i polisaccaridici (PPV). Di questi ultimi, quello 23-valente (PPV23) è indicato per la prevenzione nei soggetti adulti a rischio e negli ultrasessantacinquenni, mentre l'utilizzo del PCV13, già diffuso sino ai 17 anni di età, è stato nel 2011 esteso ai fini della prevenzione delle malattie invasive causate dall'*S. pneumoniae* negli adulti di età uguale o superiore ai 50 anni.

L'unica metanalisi che ha considerato nell'analisi per sottogruppi l'efficacia del PPV23 escludendo tutte le altre valenze è stata quella pubblicata nel 2009 da Huss e colleghi. In essa viene mostrato che il PPV23 conferisce una protezione molto bassa o nulla sia nei confronti della polmonite che delle IPD e nessun beneficio in termini abbattimento della mortalità. Gli stessi Autori inoltre evidenziano la presenza di un'elevata eterogeneità legata alla qualità metodologica dei trial disponibili, che non permette di giungere a conclusioni definitive e concordi con i risultati delle metanalisi precedentemente

pubblicate con gli stessi obiettivi. Diversi sono invece i risultati degli studi osservazionali, non confermati tuttavia in tutti le coorti di pazienti, che hanno riportato una riduzione dell'incidenza di polmonite variabile dal 21% al 48% e un'efficacia del 70% circa nella prevenzione delle IPD.

In relazione al tema della sequenzialità di somministrazione nell'adulto tra il vaccino polisaccaridico e quello coniugato, ampiamente discusso e dibattuto in diversi studi, alcuni Autori ritengono che l'efficacia limitata del PPV23 sia legata al fatto che la protezione conferita da questo vaccino è di breve durata: vi sono evidenze che il PPV23 non induce la produzione di cellule B di memoria o talvolta ne comporterebbe una diminuzione, differentemente da quanto accade dopo somministrazione di PCV. La deplezione delle cellule B di memoria osservata con il PPV23 potrebbe quindi portare a un minor numero di cellule di memoria disponibili per rispondere a dosi successive di vaccino o anche ad antigeni naturali, determinando, nel caso di un uso sequenziale tra il vaccino polisaccaridico e quello coniugato, la scelta di iniziare la sequenza con il vaccino coniugato. Per quanto riguarda il trattamento antibiotico, secondo le linee guida, appare necessario definire quanto più precisamente la severità del quadro clinico e del conseguente rischio di decesso del paziente per scegliere la terapia più appropriata. Le linee guida statunitensi dell'Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society suggeriscono l'utilizzo di un macrolide o della doxiciclina nel trattamento ambulatoriale delle polmoniti acquisite in comunità, mentre quelle europee considerano l'amoxicillina come prima scelta. Per le meningiti invece, si raccomanda come terapia standard l'impiego di penicillina G o di amoxicillina, di una cefalosporina di terza generazione o di quest'ultima associata alla vancomicina. Penicilline e cefalosporine, insieme ai macrolidi, restano attualmente gli antibiotici di scelta nel trattamento delle infezioni da pneumococco, per la loro dimostrata efficacia e il ridotto costo, ma presentano il problema della resistenza. L'impatto dell'antibiotico-resistenza sull'outcome di salute non trova tuttavia riscontri concordi in letteratura, anche a causa dei molteplici e distinti fattori di rischio implicati nel determinare la prognosi del

paziente. Da tenere in considerazione è tuttavia il risultato di una metanalisi del 2006 in cui i pazienti con infezione da *S. pneumoniae* non suscettibile alla penicillina hanno mostrato un rischio di decesso del 29% superiore rispetto ai pazienti con infezioni da patogeni suscettibili.

La stessa antibiotico-resistenza va infine tenuta in considerazione in relazione al problema del fallimento della terapia che sembrerebbe affliggere maggiormente la gestione ambulatoriale delle polmoniti comunitarie, trattate spesso con macrolidi.

Bibliografia

- [1] Riedel S, Beekmann SE, Heilmann KP. Antimicrobial use in Europe and antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:485-90.
- [2] Marchese A, Gualco L, Cochetti I. Antibiotic susceptibility and serotype distribution in *Streptococcus pneumoniae* circulating in Italy: results of the SEMPRES surveillance study (2000-2002). *Int J Antimicrob Agents* 2005;26:138-45.
- [3] Wuorimaa T, Käyhty H. Current state of pneumococcal vaccines. *Scand J Immunol* 2002;56(2):111-29.
- [4] Dagan R, Leibovitz E, Leiberman A, Yagupsky P. Clinical significance of antibiotic resistance in acute otitis media and implication of antibiotic treatment on carriage and spread of resistant organisms. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(5 Suppl):S57-65.
- [5] Dagan R, Fraser D. Conjugate pneumococcal vaccine and antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*: herd immunity and reduction of otitis morbidity. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(5 Suppl):S79-87; discussion S88.
- [6] Briles DE, Hollingshead SK, Nabors GS, Paton JC, Brooks-Walter A. The potential for using protein vaccines to protect against otitis media caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Vaccine* 2000;19 Suppl 1:S87-95.
- [7] Piano Nazionale Vaccini (aggiornamento 2005). Disponibile online: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_543_allegato.pdf (Ultimo accesso: 5 giugno 2013).
- [8] Chu C, Schneerson R, Robbins JB, Rastogi SC. Further studies on the immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b and pneumococcal type 6A polysaccharide-protein conjugates. *Infect Immun* 1983;40:245-56.
- [9] Efficacia e benefici del vaccino pneumococcico coniugato: una review della letteratura. *Speciale Vaccinare Oggi*. Dicembre 2007.
- [10] Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, et al. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2006;295(14):1668-74.
- [11] Poehling KA, Szilagyi PG, Grijalva CG, et al. Reduction of frequent otitis media and pressure-equalizing tube insertions in children after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2007;119(4):707-15.
- [12] Li RC, Li FX, Li YP, et al. Safety and Chinese infants. *Vaccine* 2008;26(18):2260-9.
- [13] Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003;348(18):1737-46.
- [14] Center for Disease Control and Prevention. Direct and indirect effects of routine vaccination children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease - United States, 1998-2003. *MMWR* 2005;54:893-7.
- [15] Lexau CA, Lynfield R, Danila R, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2005;294:2043-51.
- [16] Grijalva C, Poehling K, Nuorti J, Zhu Y, Martin S, Edwards K. National impact of universal childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine on outpatient medical care visits in the United States. *Pediatrics* 2006;118:865-73.
- [17] Dagan R, Klugman KP. Impact of conjugate pneumococcal vaccines on antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis* 2008;8:785-95.
- [18] Gruppo di Lavoro ICONA. ICONA 2003: indagine nazionale sulla copertura vaccinale infantile. In: *Rapporti ISTISAN 03/37 2003*. Istituto Superiore di Sanità, Roma.
- [19] De Carvalho Gomes H, Muscat M, Monnet DL, Giesecke J, Lopalco PL. Use of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in Europe,

- 2001-2007. *Eurosurveill* 2009;14(12): 1-6.
- [20] Rosen JB, Thomas AR, Lexau CA, et al. Geographic variation in invasive pneumococcal disease following pneumococcal conjugate vaccine introduction in the United States. *Clin Infect Dis* 2011;53(2):137-43.
- [21] Zollo A. "Il vaccino pneumococcico coniugato 13-valente: rationale di sviluppo e profilo clinico" in *Rapporto di Health Technology Assessment della vaccinazione anti-pneumococcica con Prevenar 13*. *IJPH* 2010;7(2 Suppl.1):S28-35.
- [22] Marchetti F, Sottana F, La Torre G. PHiD Caratteristiche biologiche e dati clinici disponibili per il nuovo vaccino antipneumococcico Synflorix™ (PHiD-CV). *Ital J Public Health* 2009;6(4):s59-s72.
- [23] European Medicines Agency (EMA). Synflorix. Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (adsorbed). Disponibile online: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000973/WC500054347.pdf (Ultimo accesso: febbraio 2013).
- [24] European Medicines Agency (EMA). Prevenar 13, EPAR summary for the public. Disponibile online: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001104/WC500057248.pdf (Ultimo accesso: luglio 2011).
- [25] Circolare Ministero della Salute DGPRV 0024720-P-27/05/2010 Indicazioni in Merito alla Somministrazione del vaccino antipneumococcico Prevenar 13 in età pediatrica prot.n. 111432/72AF del 03/06/2010.
- [26] European Medicines Agency (EMA) – Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion (post authorization). Prevenar 13, pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed). Disponibile online: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/001104/WC500112838.pdf (Ultimo accesso: agosto 2012)
- [27] Vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente - Pneumovax®. Riassunto delle caratteristiche tecniche del prodotto.
- [28] Fiore AE, Levine OS, Elliott JA, Facklam RR, Butler JC. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine for preschool-age children with chronic disease. *Emerg Infect Dis* 1999;5:828-31.
- [29] Bridy-Pappas AE, Margolis MB, Center KJ, Isaacman DJ. *Streptococcus pneumoniae*: description of the pathogen, disease epidemiology, treatment, and prevention. *Pharmacotherapy* 2005;25:1193- 212.
- [30] Stein KE. Thymus-independent and thymus-dependent responses to polysaccharide antigens. *J Infect Dis* 1992;165(suppl 1):S49-52.
- [31] Center for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997;46 (No. RR-8):1-24.
- [32] Siber GR. Pneumococcal disease: prospects for a new generation of vaccines. *Science* 1994;265:1385-7.
- [33] Center for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine for Adults with Immunocompromising Conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2012;61(40):818.
- [34] Germinario C, Tafuri S, Vece MM, Prato R. Strategie per l'offerta della vaccinazione anti-pneumococcica 23-valente nelle Regioni Italiane. *Ig. Sanità Pubbl* 2010;66(5):659-70.
- [35] Lopalco PL, Giesecke J. Panel of International experts concludes on influenza and pneumococcal vaccination in Europe. *Euro Surveill* 2007;12(3):pii=3115.
- [36] Juni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ* 2001;323:42-6.
- [37] Huss A, Scott P, Stuck AE, Trotter C, Egger M. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180(1):48-58.
- [38] Moberley SA, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD000422.
- [39] Melegaro A, Edmunds WJ. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Part I. Efficacy of PPV in the elderly: a comparison of meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2004;19(4):353-63.
- [40] Ministero della Salute. "Somministrazione simultanea del vaccino anti-influenzale ed anti-pneumococcico in anziani e soggetti a rischio" in *Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2009-2010*. Disponibile online: http://www.normativasanita.it/normsan-pdf/0000/29731_1.pdf (Ultimo accesso: luglio 2011).
- [41] Center for Disease Control and Prevention (CDC). Updated ACIP recommendations: prevention of Invasive Pneumococcal Disease among adults using the 23-valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPSV23). *MMWR* 2010;59(34):1102-6.
- [42] Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006;61:189-95.
- [43] French N, Nakiyingi J, Carpenter LM, et al. 23-valent

- pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1-infected Ugandan adults: double-blind, randomised and placebo controlled trial. *Lancet* 2000;355:2106-11.
- [44] Steentoft J, Konradsen HB, Hilskov J, et al. Response to pneumococcal vaccine in chronic obstructive lung disease - the effect of ongoing, systemic steroid treatment. *Vaccine* 2006;24:1408-12.
- [45] Zhogolev SD, Mosiagin VD, Demidovich VU, et al. Efficacy of pneumococcal vaccine in military units [article in Russian]. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 2003;36-42.
- [46] Honkanen PO, Keistinen T, Miettinen L, et al. Incremental effectiveness of pneumococcal vaccine on simultaneously administered influenza vaccine in preventing pneumonia and pneumococcal pneumonia among persons aged 65 years or older. *Vaccine* 1999;17:2493-500.
- [47] Örtqvist A, Hedlund J, Burman LA, et al. Randomised trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. Swedish Pneumococcal Vaccination Study Group. *Lancet* 1998;351:399-403.
- [48] Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults - A meta analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:2666-2677.
- [49] Riley ID, Andrews M, Howard R, Tarr PI, Pfeiffer M, Challands P. Immunisation with a polyvalent pneumococcal vaccine. *Lancet* 1977; 1338-1341.
- [50] Smit P, Oberholzer D, Hayden-Smith S. Protective efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccines. *JAMA* 1977; 238: 2613-2616.
- [51] Austrian R, Douglas RM, Schiffman G. Prevention of pneumococcal pneumonia by vaccination. *Trans Assoc Am Physician* 1976; 89: 184-194.
- [52] Cornu C, Yzebe D, Leophonte P, Gaillat J, Boissel JP, Cucherat M. Efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccine in immunocompetent adults: A metaanalysis of randomized trials. *Vaccine* 2001;19:4780-4790.
- [53] Kaufman P. Pneumonia in old age: active immunization against pneumonia with pneumococcus polysaccharide; results of a six year study. *Arch Intern Med* 1947;79:518-31.
- [54] Kaufman P. Studies on old age pneumonia. II. Prophylactic effect of pneumococcus polysaccharide against pneumonia. *Arch Intern Med* 1941;61:304-19.
- [55] Scott P, Huss A, Stuck AE, Trotter C, Egger M. Efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccine. *CMAJ* 2009;180(11):1134-5; author reply 1135.
- [56] Moore RA, Wiffen PJ, Lipsky BA. Are the pneumococcal polysaccharide vaccines effective? Meta-analysis of the prospective trials. *BMC Fam Pract.* 2000;1:1.
- [57] Hutchinson BG, Oxman AD, Shannon HS, Llyod S, Altmayer CA, Thomas K. Clinical effectiveness of pneumococcal vaccine - Meta-analysis. *Can Family Physician* 1999; 45: 2381-2393.
- [58] Jüni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ* 2001;323(7303):42-6.
- [59] Gerber S, Tallon D, Trelle S, Schneider M, Jüni P, Egger M. Bibliographic study showed improving methodology of meta-analyses published in leading journals 1993-2002. *J Clin Epidemiol* 2007;60(8):773-80.
- [60] Vila-Córcoles A, Salsench E, Rodríguez-Blanco T, et al. Clinical effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia in middle-aged and older adults: a matched case-control study. *Vaccine* 2009;27(10):1504-10.
- [61] Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Guzmán JA, et al. Effectiveness of the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine against invasive pneumococcal disease in people 60 years or older. *BMC Infect Dis* 2010;10:73.
- [62] Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Hospital I, et al. Protective effects of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the elderly population: the EVAN-65 study. *Clin Infect Dis* 2006;43(7):860-8.
- [63] Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Llor C, Hospital I, Rodríguez T, Gómez A. Protective effect of pneumococcal vaccine against death by pneumonia in elderly subjects. *Eur Respir J* 2005;26(6):1086-91.
- [64] Ochoa-Gondar O, Vila-Córcoles A, Ansa X, et al. Effectiveness of pneumococcal vaccination in older adults with chronic respiratory diseases: results of the EVAN-65 study. *Vaccine* 2008;26(16):1955-62.
- [65] De Roux A, Schmidt N, Rose M, Zielen S, Pletz M, Lode H. Immunogenicity of the pneumococcal polysaccharide vaccine in COPD patients: the effect of systemic steroids. *Respir Med* 2004; 98:1187-94.
- [66] Lahood N, Emerson SS, Kumar P, Sorensen RU. Antibody levels and response to pneumococcal vaccine in steroid-dependent asthma. *Ann Allergy* 1993; 70:289-94.
- [67] Dengler TJ, Strnad N, Bühring I, et al. Differential immune response to influenza and pneumococcal vaccination in immunosuppressed patients after heart transplantation. *Transplantation* 1998; 66:1340-7.
- [68] Elkayam O, Caspi D, Reitblatt T, Charboneau D, Rubins JB. The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33:283-8.

- [69] Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, Truedsson L, Jonsson G, Geborek P. Influence of methotrexate, TNF-blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006; 45:106–11.
- [70] Mease PJ, Ritchlin CT, Martin RW, et al. Pneumococcal vaccine response in psoriatic arthritis patients during treatment with etanercept. *J Rheumatol* 2004; 31:1356–61.
- [71] Visvanathan S, Keenan GF, Baker DG, Levinson AI, Wagner CL. Response to pneumococcal vaccine in patients with early rheumatoid arthritis receiving infliximab plus methotrexate or methotrexate alone. *J Rheumatol* 2007; 34:952–7.
- [72] Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, Luo AY. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J Rheumatol* 2007; 34:272–9.
- [73] Peñaranda M, Falco V, Payeras A, Jordano Q, Curran A, Pareja A, et al. Effectiveness of polysaccharide pneumococcal vaccine in HIV-infected patients: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2007;45(7):e82-7.
- [74] Mahmoodi M, Aghamohammadi A, Rezaei N, et al. Antibody response to pneumococcal capsular polysaccharide vaccination in patients with chronic kidney disease. *Eur Cytokine Netw* 2009;20(2):69-74.
- [75] Walters JA, Smith S, Poole P, Granger RH, Wood-Baker R. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(11):CD001390.
- [76] Metersky ML, Dransfield MT, Jackson LA. Determining the optimal pneumococcal vaccination strategy for adults: is there a role for the pneumococcal conjugate vaccine? *Chest* 2010;138(3):486-90.
- [77] O'Brien KL, Hochman M, Goldblatt D. Combined schedules of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines: is hyporesponsiveness an issue? *Lancet Infect Dis* 2007;7(9):597-606.
- [78] O'Brien KL. Pneumococcal conjugate vaccine, polysaccharide vaccine, or both for adults? We're not there yet. *Clin Infect Dis* 2009;49(9):1326-8.
- [79] Shapiro ED, Berg AT, Austrian R. The protective efficacy of the polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991; 325:1453–60.
- [80] Department of Health, UK. Joint committee on vaccination and immunisation. Disponibile online: <http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/jcvi/mins-pneumococcal-070907.htm>. (Ultimo accesso: luglio 2010).
- [81] Musher DM, Manoff SB, Liss C, et al. Safety and antibody response, including antibody persistence for 5 years after primary vaccination or revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine in middle aged and older adults. *J Infect Dis* 2010; 201:516–24.
- [82] Park S, Nahm MH. Older adults have a low capacity to opsonize pneumococci due to low IgM antibody response to pneumococcal vaccinations. *Infect Immun* 2011;79(1):314-20.
- [83] Clutterbuck EA, Lazarus R, Yu LM, et al. Pneumococcal conjugate and plain polysaccharide vaccines have divergent effects on antigen-specific B cells. *J Infect Dis* 2012;205(9):1408-16.
- [84] Hedlund JU, Kalin ME, Ortvist AB, Henrichsen J. Antibody response to pneumococcal vaccine in middle-aged and elderly patients recently treated for pneumonia. *Arch Intern Med* 1994;154(17):1961-5.
- [85] Ho CF, Lin TY. Pneumococcal vaccines. *Chang Gung Med J* 2005;28(11):765-72.
- [86] Musher DM, Manoff SB, Liss C, et al. Safety and antibody response, including antibody persistence for 5 years, after primary vaccination or revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and older adults. *J Infect Dis* 2010;201(4):516-24.
- [87] Ferrara N, Fuschillo S, Corbi G, Scarpa D, Rengo C, Miniero E, Rengo F. Le polmoniti nella popolazione geriatrica [Pneumonia in the elderly] *G GERONTOL* 2005;LIII:594-602.
- [88] Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243-50.
- [89] Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003;58:377-382.
- [90] Aujesky D, Auble TE, Yealy DM, et al. Prospective comparison of three validated prediction rules for prognosis in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2005;118:384-392.
- [91] Ebell MH. Outpatient vs. inpatient treatment of community acquired pneumonia. *Fam Pract Manag* 2006;13:41-44.
- [92] Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44(suppl2):S27-72.
- [93] Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. European Respiratory Society Task Force in collaboration with the European Society for Clinical Microbiology and

- Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005;26(6):1138-80.
- [94] Segreti J, House HR, Siegel RE. Principles of antibiotic treatment of community-acquired pneumonia in the outpatient setting. *Amer Journ Med* 2005;118;suppl.1:21-28.
- [95] Fogarty C, Siami G, Kohler R, et al., Multicenter, open-label, randomized study to compare the safety and efficacy of levofloxacin versus ceftriaxone sodium and erythromycin followed by clarithromycin and amoxicillin-clavulanate in the treatment of serious community-acquired pneumonia in adults, *Clin Infect Dis* 2004;38(suppl):S16-S23.
- [96] File Jr TM. Community Acquired Pneumoniae. *Lancet* 2003;362:1991-2001.
- [97] Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA et al. Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2000;31:347-82.
- [98] Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004;39:1267-1284.
- [99] de Gans J, van de Beek D, for the European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study Investigators. Dexamethasone in Adults with Bacterial Meningitis. *N Engl J Med* 2002;347:1549-56.
- [100] Katzung BG. *Farmacologia generale e clinica*. Sesta edizione. Piccin-Nuova Libreria, 2006
- [101] Perez-Trallero E, Martin-Herrero JE, Garcia-Delafiemte C, et al. Spanish surveillance group for respiratory pathogens. Antimicrobial resistance among respiratory pathogens in Spain: latest data and changes over 11 years (1996-1997 to 2006-2007). *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(7):2953-9.
- [102] Bartoccioni F. *Terapia*. La Treggia Edizioni, 2009; Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. Is this patient allergic to penicillin? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy. *JAMA* 2001;285(19):2498-505.
- [103] Muench DF; Pneumococcal infections. Medscape reference. Disponibile online: <http://emedicine.medscape.com/article/225811>
- [104] White AR, Kaye C, Poupard J, Pypstra R, Woodnutt G, Wynne B. Augmentin(amoxicillin/clavulanate) in the treatment of community-acquired respiratory tract infection: a review of the continuing development of an innovative antimicrobial agent. *J Antimicrob Chemother* 2004;53 Suppl 1:i3-20.
- [105] Dash CH. Penicillin allergy and the cephalosporins. *J Antimicrob. Chemother* 1975;1(3 Suppl):107-18.
- [106] Gruchalla RS, Pirmohamed M. Clinical practice. Antibiotic allergy. *N Engl J Med* 2006;354(6): 601-9.
- [107] Lamb HM, Ormrod D, Scott LJ, Figgitt DP. Ceftriaxone: an update of its use in the management of community-acquired and nosocomial infections. *Drugs* 2002;62(7):1041-89.
- [108] Kim SW, Jin JH, Kang SJ, et al. Therapeutic efficacy of meropenem for treatment of experimental penicillin-resistant pneumococcal meningitis. *J Korean Med Sci* 2004;19(1):21-6.
- [109] Hameed N, Tunkel AR. Treatment of Drug-resistant Pneumococcal Meningitis. *Curr Infect Dis Rep* 2010;12(4):274-81.
- [110] Hawser SP. Activity of tigecycline against *Streptococcus pneumoniae*, an important causative pathogen of community-acquired pneumonia (CAP). *J Infect* 2010;60(4):306-8.
- [111] Yanagihara K, Izumikawa K, Higa F, et al. Efficacy of azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia, including patients with macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* infection. *Intern Med* 2009;48(7):527-35.
- [112] Mulazimoglu L. Treatment of community-acquired pneumonia in hospitalised patients. *Int J Antimicrob Agents* 2001;18 Suppl 1:S63-70.
- [113] Ramakrishnan R, Ramesh S, Bharathi MJ, Amuthan M, Viswanathan S. Comparative in-vitro efficacy of fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae* recovered from bacterial keratitis as determined by E-test. *Indian J Pathol Microbiol* 2010;53(2):276-80.
- [114] Bhavnani SM, Andes DR. Gemifloxacin for the treatment of respiratory tract infections: in vitro susceptibility, pharmacokinetics and pharmacodynamics, clinical efficacy, and safety. *Pharmacotherapy* 2005;25(5):717-40.
- [115] Lazzaro C, Iori I, Gussoni G. FASTCAP study on the management of hospitalized patients with community-acquired pneumonia: pharmaco-economic analysis of the prospective phase. *Italian Journal of Medicine* 2008;2(1):55-66.
- [116] Patel SN, McGeer A, Melano R, et al. Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to Fluoroquinolones in Canada. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(8):3703-8.
- [117] Culley CM, Lacy MK, Klutman N, Edwards B. Moxifloxacin: clinical efficacy and safety. *Am J Health Syst Pharm* 2001;58(5):379-88.
- [118] Rossolini GM. [From *Pneumococcus* to *Pseudomonas*: the antibacterial behaviour through the time]. *Infez Med* 2009;17 Suppl 5:5-12.
- [119] Paradisi F, Corti G, Cinelli R. *Streptococcus*

- pneumoniae as an agent of nosocomial infection: treatment in the era of penicillin-resistant strains. *Clin Microbiol Infect* 2001;7 Suppl 4:34-42.
- [120] Jacobs MR. Streptococcus pneumoniae: epidemiology and patterns of resistance. *Am J Med* 2004;117 Suppl 3A:3S-15S.
- [121] Bonnard P, Lescure FX, Douadi Y, et al. Community-acquired bacteraemic pneumococcal pneumonia in adults: effect of diminished penicillin susceptibility on clinical outcome. *J Infect* 2005;51(1):69-76.
- [122] Berjahn CM, Fishman NO, Joffe MM, Edelstein PH, Metlay JP. Treatment and outcomes for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Medicine (Baltimore)* 2008;87(3):160-6.
- [123] Tleyjeh IM, Tlaygeh HM, Hejal R, Montori VM, Baddour LM. The impact of penicillin resistance on short-term mortality in hospitalized adults with pneumococcal pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2006;42(6):788-97.
- [124] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Sixteenth Informational Supplement. M100-S16. Wayne, Pa:CLSI; 2006.
- [125] Neuman MI, Kelley M, Harper MB, File TM Jr, Camargo CA Jr. Factors associated with antimicrobial resistance and mortality in pneumococcal bacteremia. *J Emerg Med* 2007;32(4):349-57.
- [126] Mufson MA, Chan G, Stanek RJ. Penicillin resistance not a factor in outcome from invasive Streptococcus pneumoniae community-acquired pneumonia in adults when appropriate empiric therapy is started. *Am J Med Sci* 2007;333(3):161-7.
- [127] Ho PL, Que TL, Ng TK, Chiu SS, Yung RW, Tsang KW. Clinical outcomes of bacteremic pneumococcal infections in an area with high resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25(5):323-7.
- [128] Feldman C. Clinical relevance of antimicrobial resistance in the management of pneumococcal community-acquired pneumonia. *J Lab Clin Med* 2004;143:269-83.
- [129] File TM Jr. Streptococcus pneumoniae and community-acquired pneumonia: a cause for concern. *Am J Med* 2004;117(Suppl 3A):39S-50S.
- [130] Wiener-Well Y, Raveh D, Schlesinger Y, Yinnon AM, Rudensky B. Cefuroxime for empiric treatment of community-acquired pneumococcal pneumonia: is there a generation gap? *Chemotherapy* 2009;55(2):97-104.
- [131] Reechaipichitkul W, Assawasanti K, Chaimanee P. Risk factors and clinical outcomes of penicillin resistant *S. pneumoniae* community-acquired pneumonia in Khon Kaen, Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2006;37(2):320-6.
- [132] Fernández Guerrero ML, Ramos JM, Marrero J, et al. Bacteremic pneumococcal infections in immunocompromised patients without AIDS: the impact of beta-lactam resistance on mortality. *Int J Infect Dis* 2003;7(1):46-52.
- [133] Kumashi P, Girgawy E, Tarrand JJ, Rolston KV, Raad II, Safdar A. Streptococcus pneumoniae bacteremia in patients with cancer: disease characteristics and outcomes in the era of escalating drug resistance (1998-2002). *Medicine (Baltimore)* 2005;84(5):303-12.
- [134] Klepser ME, Klepser DG, Ernst EJ, et al. Health care resource utilization associated with treatment of penicillin-susceptible and -nonsusceptible isolates of Streptococcus pneumoniae. *Pharmacotherapy* 2003;23(3):349-59.
- [135] Lonks JR, Garau J, Gomez L, et al. Failure of macrolide antibiotic treatment in patients with bacteremia due to erythromycin-resistant Streptococcus pneumoniae. *Clin Infect Dis* 2002;35(5): 556-64.
- [136] Jacobs MR. In vivo veritas: in vitro macrolide resistance in systemic Streptococcus pneumoniae infections does result in clinical failure. *Clin Infect Dis* 2002;35(5):565-9.
- [137] Bruinsma N, Kristinsson KG, Bronzwaer S, et al. Trends of penicillin and erythromycin resistance among invasive Streptococcus pneumoniae in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:1045e50.
- [138] Baquero F. Evolving resistance patterns of Streptococcus pneumoniae: a link with long-acting macrolide consumption? *J Chemother* 1999;11:35e43.
- [139] Falagas ME, Siempos II, Bliziotis IA, Panos GZ. Impact of initial discordant treatment with beta-lactam antibiotics on clinical outcomes in adults with pneumococcal pneumonia: a systematic review. *Mayo Clin Proc* 2006;81(12):1567-74.
- [140] Vanderkooi OG, Low DE, Green K, Powis JE, McGeer A; Toronto Invasive Bacterial Disease Network. Predicting antimicrobial resistance in invasive pneumococcal infections. *Clin Infect Dis* 2005;40(9):1288-97.
- [141] Hartmut M. Lode. Managing community-acquired pneumonia: A European perspective. *Respiratory Medicine* 2007;101:1864-1873.
- [142] Peterson J, Yektashenas B, Fisher AC. Levofloxacin for the treatment of pneumonia caused by Streptococcus pneumoniae including multidrug-resistant strains: pooled analysis. *Curr Med Res Opin* 2009;25(3):559-68.
- [143] Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2012;67(1):71-9.

3. Costi associati a diagnosi e trattamento delle patologie sostenute da *S. pneumoniae* nei soggetti di età ≥ 50 anni

Silvio Capizzi, Maria Assunta Veneziano, Antonella Sferrazza, Maria Lucia Specchia

INTRODUZIONE

Il capitolo affronta l'analisi dei costi associati alla diagnosi e al trattamento delle patologie sostenute da *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) nel gruppo di soggetti di età ≥ 50 anni, attraverso una revisione della letteratura scientifica internazionale e nazionale e una stima dei costi diretti sanitari secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

In particolare, è stata condotta un'analisi dei costi relativi a visite presso medici di medicina generale (MMG), diagnosi, trattamenti farmacologici e ospedalizzazioni.

Le fonti impiegate sono state le banche dati correnti, i tariffari nazionali e la letteratura scientifica nazionale e internazionale.

REVISIONE DELLA LETTERATURA INTERNAZIONALE E NAZIONALE SUI COSTI ASSOCIATI AL TRATTAMENTO DELLE PATOLOGIE SOSTENUTE DA *S. PNEUMONIAE* NEI SOGGETTI DI ETÀ ≥ 50 ANNI

Le polmoniti acquisite in comunità (CAP) e le malattie pneumococciche invasive (IPD) sono patologie caratterizzate da considerevole morbosità e mortalità e, per tale ragione, comportano conseguenze notevoli sotto il profilo tanto economico quanto sociale [1-3].

Per analizzare il consumo di risorse sanitarie e i costi associati alle patologie - invasive e non - potenzialmente sostenute da *S. pneumoniae* nei soggetti di età ≥ 50 anni, è stata condotta una revisione della letteratura scientifica attraverso la consultazione delle banche dati elettroniche PubMed e Ovid. Le parole chiave utilizzate sono state: "*Streptococcus pneumoniae*", "invasive

pneumococcal disease", "community-acquired pneumonia", "cost", "economic". Sono state considerate esclusivamente le pubblicazioni in lingua inglese e italiana relative alla popolazione di età ≥ 50 anni condotte da luglio 2000 a luglio 2011.

REVISIONE DELLA LETTERATURA SCIENTIFICA INTERNAZIONALE

Lo studio di Huang SS et al. del 2011 [4], condotto negli Stati Uniti per stimare l'utilizzazione di risorse sanitarie ed i costi delle malattie sostenute da *S. pneumoniae*, ha evidenziato che nel 2007 i costi diretti sanitari sono stati pari a \$3.7 miliardi, di cui il 49% (\$1.8 miliardi) generati da diagnosi e trattamento di patologie insorte negli anziani. Prendendo in considerazione anche i costi indiretti legati alla perdita di lavoro e produttività la cifra è risultata pari a \$7.7 miliardi (Tabella 1).

Lo studio di Rozenbaum et al. del 2010 [5] è stato condotto al fine di valutare - secondo la prospettiva della società - il rapporto di costo-efficacia del nuovo vaccino pneumococcico coniugato 13-valente (PCV13) nella popolazione di età ≥ 65 anni residente nei Paesi Bassi. Nello studio sono stati calcolati i costi medi per episodio - diretti e indiretti - sia delle IPD che delle CAP (Tabella 2).

Welte et al. nel 2010 hanno condotto una review [6] degli studi che hanno analizzato il burden clinico ed economico delle CAP nella popolazione adulta europea. Lo studio ha evidenziato che:

- in Spagna, come evidenziato dallo studio di Monge et al del 2001, i costi di ospedalizzazione per CAP hanno ammontato a €114,8 milioni,

TABELLA 1

COSTI ATTRIBUIBILI ALLE PATOLOGIE SOSTENUTE S. PNEUMONIAE NEGLI STATI UNITI (MILIONI DI \$2007)

	COSTI AMBULATORIALI E DI PS	COSTI DI OSPEDALIZZAZIONE	COSTI SANITARI DIRETTI	COSTI PER PERDITA DELL'UDITO E SEQUELE NEUROLOGICHE	COSTI DA PERDITA DI LAVORO	PERDITE DI PRODUTTIVITÀ FUTURE	COSTI TOTALI
OTITE MEDIA ACUTA	272	-	272	-	168	-	440
SINUSITE	297	-	297	-	191	-	487
AECB (PZ. AMBULATORIALI)	25	-	25	-	30	-	56
POLMONITI (PZ. AMBULATORIALI)	150	-	150	-	271	-	421
AECB (PZ. OSPEDALIZZATI)	4	163	168	-	15	49	232
POLMONITI (PZ. OSPEDALIZZATI)	87	2275	2359	-	220	1863	4442
MENINGITE	0.7	56	56	220	5	278	559
INFEZIONE OSTEOARTICOLARE	0.6	2	3	-	0.4	-	3
BATTERIEMIA	3	150	152	-	14	916	1083
TOTALE	836	2645	3481	220	914	3107	7722

Tratto da: Huang SS, Johnson KM, Ray GT, et al. Healthcare utilization and cost of pneumococcal disease in the United States. *Vaccine*. 2011 Apr 18;29(18):3398-412

di cui €66,8 milioni riferibili alla popolazione d'età ≥ 65 anni [7]. I costi ambulatoriali e quelli ospedalieri sono stati rispettivamente di €196 e di €1.553 per ogni caso trattato [8].

- In Italia, come evidenziato dallo studio di Dal Negro et al del 2002, i costi annuali per il trattamento di un paziente con CAP, compresi i costi sanitari delle visite di follow-up, sono stati pari a €1.586 [9].
- In Germania, lo studio di coorte di Bauer T et al. [10], condotto su 580 pazienti ricoverati per CAP in 22 ospedali tedeschi, ha stimato i costi mediani totali e stratificati in funzione del trattamento (coorte M: moxifloxacina e.v.; Coorte S: qualsiasi altro antibiotico e.v.). L'età media dei pazienti è risultata pari a 68 ± 16 e 70 ± 19 anni nelle coorti rispettivamente M e S. I costi mediani di ospedalizzazione calcolati in \$US 2003

sono riportati in Tabella 3.

- In Romania, nel 2004, i costi associati al trattamento delle CAP hanno ammontato a €8,3 milioni [11], di cui l'86% sono stati generati in ambito ospedaliero e il 14% in ambito ambulatoriale.

Lo studio di Weycher et al. del 2010 [12] ha analizzato il burden clinico ed economico delle malattie pneumococciche nella popolazione adulta statunitense, stimando i costi diretti e indiretti associati a tali patologie (Tabella 4 e 5). Per il calcolo dei costi indiretti, sono stati presi in considerazione il numero di giornate di lavoro perse per malattia, il cui valore è stato calcolato in base alla percentuale specifica per età dei soggetti produttivi. È stato anche preso in esame il valore del mancato guadagno futuro associato ai decessi (attualizzato a un tasso di sconto del 3% annuo).

Lo studio di coorte prospettico, condotto da Reyes et al. [13], si è concentrato sull'analisi, secondo la prospettiva ospedaliera, dei costi

TABELLA 2

INCIDENZA E COSTI DELLE IPD E DELLE CAP DA S. PNEUMONIAE TRA I SOGGETTI D'ETÀ COMPRESA TRA 65 E 69 ANNI NEI PAESI BASSI			
	INCIDENZA PER 100.000 ABITANTI	COSTI DIRETTI MEDI PER CASO (IN € 2008)	COSTI INDIRETTI MEDI PER CASO (IN € 2008)
IPD			
MENINGITE	3,4	15.225*	302
CAP CON BATTERIEMIA	39	10.268	212
BATTERIEMIA PNEUMOCOCCICA CON FOCOLAIO	2	7.105	150
BATTERIEMIA PNEUMOCOCCICA SENZA FOCOLAIO	3	8.077	197
CAP			
CAP PNEUMOCOCCICA CON OSPEDALIZZAZIONE	89 [^]	5.194	173
CAP PNEUMOCOCCICA CON VISITA DEL MMG	182 [°]	17,1	6,50

[^]Assumendo che il 35% delle CAP ospedalizzate siano causate da S. pneumoniae.

[°]Assumendo che il 20% delle CAP che hanno richiesto la visita del MMG sia causate da S. pneumoniae.

*Senza considerare le sequele.

[§]Perdita di produttività in termini di giorni di lavoro persi a causa dell'ospedalizzazione.

Modificato da: Rozenbaum MH, Hak E, van der Werf TS, Postma MJ. Results of a cohort model analysis of the cost-effectiveness of routine immunization with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine of those aged > or =65 years in the Netherlands. Clin Ther 2010; 32(8):1517-32.

TABELLA 3

COSTI DI OSPEDALIZZAZIONE PER CAP TOTALI E STRATIFICATI PER COORTE DI TRATTAMENTO (\$US 2003).			
	COSTI MEDIANI TOTALI IN € (RANGE)	COORTE M COSTI MEDIANI IN € (RANGE)	COORTE S COSTI MEDIANI IN € (RANGE)
DIAGNOSTICA	59 (11-760)	58 (20-603)	61 (11-760)
TERAPIA NON FARMACOLOGICA	38 (0-723)	35 (0-430)	43 (0-723)
FARMACI	154 (7-3.140)	201 (51-3.140)	124 (7-2.389)
STAFF MEDICO/ INFERMIERISTICO	426 (43-4.046)	426 (116-4.046)	469 (43-3.976)
DEGENZA	604 (58-3.043)	582 (98-2.847)	604 (58-3.043)

Coorte M= moxifloxacina e.v.

Coorte S= qualsiasi altro antibiotico e.v.

Diagnostica= visita medica, RX torace, indagini microbiologiche e sierologiche, broncoscopia, test di funzionalità respiratoria, emogasanalisi, ECG.

Terapia non farmacologica= terapia inalatoria, ossigenoterapia, fisioterapia.

Modificato da: Bauer TT, Welte T, Ernen C, Schlosser et al. Cost analyses of community-acquired pneumonia from the hospital perspective. Chest 2005;128(4):2238-46.

diretti associati alle ospedalizzazioni per CAP, valutando l'effetto che alcune variabili - quali l'età avanzata, le comorbidità, il Pneumonia Severity Index (PSI) e le complicanze - hanno avuto sulle diverse voci di costo. Lo studio è stato condotto in un ospedale spagnolo (University Hospital La Fe, Valencia) su un campione di 271 pazienti ospedalizzati per CAP (età media 70±15). Nel 63% dei pazienti

con diagnosi eziologica (22 su 35) è emerso che il microrganismo responsabile è stato S. pneumoniae. In Tabella 6 sono riportati i costi mediani totali e stratificati (espressi in € 2002) in funzione della presenza o meno della diagnosi eziologica.

Incrementi significativi dei costi mediani totali sono stati riscontrati in pazienti con batteriemia rispetto a quelli senza batteriemia

TABELLA 4

COSTI DIRETTI DELLE MALATTIE PNEUMOCOCCICHE NELLA POPOLAZIONE ADULTA STATUNITENSE (\$US 2008)												
COSTI PER CASO (\$US 2008)	CLASSI D'ETÀ/ PROFILO DI RISCHIO											
	50-64 ANNI			65-74 ANNI			75-84 ANNI			≥85 ANNI		
	BASSO	MODERATO	ALTO	BASSO	MODERATO	ALTO	BASSO	MODERATO	ALTO	BASSO	MODERATO	ALTO
Assistenza ospedaliera												
Batteriemia	27.499	28.975	23.384	23.269	25.595	21.983	19.807	22.764	19.902	15.402	19.404	16.319
Meningite	30.133	30.133	30.133	31.849	31.849	31.849	28.223	28.233	28.233	18.581	18.581	18.581
CAP	11.873	15.370	16.377	11.503	15.074	15.187	11.201	14.635	14.097	10.818	13.877	12.593
Assistenza ambulatoriale												
CAP	501	501	501	571	571	571	624	624	624	686	686	686

Basso rischio: soggetti immunocompetenti senza comorbidità. Rischio moderato: soggetti immunocompetenti con ≥ 1 malattia cronica. Alto rischio: soggetti immunocompromessi.

Modificato da: Weycker D, Strutton D, Edelsberg J, Sato R, Jackson LA Clinical and economic burden of pneumococcal disease in older US adults. *Vaccine* 2010;28(31):4955-60.

TABELLA 5

COSTI INDIRETTI DELLE MALATTIE PNEUMOCOCCICHE NELLA POPOLAZIONE ADULTA STATUNITENSE (\$US 2008)												
COSTI PER CASO (\$US 2008)	CLASSI D'ETÀ/ PROFILO DI RISCHIO											
	50-64 ANNI			65-74 ANNI			75-84 ANNI			≥85 ANNI		
	BASSO	MODERATO	ALTO	BASSO	MODERATO	ALTO	BASSO	MODERATO	ALTO	BASSO	MODERATO	ALTO
Batteriemia	1.899	1.899	1.899	589	589	589	141	141	141	111	111	111
Meningite	2.010	2.010	2.010	689	689	689	166	166	166	116	116	116
CAP osp.	1.475	1.475	1.475	479	479	479	121	121	121	104	104	104
CAP amb.	701	701	701	222	222	222	55	55	55	46	46	46
Mortalità	340.902	327.220	308.308	74.758	64.053	56.948	28.473	20.960	15.563	13.102	9.119	6.989

Basso rischio: soggetti immunocompetenti senza comorbidità; Rischio moderato: soggetti immunocompetenti con ≥ 1 malattia cronica; Alto rischio: soggetti immunocompromessi.

Modificato da: Weycker D, Strutton D, Edelsberg J, Sato R, Jackson LA Clinical and economic burden of pneumococcal disease in older US adults. *Vaccine* 2010;28(31):4955-60.

TABELLA 6

COSTI MEDIANI TOTALI E STRATIFICATI IN FUNZIONE DELLA PRESENZA O MENO DELLA DIAGNOSI EZIOLOGICA PER CAP OSPEDALIZZATA (€ 2002)			
	PZ. OSPEDALIZZATI PER CAP (N= 271)	PZ. CON DIAGNOSI EZIOLOGICA (N= 35)	PZ. SENZA DIAGNOSI EZIOLOGICA (N= 236)
COSTI MEDIANI TOTALI PER PZ.	1.683	2.102	1.645
SERVIZI ALBERGHIERI PER POSTO LETTO	1.286	1.714	1.143
TEST DI LABORATORIO	212	265	205
SPESA FARMACEUTICA TOT.	187	-	-
ANTIBIOTICI	138	-	-
ALTRI FARMACI	38	-	-
PROCEDURE DIAGNOSTICHE	58	107	53

Modificato da: Reyes S, Martinez R, Vallés JM, Cases E, Menendez R. Determinants of hospital costs in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2008; 31(5):1061-7.

(€2.083 vs €1.628), in pazienti con classe di PSI più alta (€1.972 in classe V vs €1.531 in classe I)

e in pazienti con complicanze (€1.692 e €2.111 rispettivamente in presenza di 1 complicanza

TABELLA 7

COSTI DI OSPEDALIZZAZIONE PER IPD IN 10 PAESI EUROPEI NELLA POPOLAZIONE D'ETÀ ≥65 ANNI	
	COSTI MEDI DI OSPEDALIZZAZIONE PER IPD (€)
BELGIO	5.324
DANIMARCA	4.286
INGHILTERRA E GALLES	8.360
FRANCIA	5.484
GERMANIA	3.870
ITALIA	4.296
PAESI BASSI	4.673
SCOZIA	3.681
SPAGNA	2.903
SVEZIA	3.942

Modificato da: Evers SM, Ament AJ, Colombo GL, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination for prevention of invasive pneumococcal disease in the elderly: an update for 10 Western European countries. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26(8):531-40.

e ≥2 complicanze vs €1.292 nei pazienti senza complicanze). Nei soggetti di età >70 anni è stato riscontrato un aumento importante, anche se non statisticamente significativo, dei costi rispetto ai soggetti di età ≤70 anni (€1804 vs €1548).

Lo studio di Evers et al. [14], che ha analizzato il rapporto di costo-efficacia della vaccinazione antipneumococcica con vaccino pneumococcico polisaccaridico 14- (PPV14) o 23-valente (PPV23) nell'anziano, ha stimato i costi di ospedalizzazione per IPD in una popolazione di pazienti di età ≥65 anni, residenti in 10 Paesi europei (Tabella 7).

Sun e colleghi [15] hanno condotto uno studio di coorte retrospettivo al fine di valutare i costi associati alle ospedalizzazioni per CAP provocati da *S. pneumoniae* nella popolazione statunitense adulta (età media 63±19 anni), tra il 1999 e il 2003. Lo studio si proponeva inoltre di indagare l'eventuale incremento dei costi nel caso di CAP sostenute da *S. pneumoniae* penicillino-resistente. Lo studio ha evidenziato che i costi mediani totali di ospedalizzazione per paziente sono stati pari a \$US8.654. Peraltro, non sono state evidenziate differenze statisticamente significative tra i due gruppi di pazienti sensibili e non alla penicillina. Le principali voci di costo sono state costituite dai costi alberghieri per posto letto, che hanno rappresentato il 55% del totale, seguiti dai costi di laboratorio (9,9%) e da quelli farmaceutici (9,8%). In Tabella 8 sono riassunti i costi mediani stratificati per centro di costo e in funzione della sensibilità dello *S. pneumoniae* alla penicillina.

La survey di Jacobs et al. del 2005 [16], condotta in Canada per valutare i costi privati (out-of-pocket e mancato guadagno) in un campione di 60 pazienti (età media 70 anni) ospedalizzati per CAP e di 22 caregiver, ha evidenziato che i costi medi privati sono stati pari a \$505/persona (attribuibili soprattutto alle spese di trasporto e ai giorni di lavoro persi) e hanno rappresentato il 5,6% dei costi totali, secondo la prospettiva della società (\$8.970).

De Graeve e Beutels, nel 2004 [17], hanno pubblicato una review degli aspetti economici delle CAP sostenute da *S. pneumoniae*. Dall'analisi degli 8 studi di cost-of-illness (COI) inclusi, è stato evidenziato che i costi di ospedalizzazione attualizzati al 2002 ammontavano:

- negli Stati Uniti a circa \$US7.000-8.000 per ricovero;
- nel Regno Unito a \$US8.750 per ricovero, in presenza però di una degenza media più lunga di 3 giorni;
- in Spagna a \$US3.280 per ricovero.

I costi relativi alla spesa farmaceutica sono risultati in media pari al 7% dei costi medi di ospedalizzazione. Inoltre, rispetto ai casi sostenuti da *S. pneumoniae* sensibili alla penicillina, quelli da *S. pneumoniae* penicillina-resistenti hanno richiesto ospedalizzazione più lunghe in media di 2,3 giorni e costi di trattamento antibiotico più alti in media di 3,4 volte.

Lo studio di Melegaro e Edmunds [18], condotto in Inghilterra e Galles nel 2000 per stimare il rapporto costo-efficacia del

TABELLA 8

COSTI MEDIANI TOTALI E PER CENTRO DI COSTO NEI PAZIENTI CON CAP DA S. PNEUMONIAE (\$US 2004)			
	TUTTI I PZ. (N= 168)	PZ. CON CAP DA S. PNEUMONIAE PENICILLINA- SENSIBILE (N= 124)	PZ. CON CAP DA S. PNEUMONIAE PENICILLINA- RESISTENTE (N= 44)
COSTI MEDIANI TOTALI PER PZ.	8.654	8.503	9441
COSTI PER PAZIENTE STRATIFICATI PER CENTRO DI COSTO			
REPARTO NON INTENSIVO	3.841	3.827	3.874
TERAPIA INTENSIVA	0	0	0
FARMACIA	733	744	718
ANTIBIOTICI	368	365	372
LABORATORIO	767	821	626
RADIOLOGIA	264	256	307
ASSISTENZA RESPIRATORIA	315	293	336
RIABILITAZIONE	0	0	0
ALTRO	1.033	1.029	1.229

Modificato da: Sun HK, Nicolau DP, Kuti JL. Resource utilization of adults admitted to a large urban hospital with Community-Acquired Pneumonia caused by *Streptococcus Pneumoniae*. *Chest* 2006;130(3):807-14.

vaccino PPV23 per la prevenzione delle IPD nella popolazione anziana, ha evidenziato come i costi di ospedalizzazione fossero pari a £1.103 e £242 (espressi in £ al 2000) per giornata di degenza in reparto rispettivamente di terapia intensiva e non.

REVISIONE DELLA LETTERATURA SCIENTIFICA ITALIANA

Le informazioni disponibili relative al consumo di risorse e ai costi associati alle IPD e alle CAP sostenute da *S. pneumoniae* in Italia nella popolazione di età ≥ 50 anni sono scarse. Vengono di seguito riportati i principali risultati degli studi farmaco-economici analizzati.

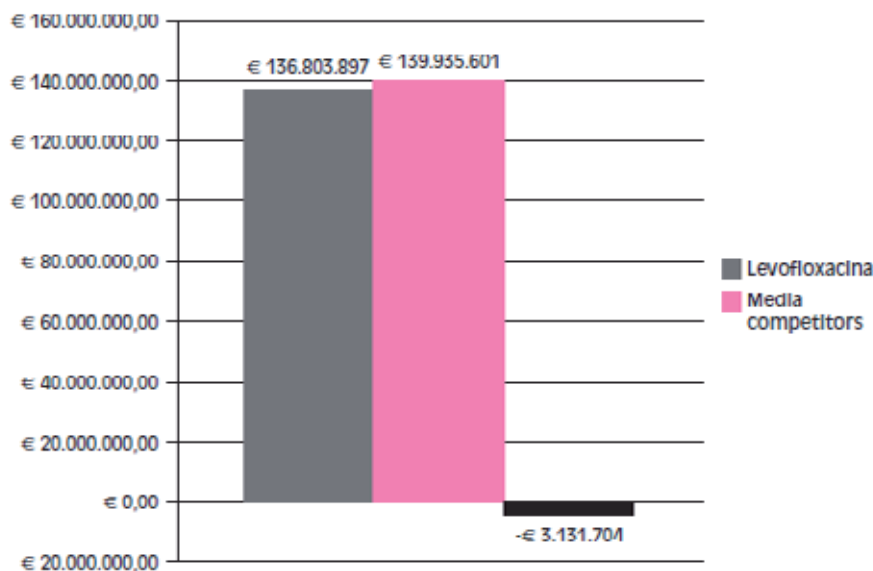
Giusti et al. nel 2010 [19], sulla base delle linee guida del gruppo FADOI (Federazione delle Associazione dei Dirigenti Ospedalieri Internisti), hanno realizzato un modello d'impatto sul budget (BIM) con l'obiettivo di stimare i costi associati all'utilizzo delle diverse terapie antibiotiche registrate in Italia per il trattamento ospedaliero delle CAP (pazienti non in terapia intensiva). Il BIM ha valutato i costi della terapia

endovenosa e di quella orale basandosi sui costi del farmaco, del personale, del materiale di consumo e dell'ospedalizzazione. Dall'analisi su 102.244 pazienti (numero stimato di pazienti con CAP ospedalizzata nella popolazione generale italiana), è stato stimato un costo medio pari a €139.935.601 per il trattamento con terapia endovenosa della CAP con i regimi inclusi nel modello alternativi alla levofloxacina (monoterapie e associazioni). Invece, con l'utilizzo di levofloxacina come terapia standard di cura è stato stimato un costo medio pari a €136.803.897, con un risparmio su base annua di €3.131.704 (Figura 1) e la possibilità per l'anno successivo di trattare 2.341 pazienti con CAP ospedalizzata in più senza impattare il budget.

Lo studio di Potena et al. del 2008 [20], condotto per valutare la gestione di 370 casi di CAP da parte dei MMG, ha dimostrato come il 20% dei pazienti adulti affetti da CAP sia stato ospedalizzato, mentre la rimanente parte sia stata trattata a livello ambulatoriale. Relativamente alla gestione ambulatoriale delle CAP, lo studio ha riportato una media di 3,5 visite presso il MMG per paziente. Per quel che comprende la spesa farmaceutica, lo studio ha dimostrato come la

FIGURA 1

IMPATTO SUL BUDGET DI LEVOFLOXACINA VS. LA MEDIA DELLE ALTERNATIVE IN TERAPIA ENDOVENOSA



Tratto da: Giusti M, Bamfi F, Perrone F, Pitrelli A, Pippo L, Giuliani L. Polmonite acquisita in comunità: un modello di impatto sul budget. *Le Infezioni in Medicina* 2010;3:143-53.

terapia antibiotica comporti un costo pari a €96 per episodio e un costo medio totale per trattamento ambulatoriale pari a €105 per paziente.

Merito et al. nel 2007 [21], nell'ambito di una valutazione economica condotta per stimare il rapporto di costo-efficacia della campagna vaccinale nei soggetti anziani residenti nel Lazio, hanno stimato il costo medio per il trattamento della CAP e della meningite provocata da *S. pneumoniae*. Per la CAP, i costi diretti sanitari (valore in € riferito al 2001) sono risultati pari a €34,61 per ogni diagnosi ambulatoriale effettuata e a €3.603 per ogni ricovero ospedaliero. Il costo medio per caso di meningite in soggetti di età compresa tra 65 e 74 anni e >74 anni è stato di €19.115 e di €15.474 rispettivamente. I costi comprendevano anche il trattamento in acuto e un periodo di follow-up di 1 anno.

In uno studio multicentrico condotto in Italia da Dal Negro et al. nel 2002 è stato stimato che i costi annuali per il trattamento di un paziente con CAP, compresi i costi sanitari delle visite di follow-up, sono stati pari a €1.586 [22].

COSTI DIRETTI SANITARI ASSOCIATI AL TRATTAMENTO DELLE PATOLOGIE

CAUSATE DA *S. PNEUMONIAE* SECONDO LA PROSPETTIVA DEL SSN

Per la stima dei costi diretti sanitari delle IPD si è fatto riferimento ai soli costi di ospedalizzazione in quanto queste patologie, data la loro gravità, sono trattate esclusivamente in ambito ospedaliero. Per le CAP, invece, sono state considerate anche le voci di costo riferibili all'assistenza primaria, poiché si tratta di patologie trattate sia a livello ambulatoriale che ospedaliero [20].

In Italia, come del resto negli altri paesi occidentali, le CAP non sono soggette ad obbligo di notifica. Di conseguenza, mancando un sistema di sorveglianza in grado di fornire dati certi, sono state utilizzate stime d'incidenza (cfr Capitolo epidemiologia).

Inoltre, in considerazione della mancanza di dati ufficiali di costo, sono state impiegate stime orientative e tariffe quali *proxy* dei costi.

Occorre però considerare che l'uso di tariffe in luogo dei costi comporta alcune criticità: ad esempio, nel caso delle visite specialistiche private, l'effettivo costo della visita è maggiore rispetto alla tariffa indicata all'interno dei nomenclatori tariffari pubblici. Per contro, nel caso dei costi di ospedalizzazione, le tariffe

possono essere considerate delle buone *proxy* dei costi.

Le risorse prese in considerazione nell'ambito di questo studio sono state:

- visite presso i MMG;
- diagnostica;
- prescrizioni farmacologiche;
- ricoveri ospedalieri.

CAP ambulatoriali in soggetti d'età ≥ 50 anni: visite presso i MMG

Poiché i MMG sono retribuiti per quota capitaria, si è fatto riferimento alle tariffe indicate nello studio condotto da Thiry et al. del 2004 [23], i cui valori sono stati poi espressi in €2009 mediante l'aggiustamento per l'inflazione sulla base dell'indice dei prezzi al consumo (€17.50 per il MMG).

Per quel che riguarda gli accessi annui per paziente presso gli ambulatori dei MMG, si è fatto riferimento allo studio condotto da Potena et al. del 2008 nel quale è stato stimato che i soggetti affetti da CAP vengono sottoposti in media a 3,5 visite per episodio [20].

Il numero annuo di soggetti affetti da CAP trattati sul territorio è stato stimato sulla base dei dati di incidenza pubblicati nello studio di Viegi et al. del 2006 [24]. Prendendo come riferimento i tassi d'incidenza per le due fasce di età considerate in tale studio (60-64 e ≥ 65 anni) si è ottenuto il numero di soggetti affetti da CAP nel 2009, calcolato sul totale della popolazione media italiana al 2009 nelle rispettive fasce di età [25].

Per calcolare il numero di CAP da *S. pneumoniae* si è fatto riferimento allo studio di Cillóniz et al. del 2012 [26], in cui è riportato che la % di CAP da *S. pneumoniae* tra pazienti ambulatoriali è del 35%.

Supponendo che in un anno si verifichi in media un solo episodio per paziente, il costo medio annuo per paziente per le visite presso i MMG è risultato pari a €61,25. Il costo medio annuo totale è risultato pari a €1.256.666 (Tabella 9).

CAP ambulatoriali in soggetti d'età ≥ 50 anni: diagnostica

Come indicato nello studio di Viegi et al. del 2006 [24], la radiografia del torace viene

richiesta dai MMG nel 77.2% dei casi di CAP ed in media 1.65 volte per paziente [27] mentre gli esami microbiologici nel 12.8% dei casi [24].

Le tariffe delle indagini diagnostiche prese in considerazione sono state ricavate dallo studio dell'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (Age.na.s) sul confronto tra le tariffe nazionali ex DM 1996 e le tariffe regionali effettivamente vigenti nell'anno 2009 [28]. Le tariffe sono state considerate come *proxy* dei costi.

Ne deriva un costo medio annuo per paziente pari a €24.65 e un costo medio annuo totale pari a €5.5851 (Tabella 10).

CAP ambulatoriali in soggetti d'età ≥ 50 anni: spesa farmaceutica

Secondo lo studio di Potena et al. del 2008 [20] il costo medio per episodio del trattamento antibiotico (chinolonici, β -lattamici e macrolidi) dei soggetti adulti non ospedalizzati è risultato in media pari a €96.

Supponendo che in un anno si verifichi in media un solo episodio per paziente, il costo medio annuo totale risulta pari a €1.979.632 (Tabella 11).

In Tabella 12 e 13 sono riassunti rispettivamente i costi totali e i costi medi annui per paziente delle CAP ambulatoriali in soggetti d'età ≥ 50 anni.

Ospedalizzazioni da patologie sostenute da *S. pneumoniae*: stima dei costi in soggetti d'età ≥ 50 anni

Per stimare i costi diretti di ospedalizzazione nei soggetti d'età ≥ 50 anni affetti da patologie imputabili a *S. pneumoniae* sono stati utilizzati le tariffe DRG come proxy dei costi sostenuti dal SSN.

È stata effettuata una richiesta di dati individuali all'archivio delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) del Ministero della Salute.

Per l'identificazione delle patologie sostenute da *S. pneumoniae* sono stati selezionati, per l'anno 2009, tutti i casi insorti in soggetti di età ≥ 50 anni, in regime di Ricovero Ordinario (RO) e di Day Hospital (DH), di:

- setticemia pneumococcica (codice ICD-9-CM 038.2)
- meningite pneumococcica (codice ICD-9-CM 320.1)
- polmonite pneumococcica (codice ICD-9-CM 481)

TABELLA 9

CAP DA S. PNEUMONIAE: COSTI MEDI ANNUI DELLE VISITE PRESSO MMG E PLS					
FASCIA DI ETÀ	VOCE DI COSTO	COSTO UNITARIO (€)	NUMERO DI VISITE ANNUE/ EPISODIO	COSTO MEDIO ANNUO PER PAZIENTE (€)	COSTO MEDIO ANNUO TOTALE (€)
≥65 anni	Visite presso il MMG	17,50	3,5	61,25	864.789
50-64 anni					391.877
					1.256.666

TABELLA 10

CAP DA S. PNEUMONIAE: COSTI MEDI ANNUI PER LA DIAGNOSTICA STRUMENTALE E DI LABORATORIO				
FASCIA D'ETÀ	CODICE	ESAME DIAGNOSTICO	TARIFFA (€)	TOTALE (€)
≥65 anni	87.44.1	Radiografia del torace di routine, Nas	17,74	319.036
	90.93.3	Esame colturale campioni biologici diversi	7,01	12.667
	90.86.4	Batteri in campioni biologici diversi ricerca microscopica	2,12	3.831
	90.84.5	Batteri antibiogramma da coltura (attività battericida C.M.B.)	6,96	12.576
Costo medio annuo totale nella fascia d'età ≥65 anni				348.111
50-64 anni	87.44.1	Radiografia del torace di routine, Nas	17,74	144.563
	90.93.3	Esame colturale campioni biologici diversi	7,01	5.741
	90.86.4	Batteri in campioni biologici diversi ricerca microscopica	2,12	1.736
	90.84.5	Batteri antibiogramma da coltura (attività battericida C.M.B.)	6,96	5.700
Costo medio annuo totale nella fascia d'età 50-64 anni				157.740
Costo medio annuo totale nella fascia d'età ≥50 anni				505.851

TABELLA 11

CAP DA S. PNEUMONIAE: COSTI MEDI ANNUI DEL TRATTAMENTO ANTIBIOTICO			
FASCIA D'ETÀ	COSTO MEDIO ANNUO PER EPISODIO (€)	NUMERO DI EPISODI ANNUI	COSTO MEDIO ANNUO TOTALE (€)
≥65 anni	96	1	1.355.424
50-64 anni	96	1	624.208
			1.979.632

TABELLA 12

CAP AMBULATORIALI DA S. PNEUMONIAE: COSTI TOTALI	
CAP AMBULATORIALI SOGGETTI ≥50 ANNI	
VOCI DI COSTO	COSTI (€2009)
Visite presso MMG	1.256.666
Diagnostica	505.851
Antibioticoterapia	1.979.632
Totale	3.742.149

TABELLA 13

CAP AMBULATORIALI DA S. PNEUMONIAE: COSTI MEDI ANNUI PER PAZIENTE D'ETÀ ≥50 ANNI	
CAP AMBULATORIALI SOGGETTI >50 ANNI	
FASCIA D'ETÀ	COSTO MEDIO ANNUO PER PAZIENTE (€)
≥ 50	181,9

TABELLA 14

N. DI RICOVERI E COSTI DI OSPEDALIZZAZIONE PER SETTICEMIA PNEUMOCOCCICA IN SOGGETTI D'ETÀ ≥50 ANNI (€ 2009)				
ICD-9-CM	DRG (VERSIONE 24)	N. RICOVERI	TARIFE DRG (€)	COSTI DIRETTI ANNUI TOTALI (€)
o38.2: setticemia pneumococcica	89	36	3.307,06	119.054,16
	560	13	5.967,37	77.575,81
	575	4	12.319,03	49.276,12
	576	235	4.236,45	995.565,75
TOTALE		288		1.241.471,84

in diagnosi principale o in una delle diagnosi secondarie.

Per stimare i costi diretti di ospedalizzazione imputabili a patologie da *S. pneumoniae* sono stati estrapolati dai dati ministeriali solo i casi che presentavano nella SDO DRG inerenti alle patologie in studio. Sono stati, pertanto, considerati i seguenti DRG:

- DRG 89: Polmonite semplice e pleurite, età > 17 anni con CC;
- DRG 90: Polmonite semplice e pleurite, età > 17 anni senza CC;
- DRG 560: Infezioni batteriche e tubercolosi del sistema nervoso;
- DRG 575: Sett看emia con ventilazione meccanica = 96 ore, età > 17 anni;
- DRG 576: Sett看emia senza ventilazione meccanica = 96 ore, età > 17 anni.

Per la remunerazione dei DRG in regime di RO, è stata considerata la Tariffa Unica Convenzionale (TUC) versione DRG 24 come *proxy* dei costi [D.M. del 30 giugno 1997, #59; Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome 1o/014/cr10a/c7, Roma, 27 gennaio 2010 #68][29].

L'analisi è stata effettuata esclusivamente sui ricoveri in regime di RO poiché, in base ai DRG selezionati, i casi in DH sono risultati esigui o addirittura assenti.

I costi totali (€2009) sono stati ottenuti moltiplicando il numero dei dimessi in regime di RO per i singoli DRG per le tariffe corrispondenti.

Nelle Tabelle 14, 15 e 16 sono riportati i ricoveri e i costi di ospedalizzazione per

patologie sostenute da *S. pneumoniae* suddivisi per ICD-9-CM e DRG.

Nel 2009, il totale dei costi di ospedalizzazione per patologie sostenute da *S. pneumoniae* in soggetti d'età ≥50 anni è stato pari a €9.087.842, con un costo medio annuo per paziente pari a €3.479 (vedi Tabella 17).

In realtà, se si prendessero in considerazione soltanto i codici ICD-9-CM relativi alle malattie da *S. pneumoniae* con conferma di laboratorio, inevitabilmente si sottostimerebbero i tassi di ospedalizzazione e i relativi costi effettivamente attribuibili a quest'agente patogeno [30].

Nella maggior parte dei casi di CAP, infatti, o non si esegue la ricerca dell'agente eziologico e la diagnosi viene stabilita con la semplice osservazione del quadro clinico/radiologico, oppure l'eziologia rimane misconosciuta nonostante la ricerca dell'agente eziologico.

Le ragioni di ciò sono molteplici:

- complessità/impossibilità all'esecuzione di broncolavaggi o broncoaspirati o alla corretta raccolta dell'escreato;
- rifiuto del paziente di sottoporsi al prelievo dei campioni;
- terapia antibiotica empirica iniziata prima del prelievo dei campioni che non permette in seguito di identificare il microrganismo causale [24].

Quindi, per una stima più attendibile dei ricoveri e dei costi effettivamente attribuibili allo pneumococco sono stati presi in considerazione anche i codici ICD-9-CM

TABELLA 15

N. DI RICOVERI E COSTI DI OSPEDALIZZAZIONE PER MENINGITE PNEUMOCOCCICA IN SOGGETTI D'ETÀ ≥50 ANNI (€ 2009)				
ICD-9-CM	DRG (VERSIONE 24)	N. RICOVERI	TARIFE DRG (€)	COSTI DIRETTI ANNUI TOTALI (€)
320.1: meningite pneumococcica	89	1	3.307,06	3.307,06
	560	196	5.967,37	1.169.604,52
	576	5	4.236,45	21.182,25
TOTALE		202		1.194.093,83

TABELLA 16

N. DI RICOVERI E COSTI DI OSPEDALIZZAZIONE PER POLMONITE PNEUMOCOCCICA IN SOGGETTI D'ETÀ ≥50 ANNI (€ 2009)				
ICD-9-CM	DRG (VERSIONE 24)	N. RICOVERI	TARIFE DRG (€)	COSTI DIRETTI ANNUI TOTALI (€)
481: polmonite pneumococcica	89	1368	3.307,06	4.524.058,08
	90	573	2.206,71	1.264.444,83
	560	14	5.967,37	83.543,18
	575	9	12.319,03	110.871,27
	576	158	4.236,45	669.359,10
TOTALE		2122		6.652.276,46

TABELLA 17

N. DI RICOVERI E COSTI MEDI ANNUI PER PAZIENTE E TOTALI PER LE OSPEDALIZZAZIONI DA PATOLOGIE SOSTENUTE DA S. PNEUMONIAE IN SOGGETTI D'ETÀ ≥50 ANNI (€ 2009)			
ICD-9-CM	N. RICOVERI	COSTI MEDI ANNUI PER PAZIENTE (€)	COSTI ANNUI TOTALI (€)
038.2: setticemia pneumococcica	288	4.311	1.241.472
320.1: meningite pneumococcica	202	5.911	1.194.094
481: polmonite pneumococcica	2.122	3.135	6.652.276
TOTALE	2.612	3.479	9.087.842

relativi a polmoniti e broncopolmoniti da agente non specificato (rispettivamente 486.0 e 485.0), in quanto, come evidenziato nello studio di Ruiz-González et al del 1999 [31], circa un terzo (32,7%) di questi casi da agente non specificato sarebbero da ascrivere all'eziologia pneumococcica.

Nella Tabella 18 sono riportati i ricoveri e i costi di ospedalizzazione per polmonite e broncopolmonite da agente non specificato in soggetti d'età ≥50 anni, relativi al 2009 e suddivisi per ICD-9-CM e DRG.

In totale, vi sono stati 47.803 ricoveri che hanno generato costi per €145.128.856.

Sarebbero imputabili allo *S. pneumoniae* 15.632 ricoveri per un costo complessivo di circa €47.457.136.

Infine, in Tabella 19 sono riassunti i

costi totali delle ospedalizzazioni da malattie pneumococciche in soggetti d'età ≥50 anni.

CONCLUSIONI

Il capitolo, dopo aver presentato una revisione di letteratura scientifica internazionale e nazionale, si concentra su un'analisi dei costi associati alla diagnosi e al trattamento delle patologie sostenute da *S. pneumoniae* nei soggetti di età ≥50 anni.

Per quanto riguarda i costi diretti sanitari delle CAP trattate a livello ambulatoriale, lo studio ha stimato un costo totale pari a oltre €3.700.000 e un costo medio annuo per paziente pari a circa €182. In particolare, i costi totali sono risultati così ripartiti: circa

TABELLA 18

NUMERO DI RICOVERI E COSTI DI OSPEDALIZZAZIONE PER POLMONITE E BRONCOPOLMONITE DA AGENTE NON SPECIFICATO IN SOGGETTI D'ETÀ ≥50 ANNI (€ 2009)				
ICD-9-CM	DRG (VERSIONE 24)	N. DI RICOVERI	TARIFFE DRG (€)	COSTI DIRETTI ANNUI TOTALI (€)
485: BRONCOPOLMONITE, NON SPECIFICATA	89	30267	3.307,06	100.094.785,02
	90	11974	2.206,71	26.423.145,54
	560	24	5.967,37	143.216,88
	575	24	12.319,03	295.656,72
	576	1369	4.236,45	5.799.700,05
TOTALE		43658		132.756.504,21
486: POLMONITE, AGENTE NON SPECIFICATO	89	2104	3.307,06	6.958.054,24
	90	1632	2.206,71	3.601.350,72
	560	9	5.967,37	53.706,33
	575	8	12.319,03	98.552,24
	576	392	4.236,45	1.660.688,40
TOTALE		4145		12.372.351,93

TABELLA 19

COSTI TOTALI DELLE OSPEDALIZZAZIONI PER CAP E IPD IN SOGGETTI D'ETÀ ≥50 ANNI	
OSPEDALIZZAZIONI PER CAP E IPD SOGGETTI ≥50 ANNI	
ICD-9-CM	COSTI DIRETTI ANNUI TOTALI (€2009)
038.2 - 320.1 - 481	9.087.842
485 e 486 (% imputabile a <i>S. pneumoniae</i>)	47.457.136
TOTALE	56.544.978

€2.000.000 per il trattamento antibiotico, circa €1.200.000 per le visite presso i MMG e circa €500.000 per la diagnostica. Questi valori sono stati calcolati sulla base di stime d'incidenza, in quanto in Italia le CAP non sono soggette ad obbligo di notifica e non esiste un sistema di sorveglianza in grado di fornire dati certi. Inoltre, in considerazione della mancanza di dati ufficiali di costo, sono state impiegate stime orientative e tariffe quali proxy dei costi.

I costi di ospedalizzazione nei soggetti d'età ≥50 anni affetti da CAP e IPD imputabili a *S. pneumoniae* nel 2009 sono risultati pari a oltre €9.000.000, con un costo medio annuo per paziente di €3.479. I costi totali sono risultati così ripartiti: oltre €6.600.000 per le polmoniti, circa €1.200.000 per le meningiti e oltre €1.200.000 per le setticemie.

In realtà, prendendo in considerazione soltanto i casi di malattia certamente imputabili a *S. pneumoniae*, cioè quelli con conferma di laboratorio, i tassi di ospedalizzazione e i relativi costi

risultano verosimilmente sottostimati, poiché in una grossa percentuale di casi di malattia o non viene proprio eseguita la ricerca dell'agente eziologico o l'eziologia rimane misconosciuta nonostante le indagini di laboratorio. Di conseguenza, per una stima più attendibile dei ricoveri e dei relativi costi, sono stati presi in considerazione anche polmoniti e broncopolmoniti da agente non specificato. Infatti, come evidenziato in letteratura, circa un terzo dei casi da agente non specificato sarebbe certamente da ascrivere all'eziologia pneumococcica e quindi i costi totali delle ospedalizzazioni da malattie da *S. pneumoniae* in soggetti d'età ≥50 anni sarebbero superiori a €56.500.000.

Alla luce di quanto emerso nell'ambito del presente capitolo, è possibile notare l'elevato burden economico, sia in termini di costi diretti che indiretti, di cui le patologie da *S. pneumoniae* sono responsabili. Ne consegue pertanto la necessità di promuovere le politiche di prevenzione vaccinale al fine di ridurre i casi e i costi associati a tali patologie.

Bibliografia

- [1] Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: Causative pathogens and resistance patterns. *Eur Respir J* 2002; 36:20s-7s.
- [2] Jansen AG, Rodenburg GD, de Greef SC, et al. Invasive pneumococcal disease in the Netherlands: Syndromes, outcome and potential vaccine benefits. *Vaccine* 2009;27:2394-401.
- [3] Janssens JP, Krause KH. Pneumonia in the very old. *Lancet Infect Dis* 2004;4:112-124.
- [4] Huang SS, Johnson KM, Ray GT, et al. Healthcare utilization and cost of pneumococcal disease in the United States. *Vaccine* 2011;29(18):3398-412.
- [5] Rozenbaum MH, Hak E, van der Werf TS, Postma MJ. Results of a cohort model analysis of the cost-effectiveness of routine immunization with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine of those aged > or =65 years in the Netherlands. *Clin Ther* 2010; 32(8):1517-32.
- [6] Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2010;22. (Epub ahead of print)
- [7] Monge V, San-Martin M, Gonzalez A. The burden of community-acquired pneumonia in Spain. *Eur J Public Health* 2001;11:362-4.
- [8] Bartolome M, Almirall J, Morera J, et al. A population-based study of the costs of care for community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2004; 23:610-6.
- [9] Dal Negro R, Berto P, Tognella S, et al. Cost-of-illness of lung disease in the TriVeneto Region, Italy: the GOLD Study. *Monaldi Arch Chest Dis* 2002;57:3-9.
- [10] Bauer TT, Welte T, Ernen C, et al. Cost analyses of community-acquired pneumonia from the hospital perspective. *Chest* 2005;128(4):2238-46.
- [11] Stoicescu IP, Mihaescu T, Azoicai D, et al. Preliminary assessment of *Streptococcus pneumoniae* pneumonia, economical and clinical burden in Romania. *Pneumologia* 2007;56:118-23.
- [12] Weycker D, Strutton D, Edelsberg J, Sato R, Jackson LA. Clinical and economic burden of pneumococcal disease in older US adults. *Vaccine* 2010;28(31):4955-60.
- [13] Reyes S, Martinez R, Vallés JM, Cases E, Menendez R. Determinants of hospital costs in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2008; 31(5):1061-7.
- [14] Evers SM, Ament AJ, Colombo GL, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination for prevention of invasive pneumococcal disease in the elderly: an update for 10 Western European countries. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26(8):531-40.
- [15] Sun HK, Nicolau DP, Kuti JL. Resource utilization of adults admitted to a large urban hospital with Community-Acquired Pneumonia caused by *Streptococcus Pneumoniae*. *Chest* 2006;130(3):807-14.
- [16] Jacobs P, Marrie TJ, Calder P. Private costs of patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Can Respir J* 2005;12(4):205-8.
- [17] De Graeve D, Beutels P. Economic aspects of pneumococcal pneumonia. A review of the literature. *Pharmacoeconomics* 2004; 22(11):719-40.
- [18] Melegaro A, Edmunds WJ. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Part II. A cost-effectiveness analysis for invasive disease in the elderly in England and Wales. *Eur J Epidemiol* 2004;19(4):365-75.
- [19] Giusti M, Bamfi F, Perrone F, Pitrelli A, Pippo L, Giuliani L. Polmonite acquisita in comunità: un modello di impatto sul budget. *Le Infezioni in Medicina* 2010;3:143-53.
- [20] Potena A, Simoni M, Cellini M, et al. Management of community-acquired pneumonia by trained family general practitioners *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12(1):19-25.
- [21] Merito M, Giorgi Rossi P, Mantovani J, Curtale F, Borgia P, Guasticchi G. Cost-effectiveness of vaccinating for invasive pneumococcal disease in the elderly in the Lazio region of Italy. *Vaccine* 2007;25:458-65.
- [22] Dal Negro R, Berto P, Tognella S, et al. Cost-of-illness of lung disease in the TriVeneto Region, Italy: the GOLD Study. *Monaldi Arch Chest Dis* 2002;57:3-9.
- [23] Thiry N, Beutels P, Tancredi F et al. An economic evaluation of varicella vaccination in Italian adolescents. *Vaccine* 2004;22:3546-62.
- [24] Viegi G, Pistelli R, Cazzola M, et al. Epidemiological survey on incidence and treatment of community acquired pneumonia in Italy. *Resp Med* 2006;100(1):46-55.
- [25] Popolazione Residente per età, sesso e stato civile al 1° gennaio anno 2009. Disponibile online al sito: <http://www.demo.istat.it> (Ultimo accesso: 10.04.2012).
- [26] Cillóniz C, Ewig S, Polverino E, Marcos MA, Prina E, Sellares J, Ferrer M, Ortega M, Gabarrús A, Mensa J, Torres A. Community-Acquired pneumonia in outpatients: etiology and outcomes. *Eur Respir J* 2012;20 (Epub ahead of print).
- [27] Sanguinetti CM, De Benedetto F, Donner CF and the ISOCAP Study Group. GP management of community-acquired pneumonia in Italy: the ISOCAP study. *Monaldi Arch Chest Dis* 2005;63:1:23-9.
- [28] Confronto tra le tariffe nazionali ex DM 1996 e le tariffe regionali massime vigenti nell'anno 2009. Disponibile online al sito: <http://www.agenas.it> (Ultimo accesso: 10.04.2012).

- [29] Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome 10/014/CR10a/C7. Tariffa unica convenzionale per le prestazioni di assistenza ospedaliera regole e tariffe valide per l'anno 2009. Disponibile online al sito: <http://www.regioni.it> (Ultimo accesso: 10.04.2012).
- [30] D'Ancona F, Salmaso S, Barale A, et al. Incidence of vaccine preventable pneumococcal invasive infections and blood culture practices in Italy. *Vaccine* 2005;23(19):2494-500.
- [31] Ruiz-González A, Falguera M, Nogués A, Rubio-Caballero M. Is *Streptococcus pneumoniae* the leading cause of pneumonia of unknown etiology? A microbiologic study of lung aspirates in consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med.* 1999;106(4):385-90.



4. Profilo del vaccino pneumococcico coniugato 13-valente (PCV13)

Alessandro Zollo, Paolo Reggio

IL RAZIONALE DELLO SVILUPPO DI PCV13 PER L'IMMUNIZZAZIONE DEGLI ADULTI

PCV13 è un vaccino polisaccaridico coniugato 13-valente attualmente approvato per la prevenzione di malattia invasiva, polmonite e otite media acuta causate da *Streptococcus pneumoniae* in bambini di età compresa tra 6 settimane e 17 anni.

Per gli adulti, l'indicazione inclusa nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) ed autorizzato il 24 ottobre 2011 dall'agenzia regolatoria europea per PCV13 è *"immunizzazione attiva per la prevenzione della patologia pneumococcica invasiva causata da Streptococcus pneumoniae, in adulti di età pari o superiore a 50 anni."*

PCV13 ha le stesse basi scientifiche del PCV7 (Prevenar®, vaccino polisaccaridico pneumococcico coniugato [7-valente, adsorbito]) e contiene i 7 sierotipi inclusi nel PCV7 più 6 sierotipi aggiuntivi: 1, 3, 5, 6A, 7F e 19A, tutti legati (coniugati) individualmente alla stessa proteina carrier, la variante non tossica della tossina difterica CRM₁₉₇.

Malgrado i progressi scientifici, incluso l'impiego del vaccino pneumococcico polisaccaridico (PPV), le patologie pneumococciche sono ancora molto diffuse negli adulti. PCV13 contiene 13 dei sierotipi che più frequentemente causano tali patologie.

Il programma di sviluppo clinico a supporto dell'uso di PCV13 negli adulti include dati raccolti da 3.750 adulti di età ≥50 anni, che non erano stati vaccinati precedentemente contro la patologia pneumococcica e da 1.900 adulti di età ≥68 anni che erano stati precedentemente vaccinati con il PPV. Tutti i soggetti hanno ricevuto almeno una dose di PCV13.

BACKGROUND: PREVENZIONE DELLA PATOLOGIA PNEUMOCOCCICA NELL'ADULTO

La protezione ottimale contro la patologia pneumococcica negli adulti non è ancora stata raggiunta,^{1,2} nonostante si sia compreso che l'anticorpo funzionale opsonofagocitico anticapsula (sierotipo-specifico) sia associato a tale protezione^{3,4,5}, nonostante la protezione indiretta conferita in alcuni territori dai programmi nazionali di immunizzazione dei bambini con il vaccino pneumococcico coniugato 7-valente (PCV7, Prevenar®),⁶ e nonostante lo sviluppo e l'impiego di un vaccino pneumococcico polisaccaridico (PPV).²

È stato dimostrato che il PPV conferisce una protezione limitata o parziale contro la malattia pneumococcica invasiva (IPD), ma la maggior parte degli studi non è riuscita a dimostrare la protezione contro la polmonite acquisita in comunità (CAP) e, comunque, la protezione contro le IPD ha durata limitata, specialmente negli adulti in età più avanzata.^{2,7}

L'ampia diffusione della patologia pneumococcica negli adulti e l'attuale incompleta protezione in tale gruppo di soggetti hanno stimolato l'interesse verso una strategia di vaccinazione universale anti-pneumococcica che potrebbe, idealmente, essere avviata all'età di 50 anni per gli adulti sani o con co-morbilità cronica stabile e che potrebbe mantenere una protezione duratura oltre la 7a decade di vita.² I vaccini pneumococcici coniugati contenenti la proteina CRM₁₉₇ permettono di migliorare tale protezione contro la malattia pneumococcica (IPD e polmonite).

Esperienze pubblicate su PCV7 evidenziano che il vaccino pneumococcico coniugato con CRM₁₉₇ induce nei bambini una risposta anticorpale dipendente dai linfociti T, che è

funzionalmente superiore a quella conferita da PPV, e che questa risposta protegge i bambini dalle infezioni invasive (ad es. IPD) e non invasive (ad es. CAP).

Il PCV7, inoltre, è in grado di stimolare risposte opsonofagocitiche nel siero di adulti in età più avanzata, che corrispondono a quelle associate alla protezione nei bambini e sono superiori, per la maggior parte dei sierotipi in comune, a quelle misurate dopo somministrazione di PPV negli adulti in età più avanzata.

Di fronte a tali osservazioni e alla autorizzazione nei bambini di un vaccino pneumococcico coniugato con CRM₁₉₇ 13-valente (PCV13, diretto ai sierotipi che rappresentano molte delle principali cause di infezione nei bambini e negli adulti) si è iniziato a sostenere l'importanza di un vaccino polisaccaridico pneumococcico coniugato con CRM₁₉₇ anche negli adulti.²

INDICAZIONI

PCV13 è una formulazione sterile liquida di polisaccaridi della capsula di pneumococco dei sierotipi 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F, coniugati individualmente alla variante non tossica della tossina della difterite, la proteina CRM₁₉₇, come in PCV7 (Prevenar).

Per il vaccino 7-valente usato nello studio di efficacia condotto presso l'NCKP dal 1995 al 1998 è stato scelto il dosaggio di 2,2 µg di polisaccaride per ciascun sierotipo, eccetto il sierotipo 6B (4,4 µg). In questo studio è stata dimostrata un'elevata efficacia protettiva (94%), che ha costituito la base per il rilascio dell'autorizzazione al vaccino Prevenar.

L'efficacia del vaccino è stata, poi, confermata attraverso la sorveglianza post-commercializzazione in molti Paesi. Per PCV13 è stato quindi mantenuto lo stesso dosaggio dei sierotipi inclusi in Prevenar e, per i sierotipi aggiunti alla formulazione di PCV13, è stato scelto il dosaggio di 2,2 µg.

Per affrontare il bisogno, in Sanità Pubblica, di migliorare la protezione contro la malattia pneumococcica negli adulti in età più avanzata, è stata valutata e approvata la seguente indicazione per PCV13: "Immunizzazione attiva per la prevenzione della malattia invasiva causata da *Streptococcus pneumoniae* in adulti di età pari o superiore a 50 anni."

In questi soggetti è richiesta una singola

dose di PCV13, indipendentemente dal precedente stato vaccinale con il PPV. I dati registri non dimostrano la necessità di rivaccinare con una dose successiva di PCV13.

In considerazione della approvazione dell'estensione di indicazioni del PCV13 per l'uso in adulti di età pari o superiore a 50 anni, la popolazione di riferimento può essere costituita da 2 gruppi distinti:

- adulti che non abbiano mai ricevuto PPV (naive o soggetti mai trattati con PPV),
- adulti che siano stati precedentemente vaccinati con PPV (soggetti pre-immunizzati con PPV).

E' importante, quindi, definire il peso della patologia pneumococcica negli adulti ed anziani, le limitazioni di un vaccino non coniugato ed il motivo per cui PCV13 sia più adatto per proteggere dalle infezioni pneumococciche e ridurre la morbilità e la mortalità della malattia pneumococcica. Il piano di sviluppo registri ha, infatti, cercato di rispondere a tali domande, con un disegno clinico legato alla dimostrazione di una più efficace immunogenicità di un vaccino coniugato rispetto ad uno polisaccaridico.

PIANO DI SVILUPPO PER LO STUDIO DI PCV13 NEGLI ADULTI

Il polisaccaride contenuto nella capsula di *S. pneumoniae* è un bersaglio importante per la protezione immunologicamente mediata contro la patologia pneumococcica. Gli anticorpi sierotipo-specifici, che agiscono da efficaci leganti del complemento e dei recettori Fcγ, sono mediatori importanti di tale protezione.

Il vaccino pneumococcico coniugato con CRM₁₉₇ stimola meccanismi immunitari dipendenti dai linfociti T, con risposte anticorpali opsonofagocitiche che possono essere più robuste di quelle fornite dal vaccino pneumococcico polisaccaridico, indipendenti dai linfociti T. Di conseguenza, negli adulti in età più avanzata è più probabile che PCV13 stimoli una maggiore risposta degli anticorpi funzionali rispetto a PPV e che induca una memoria immunologica. Questo miglioramento della risposta immunitaria promuove probabilmente una protezione duratura che mantiene nel tempo risposte migliori ai sierotipi in comune con PPV.

L'esperienza cumulativa con i vaccini pneumococcici coniugati con CRM₁₉₇ predice che l'immunizzazione degli adulti con PCV13 presenti i seguenti vantaggi rispetto all'immunizzazione con PPV:

- PCV13 può fornire una protezione migliore rispetto a PPV contro i sierotipi in comune che sono responsabili delle IPD, quando somministrato a soggetti mai vaccinati in precedenza (naive);
- la somministrazione di PCV13 a soggetti precedentemente vaccinati con PPV migliora la protezione rispetto a una dose aggiuntiva di PPV.

Rispetto alla protezione, incostantemente dimostrata, di PPV contro la CAP (pneumococcica o da tutte le cause), PCV13 può efficacemente proteggere dalla CAP pneumococcica invasiva (batteriemica) grazie a:

- Titoli di attività opsonofagocitica (OPA) sierica comparabili a quelli osservati in popolazioni pediatriche vulnerabili protette contro la polmonite dal vaccino pneumococcico coniugato con CRM₁₉₇ (PCV7 nel Northern California Kaiser Permanente [NCKP] e nell'US Nationwide Inpatient Sample^{9, 10, 11}; 9vPnC nella Repubblica Sudafricana¹² e in Gambia¹³)
- Efficacia di PCV7 contro le IPD da sierotipi contenuti nel vaccino e contro la CAP in adolescenti e adulti infetti da HIV.¹⁴

Con la conferma di questi vantaggi, l'inclusione di PCV13 in un programma esteso di immunizzazione degli adulti può probabilmente incrementare l'efficacia protettiva rispetto a quella osservata finora, grazie all'approccio attuale, più limitato, basato su PPV.^{1,2} Oltre alla migliore risposta immunitaria, il principale vantaggio atteso da PCV13 sarà la possibilità di estendere l'intervallo di età per la protezione ottimale contro la malattia pneumococcica, da 50 anni in tutti gli adulti fino oltre la settima decade di vita.¹

IMMUNOSENESCENZA / RISPOSTA AI VACCINI NEGLI ADULTI IN ETÀ PIÙ AVANZATA

La senescenza delle risposte immunitarie, sia innate che adattative, è caratteristica degli adulti in età più avanzata. Carenze legate

all'avanzare dell'età sono osservate nel momento in cui avviene il contatto iniziale con un antigene estraneo, durante la processazione da parte delle cellule dendritiche e fagocitiche e durante la generazione dell'immunità umorale e cellulare.¹⁵

Negli adulti, le prime fasi dello sviluppo dei linfociti B hanno luogo nel midollo osseo. In tale sede si verificano considerevoli cambiamenti correlati all'età, principalmente associati all'accumulo di tessuto adiposo nella cavità, in quanto le cellule stromali si differenziano in cellule adipocito-simili.¹⁶ Questi cambiamenti sono associati ad alterazioni del microambiente specializzato fornito dalle cellule stromali e alla possibile perdita di tali nicchie specializzate.^{17, 18}

Di conseguenza, si verifica una riduzione correlata all'età della produzione di nuovi linfociti B (*naive*) e un declino del numero assoluto di progenitori dei linfociti B. I precursori dei linfociti B, inoltre, possono accumulare deficit intrinseci con l'età, determinando risposte ridotte o alterate agli stimoli estrinseci.^{19, 20} Mentre il numero di nuovi linfociti B che entrano nel pool dei linfociti B periferici declina, l'incontro con antigeni può continuare a provocare risposte immunitarie e la proliferazione di linfociti B. Il risultato globale è una variazione con l'età nel rapporto tra linfociti B naive e della memoria da una preponderanza di linfociti B naive negli anni giovanili a un declino del numero dei linfociti B naive e a un aumento del numero di linfociti B della memoria negli anziani.²¹

Come nel pool dei linfociti B, anche in quello dei linfociti T l'invecchiamento è associato a una variazione del rapporto tra linfociti naive e della memoria. Il declino del numero di linfociti T naive e le potenti forze omeostatiche che mantengono il numero di linfociti T all'interno di limiti definiti per tutta la vita determinano la proliferazione dei membri che costituiscono il pool, che a sua volta determina un aumento correlato all'età della percentuale di linfociti T della memoria.^{22, 23, 24, 25, 26, 27}

I risultati sono coerenti con la possibilità che la riserva di linfociti T, che possano rispondere a nuovi antigeni, declini con l'età. La conseguenza è un declino generale del tipo di risposte immunitarie disponibili a nuovi antigeni.

Inoltre, la popolazione di linfociti della memoria disponibili sembra ridursi con l'età.²⁸ Per quanto riguarda lo pneumococco, uno studio ha dimostrato che i titoli degli anticorpi diretti alla parete cellulare dello pneumococco

e ai polisaccaridi della capsula si riducono in modo significativo con l'aumentare dell'età in individui non vaccinati di età ≥ 64 anni.²⁹

VANTAGGIO DI UN VACCINO PNEUMOCOCCICO CONIUGATO NEL MIGLIORARE LE RISPOSTE DEGLI ANTICORPI FUNZIONALI IN ADULTI DI ETÀ PIÙ AVANZATA

Quando l'anticorpo IgG viene prodotto in seguito a somministrazione di PPV, esso è limitato in gran parte alla sottoclasse IgG2, che si lega al complemento e ai recettori Fc γ molto meno di altre sottoclassi (IgG1, IgG3).³⁰ A differenza di quanto osservato dopo somministrazione del vaccino polisaccaridico, il vaccino pneumococcico coniugato induce sottoclassi anticorpali con migliori caratteristiche di OPA e migliore maturazione dell'affinità e avidità, almeno in alcune circostanze.^{31, 32}

Vengono aumentati sia le IgG1 che le IgG2, ma il rapporto IgG1/IgG2 è maggiore negli adulti dopo vaccini pneumococcici coniugati con CRM₁₉₇.^{30, 31, 32} L'induzione delle IgG1 è coerente con la risposta dipendente dai linfociti T e l'instaurazione della memoria. Le IgG1, inoltre, sono attivatori del complemento molto più potenti e si sa che interagiscono più fortemente con i recettori sulle cellule fagocitiche di quanto non facciano le IgG2.³³

PROGRAMMA DI SVILUPPO CLINICO

Razionale del disegno degli studi

Dati sull'efficacia protettiva sono stati ottenuti per il primo vaccino pneumococcico coniugato (PCV7) allo scopo di dimostrare la protezione verso la patologia pneumococcica invasiva in età pediatrica.

Poiché in molti Paesi il PPV rappresentava l'attuale opzione disponibile, per ottenere l'autorizzazione PCV13 doveva dimostrare di essere immunologicamente efficace, almeno quanto il PPV negli adulti. Di conseguenza, in accordo con le autorità regolatorie, il programma clinico di PCV13 è stato progettato in modo da valutare le caratteristiche immunologiche di tale vaccino rispetto al PPV in adulti di età pari o superiore a 50 anni.

I vaccini pneumococcici aiutano a

proteggere dalle malattie inducendo il sistema immunitario a produrre anticorpi contro i polisaccaridi della capsula dello pneumococco. A loro volta, gli anticorpi opsonizzano lo pneumococco, facilitandone la fagocitosi da parte di altre cellule del sistema immunitario.

In base a ciò, l'immunogenicità di un vaccino pneumococcico può essere valutata misurando la quantità di anticorpi indotta (test ELISA) o la capacità da parte degli anticorpi di opsonizzare il polisaccaride capsulare, cioè la risposta degli anticorpi funzionali (OPA).

La risposta degli anticorpi funzionali può essere misurata usando il test di opsonofagocitosi (OPA). L'OPA può essere usato per determinare le risposte degli anticorpi funzionali ai sierotipi contenuti in PCV13 e in PPV e le agenzie regolatorie statunitensi ed europee hanno accettato che, negli adulti, la risposta OPA sia ritenuta la misura più appropriata per confrontare PPV e PCV13. Questo è stato quindi il metodo usato per confrontare l'immunogenicità del vaccino PCV13 negli studi clinici registrativi sugli adulti.

Il razionale alla base della presentazione di dati di immunogenicità per ottenere l'autorizzazione è che se PCV13 dimostra risposte degli anticorpi funzionali non inferiori o superiori a quelle indotte da PPV, è probabile che PCV13 sia efficace quanto o più di PPV.

Oltre a dimostrare che PCV13 fosse almeno immunogeno quanto PPV negli adulti di età pari o superiore a 50 anni, gli studi clinici hanno anche valutato la sicurezza e la tollerabilità in adulti non vaccinati o precedentemente vaccinati con PPV.

È stato riscontrato che il profilo di reattogenicità di PCV13 è accettabile e comparabile con quello di PPV in individui precedentemente non vaccinati. Nei soggetti precedentemente vaccinati con PPV gli eventi avversi locali e sistemici globali sono stati meno numerosi nei soggetti che ricevevano PCV13 rispetto a quelli che ricevevano una seconda dose di PPV.

Anche la sicurezza della somministrazione concomitante di PCV13 e del vaccino antinfluenzale è risultata accettabile.

OVERVIEW DEL PROGRAMMA RELATIVO A PCV13 NEGLI ADULTI

Il Piano Clinico include i dati di immunogenicità e sicurezza ottenuti su più di 3.750 adulti mai sottoposti a vaccinazione anti-

pneumococco di età ≥ 50 anni (o naive) e su 1.900 adulti preimmunizzati di età ≥ 68 anni, che avessero ricevuto almeno 1 dose di PPV.

L'intero Piano di Sviluppo si è basato sulla registrazione della sicurezza, immunogenicità ed efficacia di PCV7 (Prevenar) e PCV13 (PCV13) nei neonati e nei bambini per la prevenzione delle malattie causate da sierotipi di *S. pneumoniae* inclusi nel vaccino.

I criteri immunologici adottati per gli studi si basano sulle seguenti osservazioni fondamentali:

- Il PCV13 è autorizzato per la prevenzione della patologia pneumococcica invasiva (IPD) nella popolazione pediatrica già studiata.
- Il PPV fornisce una protezione limitata contro l'IPD in adulti in età più avanzata, come dimostrato in studi clinici controllati e studi osservazionali.
- La risposta anticorpale opsonofagocitica misurata dal test OPA rappresenta il principale motivo di questa protezione.

Queste osservazioni fondamentali e l'esperienza precedente ottenuta dalla valutazione dei vaccini coniugati con CRM₁₉₇ supportano il confronto tra le risposte immunitarie OPA specifiche per sierotipo dopo somministrazione di PCV13 con quelle dopo somministrazione di PPV, in adulti in età più avanzata non immunizzati e/o preimmunizzati con PPV, come criterio immunologico primario per ottenere l'autorizzazione.

ADOZIONE DEL TEST OPA COME BASE IMMUNOLOGICA PER OTTENERE L'AUTORIZZAZIONE

Nei neonati è stato stabilito che un livello sierico di 0,35 $\mu\text{g/ml}$ di anticorpo legante l'antipolisaccaride capsulare specifico per sierotipo, accompagnata dall'attività opsonofagocitica (OPA) funzionale, ed indotta dopo somministrazione del vaccino pneumococcico coniugato con CRM₁₉₇, sia correlata alla protezione contro l'IPD.³⁴ Nei neonati la presenza dell'anticorpo legante l'IgG (test ELISA), è una condizione necessaria, ma non sufficiente per questa protezione.

A differenza di quanto osservato nei neonati, negli adulti non vi sono correlati di protezione stabiliti contro la malattia pneumococcica dopo somministrazione di PPV o di vaccino pneumococcico coniugato.

Entrambi, però, stimolano le risposte OPA ai sierotipi contenuti nei rispettivi vaccini. Il PCV7 o il PCV9 inducono negli adulti titoli OPA coerenti (per sierotipo) con quelli ottenuti dopo vaccinazione completa nei bambini; di conseguenza, negli adulti è probabile che risposte OPA simili stimulate da PCV13 siano associate alla protezione contro la malattia pneumococcica.

Poiché PPV conferisce una protezione limitata contro l'IPD, ma non contro la CAP, e la risposta anticorpale opsonofagocitica è fondamentale per la protezione (è stato dimostrato che l'OPA è associata a questa protezione contro le IPD e la polmonite nei bambini), è appropriato che il confronto delle risposte OPA negli adulti dopo somministrazione di PCV13, con quelle dopo somministrazione di PPV, per i sierotipi in comune, sia utilizzato come base per l'indicazione negli adulti.

Se PCV13 mostra risposte OPA comparabili/superiori a quelle indotte da PPV, è probabile che PCV13 sia efficace quanto o più di PPV. Le agenzie regolatorie statunitensi ed europee hanno quindi accettato che negli adulti la risposta OPA sia ritenuta la misura più appropriata per confrontare vaccini polisaccaridici pneumococcici autorizzati come PPV con nuovi vaccini quali PCV13.

DISEGNO DEL PROGRAMMA CLINICO SU PCV13 NEGLI ADULTI PER VALUTARE LE IPOTESI DI EFFICACIA IMMUNOLOGICA E SODDISFARE I CRITERI PER OTTENERE L'AUTORIZZAZIONE

Il programma clinico sull'uso di PCV13 negli adulti è stato progettato per studiare le seguenti ipotesi di efficacia immunologica, soddisfacendo, al tempo stesso, i criteri per ottenere l'indicazione in adulti di età ≥ 50 anni mai trattati con vaccino pneumococcico e preimmunizzati con PPV:

1. PCV13 fornisce una risposta immunitaria maggiore rispetto a PPV quando somministrato ad adulti di età ≥ 50 anni mai trattati con vaccino pneumococcico.
2. PCV13 è il vaccino da preferire per la ripetizione dell'immunizzazione al fine di aumentare la protezione di adulti di età ≥ 50 anni che siano stati precedentemente immunizzati con PPV. Quando possibile, PCV13 dovrebbe essere somministrato per primo ad

adulti di età ≥ 50 anni mai trattati con vaccino pneumococcico per trarre pieno vantaggio dal beneficio immunologico fornito dal vaccino coniugato.

3. PCV13 può essere somministrato insieme al vaccino antinfluenzale trivalente in adulti di età ≥ 50 anni.
4. Il profilo di sicurezza di PCV13 è favorevole in adulti di età ≥ 50 anni mai trattati con vaccino pneumococcico e già trattati con vaccino pneumococcico.

DESCRIZIONE DEGLI STUDI CLINICI SU PCV13 IN ADULTI DI ETÀ PARI O SUPERIORE A 50 ANNI

Sono stati completati sei studi clinici di fase III per la valutazione di PCV13 negli adulti, che sono illustrati nella seguente tabella.

POPOLAZIONI DELLO STUDIO

Come anticipato, il dossier registrativo include sei studi di immunogenicità su PCV13, due sulla formulazione del vaccino ed uno studio, preliminare, sul PCV7, in pazienti adulti.

Il programma di sviluppo clinico ha indagato l'uso di PCV13 in adulti di età ≥ 50

anni suddivisi in 2 gruppi target con le seguenti stratificazioni in base all'età:

1. Individui mai trattati con vaccino polisaccaridico (PPV) di:
 - ≥ 65 anni
 - 60-64 anni
 - 50-59 anni
2. Individui preimmunizzati con vaccino polisaccaridico (PPV) di:
 - ≥ 68 anni

Ogni studio ha incluso adulti sani e soggetti immunocompetenti con condizioni croniche sottostanti stabili, quali patologie cardiovascolari, patologie polmonari croniche, nefropatie e diabete, in quanto è noto che si tratta di patologie comuni negli adulti a rischio elevato di CAP pneumococcica grave e di IPD. I soggetti con malattia stabile preesistente (definita come malattia che non richiede alcuna variazione significativa della terapia o alcuna ospedalizzazione per peggioramento della malattia 12 settimane prima della somministrazione del vaccino in studio) sono stati ritenuti idonei.

RIASSUNTO DEGLI STUDI SU PCV13

Sono stati condotti due studi pilota di non inferiorità, nei quali la risposta a PCV13 è stata comparata alla risposta immunitaria a PPV, uno

STUDI CLINICI DI FASE III PER LA VALUTAZIONE DI PCV13 IN ADULTI DI ETÀ ≥ 50 ANNI	
TIPO DI STUDIO	DESCRIZIONE
Studio pilota 004 (Jackson, poster ECMID/IDSA 2011)	Confronto tra PCV13 e PPV in soggetti di età compresa tra 50 e 64 anni che non avevano mai ricevuto prima un vaccino pneumococcico
Studio pilota 3005 (Jackson, poster ECMID 2011)	Confronto tra PCV13 e PPV in soggetti di età ≥ 70 anni che erano stati precedentemente vaccinati contro la malattia pneumococcica
Studio 3001	Studio sulla somministrazione contemporanea di PCV13 e del vaccino contro l'influenza stagionale negli adulti di età compresa tra 50 e 59 anni per stabilire se essa eserciti un effetto sulla risposta immunitaria ai due vaccini
Studio 3008 (Schwarz et al, Vaccine, 2011)	Stesso disegno dello studio 3001, ma su adulti di età ≥ 65 anni
Studio 3000	Ampio studio di valutazione della sicurezza nel quale è stato somministrato PCV13 ad adulti almeno 3 anni dopo una singola dose di PPV, non inclusa nello studio
Studio 3010	Indagine sugli effetti della somministrazione sequenziale di PCV13 e di PPV in adulti di età compresa tra 60 e 64 anni che non avevano mai ricevuto prima un vaccino pneumococcico

in soggetti mai precedentemente vaccinati. di 50-64 anni di età (004)³⁵ ed uno in soggetti preimmunizzati con PPV di età ≥ 70 anni (3005)³⁶

Lo studio 3010 è stato, invece, progettato per valutare la somministrazione sequenziale di PCV13 e PPV in soggetti mai trattati con PPV di età compresa tra 60 e 64 anni. L'obiettivo principale di questo studio era sostenere l'ipotesi che, quando ritenuto utile utilizzare i due vaccini in sequenza, PCV13 dovrebbe essere somministrato come primo vaccino pneumococcico (dati non pubblicati)

È riconosciuto che la somministrazione contemporanea del vaccino antinfluenzale e del vaccino pneumococcico sia preferibile da un punto di vista di organizzazione dei servizi e sanità pubblica. Gli studi 3001 (adulti di 50-59 anni) e 3008 (adulti di ≥ 65 anni) sono stati condotti rispettivamente negli Stati Uniti e in Europa per dimostrare la compatibilità di PCV13 somministrato contemporaneamente al vaccino antinfluenzale³⁷.

In tutti gli studi clinici sono stati raccolti dati di sicurezza e tollerabilità. 6.307 soggetti in totale sono stati valutati per quanto riguarda la sicurezza.

Di questi soggetti, 3.720 non erano mai stati trattati con vaccini polisaccaridici (PPV); 2.317 erano invece stati preimmunizzati con PPV. 1.100 soggetti mai trattati con PPV hanno ricevuto PCV13 contemporaneamente al vaccino antinfluenzale.

RIASSUNTO DEI RISULTATI DI IMMUNOGENICITÀ

Studio pilota 004 di non inferiorità in adulti di età ≥ 50 anni mai trattati con vaccino pneumococcico.

Lo studio 004³⁵ è stato intrapreso in base alla premessa che un vaccino pneumococcico coniugato dovrebbe indurre risposte immunitarie quantitativamente e qualitativamente migliori del vaccino polisaccaridico in adulti di età ≥ 50 anni, mai trattati con vaccino pneumococcico, portando all'induzione di una memoria immunologica e a una protezione sostanzialmente più elevata contro le IPD.

Lo studio 004 è stato disegnato inizialmente per confrontare immunogenicità, tollerabilità e sicurezza di PCV13 e PPV in adulti di età compresa tra 60 e 64 anni mai trattati con PPV, usando un

disegno randomizzato, in doppio cieco.

In seguito, il protocollo è stato modificato per aggiungere una coorte di soggetti di età compresa tra 50 e 59 anni (coorte 2). L'aggiunta di questa coorte aveva lo scopo di collegare e valutare la risposta immunitaria a PCV13 in questi gruppi di diversa età e di confrontare le risposte con quelle della coorte 1 (soggetti di età compresa tra 60 e 64 anni).

Lo studio includeva dati della coorte 1 e della coorte 2 e supporta l'indicazione della somministrazione di PCV13 in adulti di età ≥ 50 anni mai trattati con vaccino pneumococcico.

Questo studio ha soddisfatto tutti gli obiettivi primari e secondari per la coorte 1 (adulti di 60-64 anni) e la coorte 2 (adulti di 50-59 anni).

La risposta OPA dopo somministrazione di PCV13 è risultata certamente non inferiore alla risposta dopo somministrazione di PPV per i 12 sierotipi in comune in adulti di 60-64 anni mai trattati con vaccino pneumococcico.

Tuttavia, il PCV13 è significativamente più immunogeno di PPV per la maggior parte dei 13 sierotipi contenuti in PCV13, come misurato mediante i titoli OPA specifici per sierotipo un mese dopo la vaccinazione. Il limite inferiore del 95% CI a due code per il GMR (GMT di PCV13/GMT di PPV) era >1 per 8 dei 12 sierotipi in comune: 1, 4, 6B, 7F, 9V, 18C, 19A e 23F. I risultati delle curve di distribuzione hanno rivelato tassi di risposta superiori dopo somministrazione di PCV13 rispetto a PPV in tutta la gamma di concentrazioni anticorpali per gli 8 sierotipi in comune, per i quali PCV13 era significativamente più immunogeno di PPV.

In conclusione, sono stati raggiunti tutti gli obiettivi primari e secondari per i soggetti di 60-64 anni (coorte 1) e per i soggetti di 50-59 anni (coorte 2) arruolati in questo studio. Negli adulti di 60-64 anni che non erano mai stati trattati con PPV all'ingresso nello studio, PCV13 è risultato immunogeno almeno quanto PPV per tutti i 12 sierotipi in comune ed è risultato significativamente più immunogeno di PPV per la maggior parte dei sierotipi (9 su 12).

PCV13 è risultato ugualmente immunogeno per tutti i sierotipi e significativamente più immunogeno per la maggior parte dei sierotipi negli adulti di 50-59 anni rispetto agli adulti di 60-64 anni. I livelli di anticorpi un mese ed un anno dopo la vaccinazione erano considerevolmente superiori dopo PCV13 rispetto ai livelli di anticorpi agli stessi

punti temporali dopo PPV. Questi risultati sono coerenti con la maggiore e più duratura immunogenicità dopo PCV13, piuttosto che dopo PPV in adulti di 50-64 anni.

Studio pilota di non inferiorità 3005 su adulti pre-immunizzati con PPV di età ≥ 70 anni

Come descritto, la rivaccinazione con PPV è associata a risposte degli anticorpi funzionali (un mese dopo la vaccinazione) inferiori a quelle che si verificano dopo la prima immunizzazione con PPV.^{1,2,7,10}

L'immunizzazione con PCV7 di adulti pre-immunizzati con PPV, invece, ha dimostrato di produrre risposte degli anticorpi funzionali superiori per almeno alcuni sierotipi rispetto a una seconda dose di PPV e sembra indurre meglio le risposte anticorpali associate alla memoria immunologica in alcune situazioni.³⁸ È stato quindi importante determinare nel programma clinico sull'uso di PCV13 negli adulti se gli adulti immunocompetenti, pre-immunizzati con PPV, che necessitano di un vaccino efficace per ristabilire, mantenere e possibilmente migliorare la protezione, trarranno più facilmente beneficio da una dose di PCV13 rispetto a una dose ripetuta di PPV.

Lo studio 3005³⁶ ha valutato i dati di sicurezza, tollerabilità e immunogenicità di PCV13 somministrato come sequenza a 2 dosi su 12 mesi (PCV13 all'anno 0 e PCV13 all'anno 1) rispetto a una sequenza a 2 dosi di PPV all'anno 0 seguite da PCV13 all'anno 1, in adulti sani di età ≥ 70 anni immunizzati con PPV almeno 5 anni prima.

La ripetizione della vaccinazione con PCV13 a un intervallo di 1 anno è stata scelta per fornire condizioni rigorose, e sfidanti, per rilevare l'impatto potenziale di PCV13 o PPV sulla risposta immunitaria successiva alla somministrazione di PCV13.

Tutti gli obiettivi primari e secondari dello studio 3005 sono stati raggiunti sia nel primo che nel secondo anno di studio.

Negli adulti di età ≥ 70 anni immunizzati almeno 5 anni prima con PPV, la risposta immunitaria a PCV13 è non inferiore a PPV per i 12 sierotipi in comune, come misurato dal GMR, e PCV13 è significativamente più immunogeno di PPV per la maggior parte dei 12 sierotipi in comune (10 su 12), come misurato dal GMR o dalla percentuale di responder.

Per la maggior parte dei confronti condotti su anziani pre-immunizzati dopo una singola dose di PCV13 o PPV, i titoli OPA sono superiori in tutta la gamma di risposte OPA; è dimostrabile che PCV13 offra una protezione migliore di PPV contro i 12 sierotipi in comune in adulti precedentemente immunizzati con PPV.

La risposta immunitaria a una seconda dose di PCV13 somministrata un anno dopo una dose iniziale dello stesso vaccino in confronto alla risposta OPA alla dose iniziale di PCV13 ha soddisfatto i criteri pre-specificati di non inferiorità per tutti e 13 i sierotipi.

La risposta immunitaria a una seconda dose di PCV13 somministrata un anno dopo una dose iniziale dello stesso vaccino è non inferiore alla risposta immunitaria a PPV (anno 0) e statisticamente superiore per 9 dei 12 sierotipi in comune.

Le risposte OPA a una dose di PCV13 un anno dopo PPV sono state inferiori alla risposta immunitaria a una dose iniziale di PCV13 per tutti e 13 i sierotipi, ma comunque non inferiori o superiori al titolo OPA raggiunto con la prima dose di PPV.

Questi risultati indicano che PCV13 è più adatto di PPV a ristabilire, mantenere e potenzialmente migliorare la risposta immunitaria ai sierotipi in comune in adulti in età più avanzata pre-immunizzati con PPV.

Studio 3010

In questo studio, l'immunogenicità è stata valutata in soggetti che erano stati assegnati in modo casuale a ricevere 1 di 3 sequenze vaccinali (PCV13/PCV13, PCV13/23vPS, 23vPS/PCV13), nelle quali i 2 vaccini pneumococcici erano somministrati ad un anno di distanza l'uno dall'altro.

Lo studio ha soddisfatto sia gli obiettivi primari che gli obiettivi secondari associati:

Le risposte OPA a PCV13/23vPS erano non inferiori alle risposte OPA a 23vPS per tutti i 12 sierotipi in comune (obiettivo primario) ed erano significativamente superiori per 6 dei 12 sierotipi (obiettivo secondario)

Le risposte OPA a PCV13/23vPS erano non inferiori alle risposte OPA dopo 23vPS/PCV13 (obiettivo primario) ed erano significativamente superiori per 11 dei 12 sierotipi in comune (ad eccezione del sierotipo 14). Le risposte OPA, inoltre, erano superiori dopo PCV13 rispetto a

23vPS/PCV13 per tutti i 12 sierotipi in comune.

I risultati supportano il fatto che PCV13 debba essere dato per primo quando si considera la somministrazione di entrambi i vaccini, per trarre vantaggio dalle risposte immunitarie più elevate associate al vaccino coniugato.

CONCLUSIONI DEL PIANO DI SVILUPPO CLINICO

Riassumendo, il razionale e le conclusioni dei dati degli studi clinici sono i seguenti:

Esiste la necessità di un vaccino efficace per prevenire la malattia pneumococcica (PD) negli adulti a partire dai 50 anni di età, coincidente con l'aumento di PD osservato nella popolazione generale a partire da questa età.

Il vaccino disponibile a base di polisaccaridi liberi (PPV), il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente (PPV), si è dimostrato efficace contro la malattia pneumococcica invasiva (IPD), anche se la durata della protezione è limitata e incostantemente dimostrata. L'efficacia di PPV contro la polmonite acquisita in comunità (CAP) non è certa.

I vaccini pneumococcici polisaccaridici coniugati (PCV), invece, si sono dimostrati efficaci contro l'IPD e la polmonite in bambini di Paesi sviluppati e in via di sviluppo.

Studi clinici in Paesi in via di sviluppo su popolazioni adulte infette dal virus dell'immunodeficienza umana (HIV), inoltre, hanno dimostrato che i vaccini coniugati presentano un'efficacia evidente contro l'IPD e la polmonite in generale, in circostanze in cui PPV non ha offerto protezione a questi adulti immunocompromessi³⁹

I risultati supportano la possibilità che il vaccino coniugato possa fornire protezione contro le patologie pneumococciche alla popolazione di adulti immunocompromessi in età più avanzata.

Il vaccino coniugato stimola risposte immunitarie che sono quantitativamente e qualitativamente distinte da quelle stimulate da PS (polisaccaridi puri). Ciò nonostante, la risposta immunitaria meglio misurabile associata all'efficacia dei vaccini pneumococcici è l'attività opsonofagocitica mediata da anticorpi (OPA).

PCV13 è autorizzato per l'uso nei neonati e nei bambini e stimola l'OPA degli anticorpi funzionali contro 13 sierotipi pneumococcici

spesso associati a PD grave negli adulti.

È in corso uno studio clinico (Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults [CAPITA], 6115A1-3006) per valutare l'efficacia di PCV13 contro le CAP / IPD causate dai sierotipi presenti nel vaccino, ma i dati non sono ancora disponibili.

L'attuale programma di fase III, quindi, è stato progettato per valutare il vantaggio immunologico di PCV13 rispetto a quello di PPV utilizzando l'OPA come base per conferire l'indicazione all'uso di PCV13 negli adulti di età pari o superiore a 50 anni.

I risultati del programma di fase III hanno dimostrato quanto segue:

- In adulti mai trattati con vaccino pneumococcico, di 60-64 anni di età, PCV13 induce gli anticorpi OPA a livelli generalmente significativamente superiori a quelli indotti da PPV.
- In adulti mai trattati con vaccino pneumococcico, di 50-59 anni di età, PCV13 induce gli anticorpi OPA a livelli paragonabili o superiori a quelli indotti in soggetti di 60-64 anni.
- In adulti di più di 70 anni, che sono stati precedentemente immunizzati con PPV, PCV13 induce risposte OPA generalmente significativamente superiori a quelle indotte da PPV. Nell'anno successivo, i livelli di OPA declinano in entrambi i gruppi. Una seconda dose di PCV13, però, determina un recupero dei livelli di OPA nei soggetti che erano stati inizialmente immunizzati con PCV13. I soggetti che avevano inizialmente ricevuto PPV, invece, presentano una risposta anticorpale OPA dopo somministrazione successiva di PCV13 inferiore rispetto al PCV13 da solo, ma superiore ai livelli raggiunti dalla prima dose di PPV.
- In adulti mai trattati con vaccino pneumococcico, di 60-64 anni, la sequenza di somministrazione di vaccini PCV13/PPV (a un anno di distanza) ha determinato livelli di anticorpi OPA generalmente superiori ai livelli successivi alla sequenza inversa PPV/PCV13. Dunque, qualora si consideri l'uso di entrambi i vaccini, è certamente preferibile iniziare con il vaccino coniugato.

- Insieme, questi dati immunologici supportano la possibilità che PCV13 determini una risposta anticorpale OPA globale superiore rispetto a quella indotta da PPV sia in adulti mai trattati con vaccino pneumococcico che in adulti precedentemente immunizzati con PPV.
- La somministrazione di PPV, inoltre, stabilisce uno stato immunologico che determina una risposta ridotta alla successiva somministrazione di PCV13. È stato dimostrato che quest'ultimo effetto è indipendente dal livello di risposta immunitaria osservato dopo l'immunizzazione iniziale.
- L'uso iniziale di PCV13, invece, permette ancora la successiva somministrazione di PPV.
- Come osservato negli studi qui descritti, la sequenza di somministrazione PCV13/PPV determina risposte OPA che sono almeno non inferiori a quelle indotte da PPV per tutti i sierotipi comuni e che sono statisticamente superiori per alcuni di questi sierotipi. Anche se non studiata formalmente, quest'ultima osservazione suggerisce che PCV13 induca una memoria immunologica per una risposta anti-polisaccaride funzionale, a differenza dello stato "negativo" indotto da PPV.
- Inoltre, la somministrazione contemporanea di PCV13 con il vaccino trivalente dell'influenza inattivato (TIV) determina risposte immunitarie a entrambi i vaccini che sono non inferiori alle risposte osservate quando i vaccini sono somministrati separatamente.
- Le valutazioni sulla tollerabilità/sicurezza locale e sistemica hanno mostrato che il vaccino PCV13 ha un profilo di sicurezza favorevole.

Bibliografia

- [1] Greene CM, Kyaw MH, Ray SM, et al. Preventability of invasive pneumococcal disease and assessment of current polysaccharide vaccine recommendations for adults: United States, 2001-2003. *Clin Infect Dis*. 2006;43(2):141-150.
- [2] Metersky ML, Dransfield MT, Jackson LA. Determining the optimal pneumococcal vaccination strategy for adults: is there a role for the pneumococcal conjugate vaccine? *Chest*. 2010;138(3):486-490.
- [3] Johnson SE, Rubin L, Romero-Steiner S, et al. Correlation of opsonophagocytosis and passive protection assays using human anticapsular antibodies in an infant mouse model of bacteremia for *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis*. 1999;180(1):133-140.
- [4] Fedson DS, Musher DM. Pneumococcal polysaccharide vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. 4th Ed. Philadelphia, PA: Saunders, Elsevier; 2004:529-588.
- [5] White B. *Biology of the Pneumococcus: The Bacteriologic, Biochemical and Immunological Characters and Activities of Diplococcus pneumoniae*. A Commonwealth Fund Book. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1938; reprinted 1979.
- [6] Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis*. 2010;201:32-41.
- [7] Jackson LA, Neuzil KM. Pneumococcal polysaccharide vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines*. 5th Ed. Philadelphia, PA: Saunders, Elsevier; 2008: 570-604.
- [8] Isaacman DJ, Fletcher MA, Fritzell B, Ciuryla V, Schranz J. Indirect effects associated with widespread vaccination of infants with heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7; Prevnar). *Vaccine*. 2007;25(13):2420-2427.
- [9] Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:187-195.
- [10] Black SB, Shinefield HR, Ling S, et al. Efficacy of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:810-815.
- [11] Hansen J, Steven S, Shinefield H, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention

- of pneumonia. Updated analysis using World Health Organization standardized interpretation of chest radiographs. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25:779-781.
- [12] Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, Kohberger R, Mbelle N, Pierce N. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med.* 2003;349:1341-1348.
- [13] Cutts FT, Zaman SM, Enwere G, et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;365(9465):1139-1146.
- [14] French N, Gordon SB, Mwalukomo T, et al. A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *N Engl J Med.* 2010;362(9):812-822.
- [15] Siegrist CA, Aspinall R. B-cell responses to vaccination at the extremes of age. *Nature Rev Immunol.* 2009;9(3):185-194.
- [16] Kirkland JL, Tchkonja T, Pirtskhalava T, et al. Adipogenesis and aging: does aging make fat go MAD? *Exp Gerontol.* 2002;37(6):757-767.
- [17] Minges Wols HA, Underhill GH, Kansas GS, Witte PL. The role of bone marrow-derived stromal cells in the maintenance of plasma cell longevity. *J Immunol.* 2002;169(8): 4213-4221.
- [18] Tsuboi I, Morimoto K, Hirabayashi Y, et al. Senescent B lymphopoiesis is balanced in suppressive homeostasis: decrease in interleukin-7 and transforming growth factor-beta levels in stromal cells of senescence-accelerated mice. *Exp Biol Med (Maywood).* 2004;229(6):494-502.
- [19] Min H, Montecino-Rodriguez E, Dorshkind K. Effects of aging on the common lymphoid progenitor to pro-B cell transition. *J Immunol.* 2006;176(2):1007-1012.
- [20] Guerretaz LM, Johnson SA, Cambier JC. Acquired hematopoietic stem cell defects determine B-cell repertoire changes associated with aging. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(33):11898-11902.
- [21] Sanz I, Wei C, Lee FE, Anolik J. Phenotypic and functional heterogeneity of human memory B cells. *Semin Immunol.* 2008;20(1):67-82.
- [22] Hirokawa K. Understanding the mechanism of the age-related decline in immune function. *Nutr Rev.* 992;50(12):361-366.
- [23] Stulnig T, Maczek C, Bock G, et al. Reference intervals for human peripheral blood lymphocyte subpopulations from 'healthy' young and aged subjects. *Int Arch Allergy Immunol.* 1995;108(3):205-210.
- [24] Tanchot C, Rocha B. The peripheral T cell repertoire: independent homeostatic regulation of virgin and activated CD8+ T cell pools. *Eur J Immunol.* 1995;25(8):2127-2136.
- [25] Freitas AA, Rocha BB. Lymphocyte lifespans: homeostasis, selection and competition. *Immunol Today.* 1993;14(1):25-29.
- [26] Cossarizza A, Ortolani C, Paganelli R, et al. CD45 isoforms expression on CD4+ and CD8+ T cells throughout life, from newborns to centenarians: implications for T cell memory. *Mech Ageing Dev.* 1996;86(3):173-195.
- [27] Voehringer D, Blaser C, Brawand P, et al. Viral infections induce abundant numbers of senescent CD8 T cells. *J Immunol.* 2001;167(9):4838-4843.
- [28] Shi Y, Takashi Y, Okubo Y, et al. Regulation of aged humoral immune defense against pneumococcal bacteria by IgM memory B cell. *J Immunol.* 2005;175:3262-3267.
- [29] Lee H, Nahm MH, Kim KH. The effect of age on the response to the pneumococcal polysaccharide vaccine. *BMC Infect Dis.* 2010;10:60.
- [30] Soininen A, Seppala I, Nieminen T, et al. IgG subclass distribution of antibodies after vaccination of adults with pneumococcal conjugate vaccines. *Vaccine.* 1999;17(15-16): 1889-1897.
- [31] Romero-Steiner S, Musher DM, Cetron MS, et al. Reduction in functional antibody activity against *Streptococcus pneumoniae* in vaccinated elderly individuals highly correlates with decreased IgG antibody avidity. *Clin Infect Dis.* 1999;29(2):281-288.
- [32] Schenkein JG, Park S, Nahm MH. Pneumococcal vaccination in older adults induces antibodies with low opsonic capacity and reduced antibody potency. *Vaccine.* 2008;26: 5521-5526.
- [33] Delves PJ, Martin SJ, Burton DR, Roitt IM. Antibodies. In: Roitt's Essential Immunology. Eleventh Edition. Malden, MA: Blackwell Publishing; 2006:43-52.
- [34] World Health Organization. Geneva, 19 to 23 October 2009. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines. Proposed replacement of: TRS 927, Annex 2.
- [35] Jackson L. et al, Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in pneumococcal vaccine naïve adults 50 through 64 years of age, 2011 - Poster 21st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)
- [36] Jackson L. et al, Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, 2011 - Poster 21st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)
- [37] Schwarz T.F. et al, A randomized, double-blind trial to evaluate immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given concomitantly

- with trivalent influenza vaccine in adults aged ≥ 65 years, 2011 *Vaccine* 29 (2011) 5195- 5202
- [38] Jackson LA, Neuzil KM, Nahm MH, et al. Immunogenicity of varying dosages of 7-valent pneumococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine in seniors previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine*. 2007;25(20):4029-4037.
- [39] French N. et al, A Trial of a 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in HIV-Infected Adults, 2010, *NEJM* 362 (9): march 4.



5. Impatto economico dell'impiego del vaccino anti-pneumococcico coniugato 13-valente nella popolazione adulta Italiana

Lorenzo Mantovani, Paolo Cortesi, Gianluca Furneri

INTRODUZIONE

Lo *streptococcus pneumoniae* costituisce una causa rilevante di morbidità e mortalità sia per la popolazione infantile che per quella adulta [1,2], ed è tra gli agenti più comuni di malattia invasiva batterica [3]. La malattia invasiva pneumococcica (IPD: *invasive pneumococcal disease*) include batteriemie e meningiti, che costituiscono le manifestazioni più severe (anche se meno frequenti) della patologia, a causa dell'elevato tasso di mortalità associato. L'incidenza delle polmoniti pneumococciche non-batteremiche è significativamente maggiore rispetto a quella da IPD. Nonostante le forme non invasive siano meno aggressive e abbiano generalmente una prognosi più favorevole rispetto alle IPD, il loro impatto clinico ed economico non è trascurabile, specie nella popolazione adulta e anziana [4].

Negli Stati Uniti, una recente analisi ha valutato i costi delle malattie pneumococciche attraverso l'impiego di un modello di previsione [5]. I costi complessivi annuali (diretti e indiretti) sono stati stimati pari a \$5.5 miliardi, di cui \$1.8 miliardi attribuibili a IPD (33% dei costi totali, nonostante le IPD rappresentassero solo il 6% del totale di polmoniti pneumococciche). Per quanto riguarda l'Europa, invece, uno studio del 2003 stimava un costo annuale pari a €10 miliardi (€6.2 miliardi per costi diretti e €3.6 per perdita di produttività) [6].

Il crescente impiego del vaccino pneumococcico coniugato 7-valente nella popolazione infantile (PCV7) ha ridotto in maniera sostanziale, dagli inizi del 2000 (periodo d'introduzione), l'impatto delle IPD e delle polmoniti non-batteremiche da pneumococco, e ha determinato, grazie all'effetto d'immunità di gregge, una riduzione dell'incidenza di IPD, anche nella popolazione adulta [5,7,8]. Molti paesi, comunque, hanno deciso di avviare politiche

di prevenzione nella popolazione con età ≥ 65 anni, raccomandando l'impiego del vaccino polisaccaridico 23-valente (PPSV23). Nonostante queste strategie vaccinali abbiano permesso una riduzione dell'incidenza delle polmoniti pneumococciche, il burden di questa patologia rimane ancora significativo [5]. Tra l'altro, in alcuni paesi come l'Italia, la copertura vaccinale con PPSV23 è a oggi subottimale, con livelli d'impiego nell'ordine del 15% della popolazione eleggibile alla vaccinazione [9]. Negli ultimi anni, per ovviare a questa esigenza di una più efficiente protezione dal rischio di polmonite pneumococcica, è stato sviluppato il nuovo vaccino anti-pneumococcico coniugato 13-valente (PCV13). PCV13 sembra avere, in questo senso, un interessante potenziale di riduzione del burden della malattia [10]. Questo vaccino è stato introdotto negli Stati Uniti nel 2010 per la popolazione infantile. Il vaccino include gli stessi sette sierotipi del precedente vaccino 7-valente (4, 6B, 9V, 14, 44, 18C, 19F, 23F) e 6 ulteriori sierotipi (1, 3, 5, 6A, 7F, 45, 19A), che, sommati, sono la causa del 49% e del 44% di tutte le IPD nelle popolazioni con età compresa tra 50-64 anni, e superiore a 65 anni, rispettivamente [11].

L'obiettivo della presente analisi è valutare le conseguenze economiche (investimenti richiesti vs. risparmi conseguiti dal Servizio Sanitario Nazionale, SSN, per la riduzione degli eventi) e l'impatto clinico dell'introduzione del vaccino 13-valente (PCV13) in Italia, in una popolazione adulta/anziana (età ≥ 65 anni).

MATERIALI E METODI

L'analisi dell'impatto economico di PCV13 nella popolazione adulta italiana è stata effettuata adottando un modello di analisi decisionale, già impiegato nella valutazione economica condotta negli Stati Uniti [12]. Il modello è stato modificato

e adattato in modo da includere stime (dati di input) epidemiologiche ed economiche rappresentative della realtà italiana.

Descrizione del modello

Il modello impiegato per la presente analisi è di tipo markoviano, ed è costruito per stimare le conseguenze cliniche ed economiche “lifetime” (si assume che l’aspettativa di vita media di un individuo sia pari a 82 anni) di una coorte di soggetti adulti (≥ 18 anni). La coorte di valutazione per quest’analisi corrisponde alla popolazione italiana. La coorte in questione è stratificata per livello di rischio di sviluppare malattia pneumococcica (tre livelli: basso, moderato, alto) e per storia di vaccinazione con PPSV23. Il modello prevede che ogni soggetto possa ricevere un’unica vaccinazione nel corso della vita, o alternativamente, possa effettuare dei richiami con cadenza periodica. La valutazione degli outcomes clinici è basata sull’occorrenza di malattia pneumococcica, distinta tra malattia invasiva (IPD: meningiti + batteriemie) e malattia non invasiva (polmoniti non-batteremiche). Nel modello si assume che il 100% delle IPD richieda un ricovero ospedaliero, mentre le polmoniti non-batteremiche possono essere gestite in setting ospedaliero o ambulatoriale, secondo proporzioni che rispecchiano le stime di utilizzo dei servizi nei due setting. Nella presente analisi, si stima che un certo numero di soggetti (che dipende dallo scenario valutato; cfr paragrafo “Definizione degli scenari di strategia vaccinale”) possa essere vaccinato con PCV13 oppure non vaccinato (tenendo comunque in considerazione che una certa percentuale di soggetti è stata già vaccinata con PPSV23). L’entità dell’effetto (beneficio) di riduzione del rischio di accadimento di malattia pneumococcica, così come della mortalità associata, dipende da una serie di variabili che sono incluse nel modello: i) alternativa adottata (PCV13 vs. non-vaccinazione); ii) tempo trascorso alla vaccinazione (differenze per anno); livello di rischio (alto vs. moderato vs. basso). Il modello consente d’includere sia i costi diretti sanitari, sia i costi indiretti (associati alla perdita di produttività dei soggetti colpiti da malattia pneumococcica). Nella presente analisi, comunque, non sono stati inclusi i costi indiretti, essenzialmente per due motivi: i) tutti

gli scenari d’impatto valutati includono soltanto soggetti con età ≥ 65 anni (quindi soggetti non più nella fase produttiva); ii) l’analisi è stata condotta adottando la prospettiva dell’SSN (Servizio Sanitario Nazionale), in base alla quale i costi derivanti da perdita di produttività non sono pertinenti. I costi diretti includono i costi d’acquisizione del vaccino, i costi di somministrazione, i costi di gestione ospedaliera degli eventi acuti (differenti per IPD e polmoniti non-batteremiche) e ambulatoriale (soltanto per i casi di polmonite non-batteremica). Attraverso simulazione secondo algoritmo di Markov, il modello è in grado di stimare: i) il numero totale dei casi di IPD e di polmoniti non-batteremiche; ii) il numero totale di decessi associati a malattia pneumococcica; il costo complessivo, “lifetime”, della gestione dei soggetti, stratificando per singola voce (costi di vaccinazione, costi ospedalieri, costi ambulatoriali). Nella presente analisi è stato applicato un tasso di sconto del 3.0% sia a costi, sia a esiti. La Tabella 1 fornisce una sintesi dei principali parametri adottati nell’analisi.

Definizione degli scenari di strategia vaccinale

L’impatto clinico ed economico dell’impiego del vaccino PCV13 dipende sostanzialmente dal tipo di strategia vaccinale raccomandata dall’SSN. In assenza di un’informazione certa riguardo questo parametro d’analisi, è stato deciso d’ipotizzare alcuni scenari di raccomandazione, che potrebbero essere plausibilmente introdotti in futuro dall’SSN. Il sommario degli scenari ipotizzati e testati nell’analisi è riportato in Tabella 2. Sinteticamente, gli scenari sono basati sull’individuazione di coorti, più o meno numerose, selezionate in base all’età e/o al livello di rischio di sviluppo di malattia pneumococcica. La definizione di queste possibili coorti è in linea con le strategie vaccinali già implementate dall’SSN in altri ambiti. L’alternativa selezionata per valutare PCV13 è la non-vaccinazione, che a oggi fotografa meglio (i livelli di copertura con PPSV23 sono molto ridotti) l’attuale stato di prevenzione dalle malattie da pneumococco.

Fonti dei dati epidemiologici

Per quanto riguarda i dati epidemiologici, si è cercato di massimizzare l’introduzione

TABELLA 1

PARAMETRI CHIAVE DELL'ANALISI E FONTI DEI DATI	
PARAMETRO	DESCRIZIONE DEL PARAMETRO
TIPO D'ANALISI	ANALISI D'IMPATTO SUL BUDGET SANITARIO
Popolazione valutata	Popolazione italiana con età ≥ 65 anni, stratificata per fasce d'età e livello di rischio (Nota: la numerosità della popolazione valutata dipende dallo scenario, cfr Tabella 2)
Prospettiva	Servizio Sanitario Nazionale (SSN)
Strategie alternative valutate	Vaccino coniugato 13-valente (PCV13) vs. non-vaccinazione
Orizzonte temporale	Lifetime (aspettativa di vita: 82 anni)
Fonte dei dati epidemiologici	<ul style="list-style-type: none"> Dati di popolazione: dati nazionali dell'Istituto Nazionale di Statistica, ISTAT 2010 [13] Dati di stratificazione del rischio di malattia pneumococcica (alto, moderato, basso): studi internazionali [14] Dati d'incidenza delle malattie pneumococciche: ISS [15] e altre pubblicazioni italiane [16,17] Dati di mortalità della popolazione generale: rapporto Istituto Superiore di Sanità, ISS 2009 [18] Dati di letalità da meningiti, batteriemie e polmoniti non-batteremiche: studi italiani [16,19]
Fonte dei dati clinici	<ul style="list-style-type: none"> Dati di riduzione del rischio di malattia pneumococcica, in funzione del vaccino: studi internazionali [20,21,23,24,25,26,27,28]
Fonte dei dati economici	<ul style="list-style-type: none"> Costi di acquisizione del vaccino: prezzi di cessione alle strutture del SSN applicati in Italia [9], e prezzi proposti da Pfizer Italia Costi di somministrazione del vaccino: tariffe ambulatoriali applicate in Italia [29] Costi ospedalieri: tariffe DRG applicate in Italia [30] Costi ambulatoriali: dati d'impatto economico delle polmoniti in Lombardia [31]
Tasso di sconto	Costi ed esiti scontati del 3.0%
Analisi di sensibilità	Definizione di 6 diverse strategie di vaccinazione

TABELLA 2

SCENARI DI STRATEGIA VACCINALE		
SCENARIO	DESCRIZIONE DELLO SCENARIO	NUMEROSITÀ DELLA POPOLAZIONE (N)
Scenario 1	Soggetti con età =65 anni	594,882
Scenario 2	Soggetti con età =65 anni + Soggetti con età =70 anni	1,268,482
Scenario 3	Soggetti con età ≥ 65 anni e < 75 anni	6,154,421
Scenario 4	Soggetti con età ≥ 65 anni	12,285,392
Scenario 5	Soggetti con età ≥ 65 anni, ad alto rischio	2,850,541
Scenario 6	Soggetti con età ≥ 65 anni, ad alto/moderato rischio	7,439,263

d'informazioni rappresentative della realtà italiana. I dati demografici di popolazione, stratificati per fascia d'età, sono stati ricavati dai rapporti ISTAT per l'anno 2010 [13]. Non è stato possibile, invece, ricavare dati di distribuzione della popolazione in base al livello di rischio di sviluppo di malattia pneumococcica (basso: soggetti immunocompetenti senza patologie croniche; moderato: soggetti immunocompetenti con almeno una patologia cronica, alto: soggetti immunocompromessi, indipendentemente dalla presenza di patologie croniche). In assenza di

questa informazione diretta, sono stati impiegati i dati derivanti da valutazioni internazionali [14]. I dati di storia di vaccinazione con PPSV23 sono stati desunti da indagini d'impiego condotte da Pfizer Italia [9]. Da queste stime emerge una copertura vaccinale di circa il 15% della popolazione eleggibile. I dati di rischio di malattia pneumococcica, espressi come tassi d'incidenza per 100,000 soggetti, sono stati ricavati da diverse fonti e studi condotti in Italia. L'incidenza di meningite, pari a 1.41 casi per 100,000 soggetti/anno, è stata desunta

TABELLA 3

EFFICACIA PREVENTIVA DI PCV13 E PPSV23 NELLE IPD (SEZIONE A) E NELLE POLMONITI NON-BATTEREMICHE (SEZIONE B), DURANTE IL PRIMO ANNO DI (PRIMA) VACCINAZIONE						
SEZIONE A: EFFICACIA PREVENTIVA NELLE IPD						
CLASSI D'ETÀ (ANNI)	PCV13: LIVELLO DI RISCHIO			PPSV23: LIVELLO DI RISCHIO		
	BASSO	MODERATO	ALTO	BASSO	MODERATO	ALTO
65 - 74	85%	85%	67%	65%	65%	20%
75 - 84	80%	80%	63%	65%	65%	20%
85 - 99	73%	73%	57%	65%	65%	20%
SEZIONE B: EFFICACIA PREVENTIVA NELLE POLMONITI NON-BATTEREMICHE						
CLASSI D'ETÀ (ANNI)	PCV13: LIVELLO DI RISCHIO			PPSV23: LIVELLO DI RISCHIO		
	BASSO	MODERATO	ALTO	BASSO	MODERATO	ALTO
65 - 74	24%	24%	15%	16%	16%	0%
75 - 84	22%	22%	14%	16%	16%	0%
85 - 99	20%	20%	13%	16%	16%	0%

dal report dell'Istituto di Superiore di Sanità (ISS) [15]. Dallo studio condotto da Panceri et al. è stata ricavata l'incidenza di batteriemie associate a *streptococcus pneumoniae*, pari a 18.87 casi per 100,000 soggetti/anno [16]. Infine, un'analisi da banche dati amministrative della regione Lombardia ha stimato, nell'anno 2008, un'incidenza di 165.70 polmoniti (che hanno richiesto ospedalizzazione), per 100,000 soggetti/anno [17]. Per quanto riguarda i tassi di mortalità nella popolazione generale, sono stati impiegati i dati del 2009 elaborati dall'ISS [18]. Così come i tassi d'incidenza, anche tassi di letalità da malattia pneumococcica sono stati ricavati da fonti multiple. Uno studio condotto in Lazio da Sangalli et al. [19] ha stimato un tasso di letalità da meningite pari al 18.7% (con un picco del 44.6% nella popolazione con età ≥ 65 anni). In uno studio condotto su 41 ospedali italiani, il tasso di letalità da batteriemia è stato stimato pari al 9.5% nei soggetti con età tra 14-50 anni, al 26.4% nella fascia d'età tra 51-70 anni, e al 34.4% nei soggetti ultrasettantenni [16]. L'analisi delle banche dati amministrative della regione Lombardia ha evidenziato una mortalità nei primi 30 giorni dalla polmonite (incluso anche la mortalità intra-ospedaliera) pari al 7.33%, con valori crescenti all'aumentare dell'età (es. 14.77% nei soggetti con età tra 85-99 anni; 17.39% nei soggetti con età ≥ 100 anni) [17]. Infine, i dati di distribuzione per sierotipo dei ceppi di *streptococcus pneumoniae* isolati da infezioni

invasive, ottenuti dal report elaborato dall'ISS sulla sorveglianza delle malattie invasive [15], hanno consentito di adattare alla realtà italiana il dato di copertura sierica per ciascuno dei vaccini inclusi nell'analisi.

Fonte dei dati clinici

I dati di efficacia preventiva inclusi nella presente analisi sono espressi in termini di frequenza (annuale) di casi che non sviluppano la malattia pneumococcica (percentuale di soggetti liberi da malattia).

Malattie pneumococciche invasive (IPD)

I dati di efficacia dei vaccini PPSV23 e PCV13 nelle IPD sono riportati in Tabella 3, sezione a (le figure riportano solo i valori di efficacia nelle fasce d'età ≥ 65 anni). Le informazioni di efficacia del vaccino PPSV23 nel prevenire le IPD, stratificate per età e tempo trascorso dalla vaccinazione, per i soggetti immunocompetenti con età ≥ 50 anni e i soggetti immunocompromessi con età ≥ 65 anni, sono basati sulla metanalisi di Melegaro et al. del 2004 [20]. I dati di efficacia nei soggetti immunocompromessi di età compresa tra 50-64 anni sono stati desunti dall'analisi di Shapiro et al. [21]. Nel modello è stata prevista una riduzione dell'efficacia preventiva

della vaccinazione nel tempo (trascorso dalla vaccinazione, espresso in anni), in linea con le stime pubblicate da Smith et al. [22]. Per quanto attiene PCV13, i dati di efficacia nell'anno seguente la vaccinazione per i soggetti con età ≥ 50 anni e livello di rischio basso o moderato, sono stati assunti simili a quelli dello studio sul vaccino coniugato 7-valente nei bambini [23]. Per i soggetti a rischio elevato, l'efficacia del vaccino è stata assunta pari al 78%, sulla base del lavoro di Klugman et al. [24]. Per PCV13 è stata assunta una riduzione dell'efficacia preventiva proporzionale all'età e al tempo dalla vaccinazione, pari al 50% della riduzione d'efficacia con il vaccino PPSV23.

Malattie pneumococciche non-batteremiche

I dati di efficacia dei vaccini PPSV23 e PCV13 nelle malattie pneumococciche non-batteremiche sono riportati in Tabella 3, sezione b. L'efficacia del vaccino PPSV23 nel prevenire la malattia pneumococcica non invasiva è stato assunto pari al 16% negli anziani a basso-moderato rischio, e allo 0%, nei soggetti a rischio elevato, sulla base della metanalisi di Melegaro et al. [20], i cui risultati sono in linea con quelli di diversi altri studi pubblicati sull'argomento [25, 26, 27]. L'efficacia della vaccinazione iniziale

con PCV13 nel prevenire le polmoniti non-batteremiche, è stata assunta pari al 26% nei soggetti immunocompetenti di età compresa tra 18-50 anni, in base ai dati riportati da Hansen et al. [28]. Le assunzioni impiegate per stimare la riduzione dell'efficacia vaccinale, in funzione dell'età e del tempo trascorso dalla vaccinazione, sono simili a quelle adottate per IPD. Infine, l'efficacia nei soggetti immunocompromessi è stata considerata pari al 65% dell'efficacia nei soggetti immunocompromessi [24].

Fonte dei dati economici

Per la valutazione dei costi diretti sanitari sono stati impiegati prezzi e tariffe attualmente vigenti in Italia. La Tabella 4 illustra le principali assunzioni sui costi diretti e le fonti dei dati. Per quanto riguarda la stima dei costi d'acquisizione dei vaccini sono stati utilizzati il prezzo stimato di cessione alle strutture del SSN, per il vaccino PPSV23 [9] e il prezzo proposto da Pfizer Italia per PCV13. Al costo d'acquisizione è stato aggiunto il costo di somministrazione del vaccino in regime ambulatoriale, ricavato dal tariffario delle prestazioni ambulatoriali non previste dal DM 22.07.1996 e introdotte dalle singole regioni al 15.01.2010 [29]. Per la valorizzazione del costo ospedaliero delle meningiti e delle batteriemie,

TABELLA 4

COSTI DIRETTI SANITARI (UNITARI) IMPIEGATI NEL MODELLO		
VOCE DI COSTO	VALORE (€)	FONTE
Costi di acquisizione del vaccino		
PCV13	42.58	Prezzo massimo di cessione ospedaliera, proposto da Pfizer
PPSV23	15.10	Prezzo stimato di cessione ospedaliera []
Costi di somministrazione del vaccino	3.00	Somministrazione di vaccino anti-influenzale Regione Lombardia [29]
Costo per ricovero di meningite	5,476.51	DRG 20 - Infezioni del sistema nervoso centrale, eccetto meningiti virali [30]
Costo per ricovero di batteriemia	5,012.73	DRG 416 - Setticemia, età > 17 anni [30]
Costo per la gestione di polmonite non-batteremica		
Polmonite con ricovero	4,669.29	Media ponderata DRG 79, 87, 89, 90, 127, 475, 489 [30] + costo per gestione di polmonite nei 30 gg successivi al ricovero [31]
Polmonite senza ricovero (gestione ambulatoriale)	349.70	Costo per gestione di polmonite nei 30 gg successivi al ricovero [31]

sono stati impiegati rispettivamente i DRG 20 (Infezioni del sistema nervoso centrale, eccetto meningiti virali: €5,476.51) e 416 (Setticemia, età > 17 anni, pari a €5,012.73) [30]. Per quanto riguarda la valorizzazione del costo ospedaliero delle polmoniti non-batteremiche, è stato calcolato un costo medio ponderato dei valori tariffari dei DRG 79, 87, 89, 90, 127, 475, 489, che sono stati impiegati per la tariffazione dei ricoveri per polmonite (diagnosi ICD9-CM principale) in Lombardia nell'anno 2008 [17]. Le frequenze assolute di ciascuno dei DRG sono state utilizzate quali pesi per la ponderazione delle tariffe. Al costo ospedaliero così ottenuto (€4,319.59) è stato aggiunto un valore economico di €349.70, corrispondente al costo per le prestazioni sanitarie attribuibili alla polmonite nei 30 giorni successivi al ricovero ospedaliero, ottenuto da una valutazione dei costi delle polmoniti in Regione Lombardia [31]. Infine, non essendo disponibili dati di costo italiani per la gestione dei costi ambulatoriali, è stato assunto che il loro impatto economico fosse pari al costo di

gestione outpatient della polmonite, nei 30 giorni successivi all'evento acuto [31].

RISULTATI

La Tabella 5 illustra i risultati principali dell'analisi. In generale, e indipendentemente dagli scenari considerati, la vaccinazione con PCV13 costituisce una strategia costo-efficace rispetto all'alternativa di non-vaccinazione. L'investimento in vaccinazione è compensato in maniera sostanziale dai risparmi derivanti dalla riduzione del burden di malattia pneumococcica, in proporzioni variabile secondo lo scenario analizzato (offset minimo: 59%, Scenario 5; offset massimo: 74%, Scenario 4). Riduzioni del rischio relativo di IPD comprese tra il 9-13% si traducono in una rilevante riduzione dell'impatto clinico della malattia invasiva, considerando un orizzonte temporale "lifetime" (esempio: riduzione di 9,041 eventi nello Scenario 3). La riduzione dell'occorrenza di

TABELLA 5

RISULTATI DELL'ANALISI

SCENARIO	ALTERNATIVA	COSTI DI VACCINAZIONE (MIGLIAIA DI €)	COSTI DI GESTIONE DI IPD + POLMONITI NON-BATTEREMICHE (MIGLIAIA DI €)	COSTI TOTALI (MIGLIAIA DI €)	INCIDENZA DI IPD (N)	INCIDENZA DI POLMONITI NON-BATTEREMICHE CON RICOVERO (N)	INCIDENZA DI POLMONITI NON-BATTEREMICHE SENZA RICOVERO (N)	DECESSI DA MALATTIA PNEUMOCOCCICA (N)
#1: Soggetti con età =65 anni (n=594,882)	PCV13	27,115	353,754	380,869	7,885	76,800	246,469	13,732
	Non-vaccinazione	-	371,280	371,280	8,672	79,821	248,975	14,296
	Differenza	27,115	-17,526	9,589	-787	-3,021	-2,506	-564
#2: Soggetti con età =65 anni + Soggetti con età =70 anni (n=1,268,482)	PCV13	57,817	754,083	811,900	16,813	163,703	525,641	29,288
	Non-vaccinazione	-	791,694	791,694	18,516	170,173	530,921	30,459
	Differenza	57,817	-37,611	20,206	-1,703	-6,470	-5,280	-1,171
#3: Soggetti con età ≥65 anni e <75 anni (n=6,154,421)	PCV13	280,519	3,654,945	3,935,464	81,403	793,818	2,552,308	142,079
	Non-vaccinazione	-	3,847,131	3,847,131	90,444	826,348	2,574,486	148,199
	Differenza	280,519	-192,186	88,333	-9,041	-32,530	-22,178	-6,120
#4: Soggetti con età ≥65 anni (n=12,285,392)	PCV13	559,968	6,709,815	7,269,783	137,787	1,366,995	4,214,820	260,701
	Non-vaccinazione	-	7,126,405	7,126,405	157,697	1,435,400	4,263,559	275,148
	Differenza	559,968	-416,590	143,378	-19,910	-68,405	-48,739	-14,447
#5: Soggetti con età ≥65 anni, ad alto rischio (n=2,850,541)	PCV13	129,928	1,319,524	1,449,452	28,112	273,464	836,077	45,817
	Non-vaccinazione	-	1,396,666	1,396,666	32,069	286,130	849,062	48,744
	Differenza	129,928	-77,142	52,786	-3,957	-12,666	-12,985	-2,927
#6: Soggetti con età ≥65 anni, ad alto/moderato rischio (n=7,439,263)	PCV13	339,082	3,543,522	3,882,604	77,497	761,095	2,341,119	133,361
	Non-vaccinazione	-	3,773,311	3,773,311	88,186	800,729	2,376,945	141,589
	Differenza	339,082	-229,789	109,293	-10,689	-39,634	-35,826	-8,228

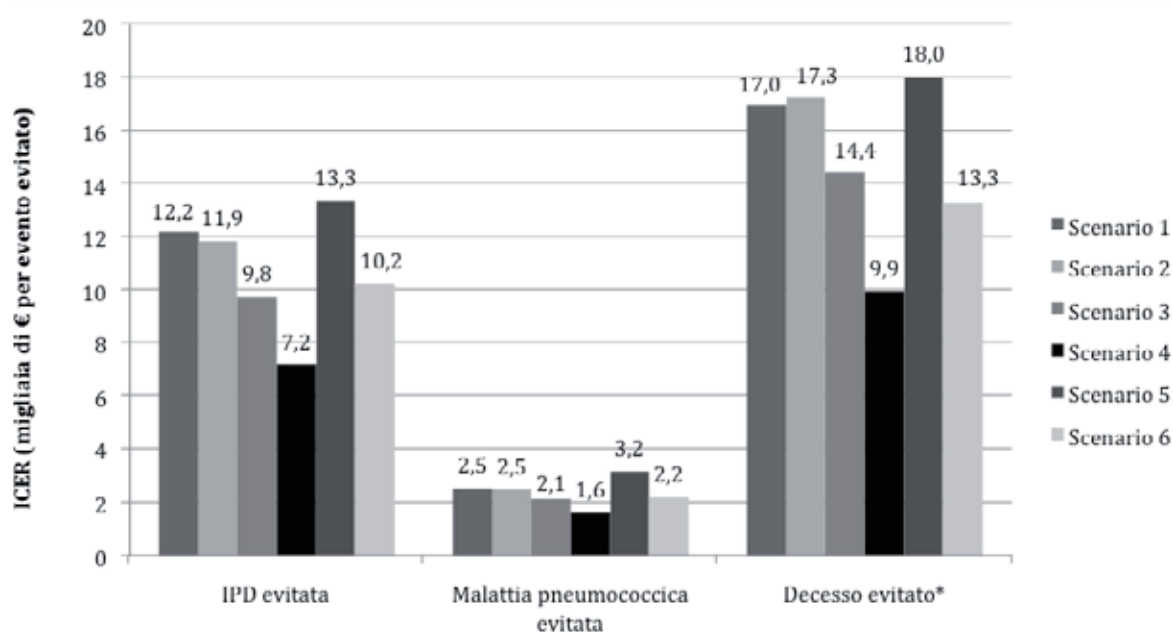
eventi non-batteremici che richiedono un ricovero ospedaliero è ancora più marcata (esempio: -3,021 eventi nello Scenario 1), nonostante la riduzione del rischio relativo attribuibile alla vaccinazione sia compresa tra il 3.5-5.0%. Tra gli scenari analizzati, il più favorevole, in termini di profilo costo-efficacia, risulta lo Scenario 4 (vaccinazione di tutti i soggetti con età ≥ 65 anni), seguito dallo Scenario 6 (vaccinazione dei soggetti con età ≥ 65 anni, ad alto/moderato rischio). Gli scenari 1, 2 e 3 forniscono risultati piuttosto sovrapponibili tra loro. Infine lo Scenario 5 (vaccinazione dei soggetti con età ≥ 65 anni, ad alto rischio) è il meno favorevole tra gli scenari analizzati, nonostante sia tra quelli caratterizzati da una più marcata riduzione del rischio relativo. La Figura 1, che riporta i rapporti incrementali costo-efficacia (ICER), permette un confronto più immediato tra i diversi scenari di strategia vaccinale e consente una valutazione standardizzata del profilo di costo-efficacia (alcuni degli scenari sono, infatti, molto differenti tra loro in termini di numerosità della popolazione a cui l'intervento è destinato). Il costo incrementale per IPD evitata varia in un range compreso tra €7.2 mila/per IPD evitata (Scenario 4) e €13.3 mila/

per IPD evitata (Scenario 5: range variabilità: 85%). L'ICER per malattia pneumococcica evitata (incluso IPD + polmoniti non-batteremiche che richiedono intervento in acuto) si riduce sensibilmente rispetto ai valori precedenti, e varia in un range compreso tra €1.6 mila/per evento evitato (Scenario 4) e €3.2 mila/per evento evitato (Scenario 5: range variabilità: 96%). Infine, anche gli ICER per decesso (attribuibile a causa pneumococcica) evitato risultano favorevoli e suggestivi di un intervento sostenibile, variando in un range tra €9.9 mila/per decesso evitato (Scenario 4) e €18.0 mila/per decesso evitato (Scenario 5: range variabilità: 82%). Anche se un'analisi di sopravvivenza in termini di anni di vita salvata non è stata condotta, non è plausibile attendersi un aumento molto rilevante in questo senso, dato che l'intervento è destinato a una popolazione anziana (almeno 65enne), con un'attesa di vita nettamente inferiore rispetto a quella di una popolazione adulta.

I valori di ICER sono stati rapportati, infine, agli investimenti richiesti per la vaccinazione, che devono essere sostenuti al momento iniziale dell'intervento stesso. In questo senso, esiste una notevole variabilità dell'investimento, che è direttamente proporzionale alla popolazione

FIGURA 1

RAPPORTI INCREMENTALI COSTO-EFFICACIA (ICER) PER GLI SCENARI ANALIZZATI



*Decesso attribuibile a malattia pneumococcica.

eleggibile per la vaccinazione. Il costo di vaccinazione varia da circa €27 milioni nello Scenario 1 (vaccinazione di soggetti con età pari a 65 anni) a €560 milioni nello Scenario 4 (vaccinazione di tutti i soggetti con età ≥ 65 anni).

DISCUSSIONE

Il progressivo invecchiamento e l'aumento dell'aspettativa di vita delle società sviluppate impone che i sistemi sanitari valutino strategie costo-efficaci per ridurre il burden delle malattie dell'età adulta e anziana. La riduzione del burden non è soltanto un obiettivo clinico, associate a rilevanti implicazioni etiche; con l'aumentare della speranza di vita è necessario contenere i costi di gestione delle fasi acute delle malattie e cercare di ridurre la finestra tra malattia e decesso del paziente, tentando di posticipare/ritardare l'inizio della fase di morbilità. L'analisi di valutazione economica dell'impiego del vaccino PCV13 evidenzia che una strategia vaccinale mirata permette di ridurre l'impatto di una malattia, la polmonite pneumococcica (batteremica e non), che è una causa importante di morbilità e letalità nei pazienti anziani, specie se affetti da malattie croniche o immuno-compromessi. L'analisi svolta permette di elaborare alcune considerazioni, correlate al valore del vaccino e alla sostenibilità economica del suo impiego.

L'analisi suggerisce che la vaccinazione "universale" della popolazione anziana (≥ 65 anni), indipendentemente dal livello di rischio, rappresenta l'alternativa più costo-efficace, tra quelle analizzate, rispetto alla scelta di non vaccinare, in quanto minimizza il valore degli ICER per tutti gli indicatori analizzati (IPD evitate, malattie pneumococciche evitate, decessi attribuibili evitati). Tuttavia appare chiaro che una vaccinazione "universale" non può a oggi, rappresentare una strategia realistica, perché comporterebbe un investimento immediato di €560 milioni, per ovvie ragioni non sostenibile dall'SSN italiano. In questo senso, dunque, sarebbe più ragionevole preferire interventi più circoscritti, con investimenti distribuiti nel tempo, che garantiscano comunque un profilo favorevole tra costi e benefici. Dal nostro punto di vista, lo Scenario 1 (vaccinazione di una coorte d'età) e lo Scenario 2 (vaccinazione di due coorti d'età) sembrano essere le strategie vaccinali più plausibilmente raccomandabili,

perché in grado di conciliare sostenibilità economica e adeguatezza del profilo farmaco-economico. I due scenari sono associati a valori di ICER molto simili tra loro: pertanto la scelta sulla raccomandazione finale dovrebbe dipendere dalla disponibilità d'investimento da parte dell'SSN, tenendo conto che raddoppiare gli investimenti (Scenario 2 vs. Scenario 1), nello specifico caso, corrisponderebbe a raddoppiare l'entità del beneficio e dei risparmi per eventi pneumococcici evitati.

La scelta di selezionare i soggetti da vaccinare in base alla stratificazione del rischio, non sembra essere, dal nostro punto di vista, particolarmente auspicabile. Lo Scenario 6 (vaccinazione di soggetti con età > 65 anni, ad alto/moderato rischio) è associato a un profilo di costo-efficacia (cfr Figura 1) piuttosto favorevole, lievemente migliore rispetto agli scenari di vaccinazione per coorti d'età. Tuttavia l'individuazione della popolazione a rischio potrebbe comportare, a nostro modo di vedere, un onere aggiuntivo da parte dell'SSN nel selezionare queste popolazioni. Quest'onere aggiuntivo potrebbe generare costi addizionali a carico dell'SSN, che non sono catturati nella nostra analisi economica. Inoltre, uno scenario di vaccinazione di tutta la popolazione ad alto/moderato rischio determinerebbe un elevato investimento iniziale, pari a €339 milioni (la popolazione con età ≥ 65 anni è mediamente affetta da un significativo numero di comorbidità che sono fattori di rischio per infezioni opportunistiche), che è, come spiegato sopra, insostenibile per l'SSN Italiano. Questo scenario, dunque, non escluderebbe la selezione di coorti d'età alle quali destinare l'intervento. Infine, scenari di esclusiva selezione della popolazione ad alto rischio (Scenario 5) non sono raccomandabili. La limitazione della copertura vaccinale ai soggetti a elevato rischio riduce l'investimento iniziale per l'SSN (rispetto allo Scenario 4 e allo Scenario 5), riducendo però anche il beneficio in termini di rapporto costo-efficacia. Se, infatti il rischio d'incidenza di malattia pneumococcica è il più elevato in questo sottogruppo, l'efficacia vaccinale, misurata in termini di riduzione del rischio relativo di malattia pneumococcica, decresce all'aumentare del rischio di malattia. La combinazione dei due effetti è tale che il numero assoluto di eventi evitati diminuisca nella popolazione ad alto rischio, rispetto alle popolazioni a rischio moderato e basso.

Come in ogni analisi decisionale che impiega un modello di stima, alcune delle assunzioni adottate in quest'analisi potrebbero essere considerate opinabili. Due di queste, dal nostro punto di vista, sono degne di nota e approfondimenti. Primo: la distribuzione della popolazione in base al rischio di sviluppo di malattia pneumococcica non è rappresentativo della realtà italiana. Questo limite è indiscutibile dal punto di vista metodologico. Tuttavia: a) è lecito non aspettarsi, in Italia, una distribuzione del rischio sostanzialmente differente rispetto a quella adottata; b) anche ipotizzando una distribuzione profondamente diversa rispetto a quella adottata, la raccomandazione di non limitare la vaccinazione alla fascia di popolazione ad alto rischio rimarrebbe valida.

Secondo: la scelta di utilizzare la strategia di non-vaccinazione quale alternativa potrebbe essere soggetta a critiche, considerata la presenza sul mercato del vaccino PPSV23. La scelta è ricaduta sull'opzione di non-

vaccinazione perché più rappresentativa, a nostro modo di vedere, della realtà italiana, caratterizzata da un impiego modesto del vaccino polisaccaridico. Tuttavia, l'analisi vs. opzione attiva dovrebbe migliorare il rapporto di costo-efficacia di PCV13. Al fine di confermare quest'affermazione, è stata condotta un'analisi di PCV13 vs. PPSV23 adottando lo Scenario 1 (vaccinazione dei soggetti con età pari a 65 anni). In base alle assunzioni specificate nella sezione 2, "Materiali e metodi", PCV13 risulta dominante rispetto a PPSV23 confermando che la scelta operata nell'analisi è stata conservativa (PCV13 consente, rispetto a PPSV23 risparmi per -€1.1 milioni, associati a una riduzione di 787 eventi IPD e di 564 decessi attribuibili a malattia pneumococcica). In definitiva, indipendentemente dall'alternativa considerata, l'impiego di PCV13 può essere considerato economicamente sostenibile adottando la prospettiva dell'SSN italiano.

Bibliografia

- [1] Varon E, Mainardi JL, Gutmann L. Streptococcus pneumoniae: still a major pathogen. *Clin Microbiol Infect.* 2010 May;16(5):401.
- [2] O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, Lee E, Mulholland K, Levine OS, Cherian T; Hib and Pneumococcal Global Burden of Disease Study Team. Burden of disease caused by Streptococcus pneumoniae in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet.* 2009 Sep 12;374(9693):893-902.
- [3] Blasi F, Mantero M, Santus P, Tarsia P. Understanding the burden of pneumococcal disease in adults. *Clin Microbiol Infect.* 2012 Oct;18 Suppl 5:7-14.
- [4] Ludwig E, Bonanni P, Rohde G, Sayiner A, Torres A. The remaining challenges of pneumococcal disease in adults. *Eur Respir Rev.* 2012 Mar 1;21(123):57-65.
- [5] Weycker D, Strutton D, Edelsberg J, Sato R, Jackson LA. Clinical and economic burden of pneumococcal disease in older US adults. *Vaccine.* 2010 Jul 12;28(31):4955-60.
- [6] European Respiratory Society/European Lung Foundation. European Lung White Book. The first comprehensive survey on respiratory health in Europe. Loddenkemper R, Gibson GJ, Sibille Y, eds. Sheffield, ERSJ, 2003.
- [7] Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet.* 2007 Apr 7;369(9568):1179-86.
- [8] Hicks LA, Harrison LH, Flannery B, Hadler JL, Schaffner W, Craig AS, Jackson D, Thomas A, Beall B, Lynfield R, Reingold A, Farley MM, Whitney CG. Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998-2004. *J Infect Dis.* 2007 Nov 1;196(9):1346-54.
- [9] Germinario C. et al. Pneumococcal polysaccharide immunization strategies in Italian regions, *Ig Sanita Pubbl.* 2010 Sep-Oct;66(5):659-70
- [10] Hak E, Grobbee DE, Sanders EA, Verheij TJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, Gruber WC, Tansey S, McDonough A, Thoma B, Patterson S, van Alphen AJ, Bonten MJ. Rationale and design of CAPITA: a RCT of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine efficacy among older adults. *Neth J Med.* 2008 Oct;66(9):378-83.
- [11] Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010 Sep 3;59(34):1102-6.
- [12] Weycker D, Sato R, Strutton D, Edelsberg J, Atwood M, Jackson LA. Public health and economic impact of

- 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in US adults aged ≥ 50 years. *Vaccine*. 2012 Aug 3;30(36):5437-44.
- [13] Istituto Nazionale di Statistica. Popolazione Italiana: anno 2010. Disponibile sul sito: <http://demo.istat.it/pop2010/index.html>. Accesso in data: 22 Novembre 2012.
- [14] National Center for Health Statistics. 2006 National Health 421 Interview Survey. Washington, DC: US Government Printing Office. Disponibile sul sito: <http://www.cdc.gov/nchs/nhis.htm>.
- [15] Istituto Superiore di Sanità (ISS). Dati di sorveglianza delle malattie batteriche invasive aggiornati al 24 febbraio 2012. Disponibile sul sito: <http://www.epicentro.iss.it/problemi/meningiti/aggiornamenti.asp>. Accesso in data: 22 Novembre 2012.
- [16] Panceri ML, Vegni FE, Goglio A, Manisco A, Tambini R, Lizioli A, Porretta AD, Privitera G; Gruppo SEPSI. Aetiology and prognosis of bacteraemia in Italy. *Epidemiol Infect*. 2004 Aug;132(4):647-54.
- [17] Centro di studio e ricerca sulla sanità pubblica - Regione Lombardia. Il burden epidemiologico delle polmoniti in Lombardia: analisi da banche dati amministrative. Report preliminare, Settembre 2012.
- [18] Istituto Superiore di Sanità - Centro Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute. La mortalità per causa in Italia, anno 2008. Disponibile sul sito: <http://www.iss.it/site/mortalita/>. Accesso in data: 22 Novembre 2012.
- [19] Sangalli M, Palange S, Fabrizi E, Faustini A, Perucci CA. [Fatality rates of bacterial meningitis from current health databases suggest a different case definition. Results of a follow-up study of bacterial meningitis in Lazio Region, Italy, 1996-2000. [Articolo in italiano]. *Epidemiol Prev*. 2005 May-Aug;29(3-4):188-94.
- [20] Melegaro A, Edmunds WJ. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Part I. Efficacy of PPV in the elderly: a comparison of meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2004;19(4):353-63.
- [21] Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, Schroeder D, Parcells V, Margolis A, Adair RK, Clemens JD. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med*. 1991 Nov 21;325(21):1453-60.
- [22] Smith KJ, Zimmerman RK, Lin CJ, Nowalk MP, Ko FS, McEllistrem MC, Roberts MS. Alternative strategies for adult pneumococcal polysaccharide vaccination: a cost-effectiveness analysis. *Vaccine*. 2008 Mar 10;26(11):1420-31.
- [23] Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, Elvin L, Ensor KM, Hackell J, Siber G, Malinoski F, Madore D, Chang I, Kohberger R, Watson W, Austrian R, Edwards K. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J*. 2000 Mar;19(3):187-95.
- [24] Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, Kohberger R, Mbelle N, Pierce N; Vaccine Trialists Group. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med*. 2003 Oct 2;349(14):1341-8.
- [25] Evers SM, Ament AJ, Colombo GL, Konradsen HB, Reinert RR, Sauerland D, Wittrup-Jensen K, Loiseau C, Fedson DS. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination for prevention of invasive pneumococcal disease in the elderly: an update for 10 Western European countries. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007 Aug;26(8):531-40.
- [26] Johnstone J, Marrie TJ, Eurich DT, Majumdar SR. Effect of pneumococcal vaccination in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2007;167:1938-1943.
- [27] Sisk JE, Whang W, Butler JC, Sneller VP, Whitney CG. Cost-effectiveness of vaccination against invasive pneumococcal disease among people 50 through 64 years of age: role of comorbid conditions and race. *Ann Intern Med* 2003;138:960-968.
- [28] Hansen J, Black S, Shinefield H, Cherian T, Benson J, Fireman B, Lewis E, Ray P, Lee J. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia: updated analysis using World Health Organization standardized interpretation of chest radiographs. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Sep;25(9):779-81.
- [29] Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali. Prestazioni specialistiche ambulatoriali non previste dal DM 22.07.1996 e introdotte dalle singole regioni al 15.01.2010. Disponibile sul sito: http://www.agenas.it/monitoraggio_costi_tariffe/monitoraggio_costi_tariffe_prestazioni.htm. Accesso in data: 22 Novembre 2012.
- [30] Ministero della Salute. Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti erogate in regime di ricovero ordinario e diurno (EX D.M. 30.06.1997)". Disponibile sul sito: www.salute.gov.it. Accesso in data: 22 Novembre 2012.
- [31] Mantovani L, Cesana G, Fornari C, Scalone L, Furneri G, Ciampichini R, Cortesi C. Il burden delle polmoniti: analisi dai database amministrativi (DENALI) della Regione Lombardia. Presentazione orale al 45° Convegno Nazionale della Società Italiana di Igiene. Ottobre 2012.



6. Aspetti organizzativi relativi all'impiego nell'adulto di Prevenar 13 nel contesto di cura italiano

Silvio Capizzi, Anna Maria Ferriero, Flavia Kheiraoui, Nicola Nicolotti, Maria Assunta Veneziano, Maria Rosaria Gualano, Maria Daniela Gliubizzi, Chiara de Waure, Rosella Saulle, Giuseppe La Torre, Maria Lucia Specchia

INTRODUZIONE

In un'ottica sempre più orientata verso la prevenzione, la medicina moderna è costantemente alla ricerca di strategie efficaci in tale ambito: fra tutte, la vaccinazione occupa sicuramente un piano di assoluta preminenza. L'attenzione dei Paesi sviluppati è, però, mirata soprattutto alla popolazione pediatrica, nonostante i notevoli cambiamenti in ambito epidemiologico e demografico degli ultimi anni. Sarebbe necessaria, pertanto, "la messa a punto di strategie efficaci per un'adeguata profilassi vaccinale della popolazione adulta al pari di quella pediatrica" [1].

Tra le vaccinazioni di particolare interesse per la popolazione adulta/anziana, quella antipneumococcica riveste, sicuramente, un ruolo di rilevanza primaria; in considerazione, infatti, del burden of disease delle malattie causate da *S.Pneumoniae*, appare opportuna una riflessione in merito alla necessità di estendere il target della vaccinazione a tutta la popolazione over 50. Vaccinare gli adulti, investendo maggiori risorse nella prevenzione, significa spostare in avanti la disabilità fisica, migliorare la qualità della vita, oltre che gravare in modo inferiore sui costi socio-sanitari. Gli over 50 di oggi, infatti, rappresentano una fascia di popolazione largamente rappresentata ed in espansione, attiva e produttiva: pertanto, il loro stato di salute si riflette inevitabilmente (e lo farà sempre di più in futuro) sul resto della società.

Particolare attenzione va posta, inoltre, alle vaccinazioni nell'anziano che non ricevono in genere la stessa attenzione di quelle dei soggetti in età evolutiva o adulta. È invece possibile che l'incidenza di talune malattie infettive si sposti

proprio verso la terza età. Con l'invecchiamento, infatti, si modificano le risposte immunitarie, con un calo dell'immunità di tipo cellulare e una conseguente maggiore vulnerabilità alle infezioni batteriche e virali [2,3]. Inoltre, molte persone anziane, e in particolare donne, non sono mai state sottoposte alle vaccinazioni attualmente obbligatorie per legge e sono pertanto ancora suscettibili di contrarre alcune malattie infettive. In aggiunta, il mantenimento di alcune difese immunitarie, come quelle contro difterite e tetano, richiede che anche nell'anziano vengano eseguite dosi di richiamo ad intervalli di dieci anni e più [4].

Tale riflessione appare quanto mai sentita se si considera che il burden della malattia grava soprattutto sulle fasce d'età estreme ed essendo ormai l'invecchiamento della popolazione un dato oggettivo, va ribadito che l'incremento delle fasce di età avanzate porta con sé un carico di fragilità che spinge a dover riconsiderare l'attenzione rivolta alla popolazione adulta nell'ambito di un attento piano di prevenzione delle malattie infettive [1].

L'Italia è attualmente uno dei Paesi più anziani al mondo, con una longevità media della popolazione pari a circa 80 anni. L'indice di vecchiaia, ovvero il rapporto tra gli anziani e la popolazione totale, rappresenta uno degli indicatori più immediati del fenomeno. Considerando come anziani i soggetti di età ≥ 65 anni, tale indice, nella prospettiva di un secolo, dal 1951 al 2051, appare destinato a crescere dall'8% al 32% (circa 4 volte).

È tuttavia necessario considerare come in realtà gli anziani godano oggi di una salute tale da poter rientrare a pieno titolo nella popolazione adulta. Infatti, i guadagni in termini di speranza di vita degli ultimi

decenni sono stati affiancati da un significativo miglioramento delle condizioni di salute, per cui oggi si vive non solo più a lungo, ma anche meglio [5].

Occorre pertanto cominciare a considerare i cambiamenti demografici non più in termini di invecchiamento, ma di svecchiamento della società, "counter ageing society", termine ormai da tempo patrimonio comune non solo degli economisti, ma anche dei demografi e dei ricercatori sociali. L'anziano è oggi una risorsa attiva per la società civile, tanto che l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha stilato nuove categorie demografiche considerando anziani i soggetti di età compresa tra 60 e 74 anni, vecchi quelli fra 75 e 90 e grandi vecchi gli ultranovantenni [6].

I soggetti tra i 65 ed i 74 anni sono - o dovrebbero essere - un segmento della popolazione sul quale poter contare, traendone risorse umane e professionali in azioni di volontariato, di auto-aiuto e simili. Ciò anche al fine di realizzare progetti innovativi e lungimiranti per un invecchiamento attivo e limitare interventi di assistenza socio-sanitaria più impegnativi e dispendiosi. In effetti, è questa una popolazione che ha davanti a sé ancora consistente speranza di vita nonché buone potenzialità che, peraltro, vanno migliorando con il progressivo subentrare in questa classe di età di generazioni più istruite, più attente alla propria salute e, forse, più disponibili a impegnarsi, una volta pensionate, in attività post-lavorative. La sfida per l'integrazione socio-sanitaria sta, dunque, nel riuscire a mobilitare tali potenzialità e trasformarle in attività utili, a un tempo, all'intero sistema ed alle stesse persone anziane coinvolte [7].

PROPOSTA DI NUOVE STRATEGIE VACCINALI (SOMMINISTRAZIONE COMPLEMENTARE DEI VACCINI 13- E 23-VALENTE)

Il vaccino PPV23, oggi in uso in Italia per la vaccinazione dell'adulto, è disponibile dal 1983. Esso fornisce una protezione parziale contro le patologie pneumococciche invasive negli anziani immunocompetenti [8], ma non è mai stata evidenziata definitivamente la sua efficacia nel ridurre il rischio di polmonite negli anziani [9,10,11] o nei soggetti più giovani con comorbidità [12,13].

La disponibilità poi del vaccino PCV13, approvato negli USA dalla Food and Drug Administration il 24 febbraio 2010, ha creato inizialmente un dilemma sull'utilizzo dello stesso per i medici che si occupavano di pazienti adulti a maggior rischio di malattia pneumococcica, in quanto è raro avere la disponibilità di un nuovo vaccino efficace ma pediatrico per una malattia che è importante anche per gli adulti [14].

L'FDA (Food and Drug Administration) americana ha però approvato recentemente l'uso del Prevenar 13 per l'immunizzazione attiva per la prevenzione della polmonite e delle malattie invasive anche nei soggetti adulti di età ≥ 50 anni (singola somministrazione). [15].

In considerazione di quanto discusso, la Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SIItI), in collaborazione con la Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP) e la Federazione Italiana Medici di Medicina Generale (FIMMG), ha elaborato, ad aprile 2012, una proposta di calendario vaccinale (Calendario Vaccinale per la Vita) che partendo dalla nascita arriva alla senescenza includendo tutti i vaccini utili alla promozione di un ottimale stato di salute (Figura 1). In merito al vaccino anti-pneumococcico, la SIItI raccomanda che venga somministrato ai soggetti di qualsiasi età a rischio di contrarre la malattia per la presenza di patologie o condizioni predisponenti; consiglia inoltre, l'utilizzo, nei soggetti a rischio di età compresa tra 59 mesi e 50 anni, di una dose iniziale di PCV13 seguita a distanza di almeno 2 mesi dalla somministrazione di vaccino polisaccaridico 23-valente [16]. Particolare attenzione va posta all'opportunità di una somministrazione sequenziale dei due diversi tipi di vaccino, perché, come è già stato ampiamente discusso nel capitolo dell'efficacia, essi producono una diversa risposta anticorpale: il vaccino polisaccaridico, infatti, determinando una iporesponsività immunologica, con scarsa se non assente produzione di cellule B di memoria e talvolta con una loro deplezione, limita l'efficacia di una successiva somministrazione di un vaccino coniugato, a causa del minor numero di cellule di memoria disponibili a rispondere al vaccino, o anche ad antigeni naturali. Questo non accade se il priming viene effettuato con un vaccino coniugato e successivamente viene somministrato il polisaccaridico [17].

Questo è stato dimostrato anche da de

FIGURA 1

CALENDARIO VACCINALE PER LA VITA. SITI-FIMMG-FIMP 2012

Vaccino	0gg-30gg	3° mese	5° mese	7° mese	11° mese	13° mese	15° mese		6° anno	12°-18° anno	19-49 anni	50-64 anni	> 64 anni
DTPa		DTPa	DTPa		DTPa				DTPa**	dTpaIPV	1 dose dTpa*** ogni 10 anni		
IPV		IPV	IPV		IPV			IPV					
Epato B	Ep B- FpB*	Ep B	Ep B*		EpB						3 Dosi Pre Esposizione (0, 1, 6 mesi) - 4 Dosi Post. Esposizione (0, 2, 6 settimane + booster a 1 anno) o Pre Esposizione imminente (0,1,2,12)		
Hib		Hib	Hib		Hib								
MPRV o MPR+V						MPRV o MPR+V			MPRV o MPR+V	MPR**** o MPR+VA	2 dosi MPR**** +V (0-4/8 settimane)		
Pneumococco		PCV13	PCV13		PCV13	PCV13**				PCV13/PPV23 (vedi note)			PCV13
Meningococco						Men C5				MenACWYconjugato	1dose		
HPV										HPV*	3 dosi fino a età massima in scheda tecnica		
Influenza				Influenza**							1 dose all'anno		1 dose all'anno
Rotavirus		Rotavirus#											
Epato A								EpA##		EpA##	2 dosi (0-0-12 mesi)		

■ Vaccinazione raccomandata per l'età
 ■ Vaccinazione raccomandata per "rischio"
 ■ Vaccinazione indicata per l'età

Calendario Vaccinale per la Vita. A cura dalla Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SItI), in collaborazione con la Federazione Italiana Medici Pediatri e la Società Italiana Medici di Medicina Generale (FIMMG).

Roux et al. in soggetti di età ≥ 70 anni: l'essere già stati vaccinati con PPV23 e ricevere successivamente il vaccino PCV7 (0,5 ml, dose pediatrica) (PPV23/PCV7) riduce di tre volte la risposta anticorpale rispetto all'aver ricevuto PCV7/PCV7 o PCV7/PPV23 [18]. In un altro studio è stata esaminata la risposta anticorpale con PCV7 (1 ml) in pazienti affetti da BPCO ed esposti al PPV23 più di cinque anni prima della somministrazione del PCV7: la iporesponsività immunologica era ancora evidente [19].

Al contrario, vaccinare prima con PCV7 (0,5 ml) sembra non indurre iporesponsività all'immunizzazione successiva sia con PCV7 che con PPV23 [18;20]. Poiché, quindi, i vaccini PCV non sembrano inibire le risposte successive a vaccini coniugati e non, vaccinazioni ripetute nel tempo potrebbero notevolmente ampliare la finestra di protezione degli adulti. L'introduzione della vaccinazione antipneumococcica con PCV13 anche per gli adulti, rappresenterebbe, quindi, uno strumento importante nel determinare immunizzazione della comunità verso un numero maggiore di ceppi di *S. pneumoniae*, riducendo il numero di casi di malattia. Come osservato anche da Overman [21] la tendenza attuale, infatti, in tema di vaccinazione antipneumococcica, è quella di passare dai vaccini polisaccaridici a quelli coniugati anche nella popolazione adulta.

Anche la SItI è in linea con quanto finora

discusso; infatti, nella proposta di calendario vaccinale per la vita, si sottolinea che, dato che il PCV13 determina miglior priming anche nell'adulto, esso induce una memoria immunologica provata sia nei confronti di un richiamo con PCV13 che di una successiva vaccinazione con PPV23. Può essere, pertanto, raccomandata la somministrazione di PCV13 per adulti ≥ 50 anni indipendentemente dalla loro storia vaccinale (adulti naïve per il vaccino PPV23, adulti precedentemente vaccinati con PPV23 da almeno un anno e adulti di cui non è nota la storia vaccinale), tenendo sempre presente che una dose di PPV dovrebbe eventualmente seguire e mai precedere quella di PCV13 [16].

INDICAZIONI ALLA VACCINAZIONE ANTIPNEUMOCOCCICA NEGLI ADULTI E NEGLI ANZIANI

Le fasce d'età maggiormente interessate dall'infezione pneumococcica sono quelle dei bambini e degli anziani [22].

Per quanto riguarda le indicazioni alla vaccinazione antipneumococcica nei soggetti di età inferiore ai 5 anni, si rimanda al Rapporto di Health Technology Assessment della vaccinazione anti-pneumococcica con Prevenar 13, capitolo sugli Aspetti organizzativi relativi

all'introduzione di Prevenar13® nel contesto di cura italiano [23].

Certamente la presenza di determinate condizioni cliniche sottostanti aumenta il rischio di infezione pneumococcica e delle sue complicanze [24]. Il rischio di malattia pneumococcica invasiva (IPD) è infatti più alto tra gli adulti (>18 anni) con immunodeficienze congenite o acquisite, infezione da HIV, alterazioni della risposta immunitaria o asplenia anatomica o funzionale o tra le persone immunocompetenti affette da specifiche patologie croniche o aventi determinate condizioni di rischio. Per la definizione delle categorie di pazienti considerate a maggior rischio si rimanda al capitolo relativo all'epidemiologia.

Alcune etnie, come accade in particolare negli USA, hanno poi un rischio più elevato di IPD, come i bambini provenienti dall'Alaska e quelli di alcune popolazioni di indiani americani. Gli adulti delle stesse etnie hanno un rischio di malattia aumentato in presenza di condizioni predisponenti (quali l'abuso di alcol o il fumo) già associate, peraltro, ad un aumento del rischio anche nella popolazione generale [25].

Si riportano di seguito i dettagli per le più comuni condizioni di rischio per lo sviluppo di IPD tra gli adulti.

Asma e BPCO. È stato dimostrato che la colonizzazione pneumococcica delle vie aeree si verifica più frequentemente nei pazienti con asma e BPCO [26] ed è associata ad un più alto rischio di riacutizzazione della BPCO [27,28]. Uno studio caso controllo condotto in Tennessee ha evidenziato come, tra gli adulti di età compresa tra i 18 e i 49 anni, la IPD sia più frequente tra gli asmatici (OR = 2.4; 95% CI: 1.8 – 3.3) rispetto ai controlli sani [28].

Fumo di sigaretta. Studi condotti prima dell'introduzione del vaccino antipneumococcico coniugato eptavalente (PCV7) rilevavano come i soggetti fumatori costituissero approssimativamente la metà degli individui adulti, peraltro sani, con infezione pneumococcica invasiva. Uno studio multicentrico pubblicato nel 2000 sul *New England Journal of Medicine* ha evidenziato tra i pazienti adulti, fumatori e immunocompetenti, un rischio di IPD quattro volte superiore rispetto ai controlli non fumatori (OR = 4.1; 95% CI: 2.4 – 7.3). Sono anche state evidenziate per il rischio di IPD significative associazioni

dose-risposta per numero di sigarette fumate e numero di pacchetti/anno [29]. Studi successivi hanno inoltre confermato che il fumo di sigaretta aumenta il rischio di IPD anche in altri gruppi di individui, inclusi i soggetti immunocompromessi [30].

In considerazione dei dati sopra riportati e, in particolare, secondo quanto emerge dalle raccomandazioni per l'utilizzo del vaccino antipneumococcico polisaccaridico 23-valente (PPV23) per la prevenzione delle IPD negli adulti (*revisionate e approvate dall'Advisory Committee on Immunization Practices-ACIP nel 2008 e riportate dai CDC nel 2010* [31]), l'essere soggetti asmatici o fumatori aumenta significativamente il rischio di sviluppare IPD. Ne consegue che i soggetti di età compresa tra i 19 ed i 64 anni con asma o fumatori dovrebbero essere vaccinati contro lo pneumococco. Lo stesso documento del CDC [31] indica che anche tutti gli anziani dovrebbero essere vaccinati così come tutti gli adulti, di età >18 anni, a rischio.

RUOLO DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE (MMG) E FORMAZIONE DEI PROFESSIONISTI SANITARI

Nella promozione della salute, attraverso l'attuazione di piani vaccinali in età non pediatrica, ruolo chiave è svolto dal MMG. La sua è una posizione strategica, soprattutto per il rapporto diretto che riesce ad instaurare con i propri assistiti; conoscendo, infatti, la storia clinica dei suoi pazienti il MMG è in grado di selezionare gruppi di popolazione a rischio per età, patologie associate o particolari condizioni (es. gravidanza, categorie professionali, istituzionalizzazione); a differenza, infatti, delle vaccinazioni in età pediatrica, la strategia vaccinale per l'adulto è solitamente di tipo individuale, volta cioè all'identificazione di soggetti a rischio. E' a queste fasce di popolazioni che vanno indirizzate molte delle vaccinazioni attuali, come quella antinfluenzale e quella antipneumococcica, soprattutto in virtù del fatto che, nei Paesi sviluppati, la popolazione anziana sopravanza nettamente quella pediatrica ed è portatrice di carichi assistenziali e costi sanitari più elevati. La Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) si è espressa a tal proposito, sottolineando l'importanza di destinare vaccinazioni specifiche

a tutta la popolazione, dall'età dell'infanzia a quella adulta e anziana [32,1]. In quest'ottica "gli interventi di profilassi vaccinale sono destinati a crescere nei prossimi anni e il medico di medicina generale avrà un sempre maggior ruolo nella gestione delle vaccinazioni dell'adulto" [1].

Particolare attenzione va posta su due aspetti:

- il ruolo basilare dei MMG che, in virtù del rapporto di fiducia solitamente instaurato con i propri pazienti, possono meglio veicolare e diffondere le informazioni tra la popolazione anziana;
- la necessità di promuovere e diffondere, attraverso un approccio multidisciplinare e integrato, un radicale cambiamento culturale nei confronti delle vaccinazioni negli adulti [33].

Appare fondamentale, dunque, il ruolo svolto dai professionisti sanitari (Tabella 1) nel diffondere e veicolare le informazioni tra la popolazione target. Ciò richiede, naturalmente, un'adeguata formazione di tutti i professionisti e degli operatori sanitari stessi coinvolti. Ciononostante, risultano ancora non sufficientemente diffusi l'interesse e la sensibilità di queste categorie nei confronti delle vaccinazioni dell'età adulta.

Le principali criticità in ambito vaccinale sono rappresentate, infatti, dalla carenza, oltre che di operatori all'interno dei servizi di vaccinazione, di personale sanitario - medico e non - adeguatamente formato [33,34].

Da qui l'opportunità di prevedere e impostare un training mirato, al fine di stimolare la sensibilità nei confronti di tematiche forse ancora sottovalutate.

Diverse sono le strategie volte a

incrementare i livelli di copertura: prime tra tutte, oltre all'empowerment del paziente/cittadino, il rafforzamento del processo di pianificazione, programmazione ed effettiva erogazione delle vaccinazioni nell'area della Primary Care [35].

Le categorie professionali maggiormente coinvolte nel processo di vaccinazione sono i MMG e i professionisti sanitari operanti all'interno dei servizi di prevenzione, seguiti dai medici internisti e dai geriatri. In particolare, i MMG spesso rappresentano il "canale informativo" dei pazienti e svolgono, pertanto, un ruolo fondamentale nell'indirizzare la domanda di prestazioni e, nel caso delle vaccinazioni nell'adulto e nell'anziano, nel somministrare la vaccinazione stessa. [34]. L'indagine sulla gestione regionale della prevenzione vaccinale, condotta da Gritti et al. [36], ha infatti evidenziato come, essendo stati stipulati accordi con la medicina territoriale nella maggior parte delle Regioni, la somministrazione del vaccino sia stata di fatto affidata ai MMG. La previsione di appropriati percorsi formativi per gli stessi, così come per tutti i professionisti che prendono parte, a vario livello, al processo di vaccinazione, diviene pertanto garanzia di un approccio multidisciplinare e integrato, necessario a rafforzare la sensibilizzazione e l'adesione dei cittadini alla pratica vaccinale e a raggiungere adeguati livelli di copertura [33;37].

I livelli di copertura vaccinale potrebbero essere incrementati anche prevedendo la somministrazione della vaccinazione antipneumococcica contestualmente a quella antinfluenzale. Come sottolineato, infatti, anche da Ruggeri et al [1] la campagna antinfluenzale si presta alla co-somministrazione di altri vaccini, quale l'antipneumococcico e l'antitetano.

TABELLA 1

COMPITI DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE RIGUARDANTI LE VACCINAZIONI

1. identificare tra la popolazione adulta le persone candidate ad essere vaccinate e promuovere attivamente presso di esse la vaccinazione;
2. promuovere il counselling vaccinale nei confronti dei candidati alla vaccinazione;
3. somministrare il vaccino antinfluenzale e, nel corso della medesima campagna, valutare le idonee cosomministrazioni di altri vaccini indicati;
4. sviluppare all'interno del proprio software di gestione dell'anagrafe dei pazienti un sistema di reminder e recall atto ad una facile identificazione e richiamo della popolazione selezionata;
5. sviluppare un'anagrafe vaccinale dei propri assistiti

Modificato da: Rossi A. Vaccini e vaccinazioni per la medicina generale. Quaderni della SIF (2007) vol. 12 – 28

Anche la SItI suggerisce di utilizzare le campagne di vaccinazione antinfluenzale come prime occasioni di immunizzazione anche contro lo pneumococco, sebbene, non essendo quella pneumococcica una vaccinazione da ripetersi annualmente, si sottolinea come possano essere usati tutti i periodi dell'anno per la sua somministrazione [16].

Sarebbe dunque opportuno organizzare piani di formazione sulle strategie vaccinali appositamente rivolti ai principali stakeholders, in modo da poter veicolare in maniera corretta ed efficace le informazioni tra la popolazione interessata. Peraltro, in un'intervista condotta su un campione di 400 soggetti in età ≥ 65 anni [35] solo il 13% degli intervistati ha dichiarato di essere a conoscenza della vaccinazione antipneumococcica e il 49% ha affermato che avrebbe accettato di sottoporsi alla vaccinazione, se questa gli fosse stata consigliata. Particolare interesse desta inoltre il fatto che tali soggetti avrebbero seguito il consiglio di vaccinarsi nell'87% dei casi, se informati dal proprio MMG, e solo nel 7% e nel 6% dei casi, se informati dallo specialista o dal farmacista, rispettivamente. Il campione è stato intervistato anche in merito alla qualità delle informazioni ricevute. Dall'indagine è emerso come fossero notevoli le differenze tra l'informazione ricevuta in merito alla vaccinazione antinfluenzale (l'80% ha dichiarato di ritenersi abbastanza informato) e alla vaccinazione antipneumococcica (solo il 6% ha affermato di reputarsi abbastanza informato). Lo studio ha inoltre evidenziato come tali divergenze dipendessero in parte proprio dalla mancanza di un'adeguata formazione dei medici. Dato questo che, peraltro, era già stato evidenziato in uno studio condotto da Pavia et al. [38] nel 2000, su un campione di 500 MMG calabresi, al fine di valutare la conoscenza e l'impiego dei vaccini antinfluenzale e antipneumococcico negli anziani. Dallo studio è emersa una conoscenza parziale specie in merito ai gruppi di popolazione cui raccomandare la vaccinazione antipneumococcica. In particolare, solo il 17,1% del totale forniva informazioni corrette ai propri pazienti in merito a tale tipologia di vaccinazione.

Un altro studio, condotto da Noe et al. [37], si proponeva di indagare - tramite la somministrazione di un questionario rivolto a MMG, internisti e geriatri - le conoscenze, le modalità di utilizzo e le barriere alla vaccinazione

contro lo pneumococco. Dall'analisi, è emerso che il 96% degli intervistati riteneva il vaccino efficace nel prevenire le patologie associate a *S. pneumoniae* e il 75% lo reputava una priorità clinica. Inoltre, il 24% degli intervistati sosteneva che la dimenticanza da parte degli stessi medici, impegnati soprattutto in problematiche di tipo interventistico, fosse la principale barriera alla vaccinazione dei soggetti anziani.

Un'indagine - condotta nel 2001 su un campione composto da MMG e specialisti - ha evidenziato come l'81% dei primi e il 64% dei secondi raccomandasse fortemente la vaccinazione antipneumococcica negli anziani. I principali fattori influenzanti la scelta dei medici nell'indirizzare l'offerta vaccinale sono risultati, per il 50% degli intervistati, l'efficacia del vaccino e le raccomandazioni da parte dei gruppi di esperti [39].

Infine, da uno studio condotto da Santibanez et al., è emerso come il 95% dei medici reputasse necessaria la vaccinazione antipneumococcica nei soggetti anziani asintomatici. Lo studio ha evidenziato inoltre che tutti i medici intervistati raccomandavano la vaccinazione ai loro pazienti, nonostante ritenessero che l'incremento del tasso di copertura vaccinale dipendesse da una gestione ambulatoriale della vaccinazione stessa e dalla promozione di campagne vaccinali efficienti [40,35].

I dati e le considerazioni sopra riportati confermano il ruolo della formazione quale fondamentale strumento al fine di incrementare il tasso di copertura vaccinale in ambito nazionale e ottimizzare la protezione dei soggetti a maggior rischio di patologie pneumococciche. L'attività formativa dovrebbe essere uniformemente distribuita su tutto il territorio nazionale e i principali temi oggetto della stessa dovrebbero vertere su:

- valutazione epidemiologica delle strategie vaccinali;
- caratteristiche proprie dei vaccini (efficacia, sicurezza, reazioni avverse);
- possibilità di cosomministrazione di più vaccini;
- definizione di protocolli operativi;
- implementazione di strategie rivolte ai gruppi a rischio.

Tali aspetti risultano fondamentali in quanto la conoscenza da parte dei professionisti sanitari dei pro e dei contro associati alle vaccinazioni negli anziani, dei vantaggi e degli eventuali effetti avversi consentirebbe di ridurre

le disomogeneità in termini di segnalazione dei casi di patologie provocate da *S. pneumoniae* e di tasso di copertura presenti tra le diverse Regioni [34;41].

SISTEMI DI SORVEGLIANZA E MONITORAGGIO

La raccolta tempestiva e completa di tutti i dati rilevanti relativi ai tassi di incidenza delle malattie invasive da pneumococco (IPD), all'efficacia e alle politiche di vaccinazione e alla sorveglianza degli eventi avversi richiede la disponibilità di idonei sistemi e flussi informativi dedicati.

In Europa, attualmente, c'è grande eterogeneità nei sistemi di sorveglianza dei singoli Paesi, sia per quanto riguarda le pratiche mediche (soprattutto in riferimento ai metodi microbiologici utilizzati per fare diagnosi) che per quanto riguarda i metodi di sorveglianza, la definizione dei casi di malattia e le risorse allocate per la sorveglianza; tutto questo influenza l'accertamento dei casi e il tipo di informazioni raccolte e rende, pertanto, difficile il confronto dei tassi di incidenza di malattia tra i diversi Paesi [42]. In una survey del 2010, condotta da Hanquet et al. sono stati messi a confronto i sistemi di sorveglianza delle IPD di 30 Paesi europei ed è emerso che i fattori più rilevanti che determinano la non comparabilità dei dati attraverso i diversi Paesi sono:

1. i sistemi nazionali di sorveglianza differiscono in termini di definizione dei casi, fonti dei dati, attività di sierotipizzazione e sistemi di colture ematiche per la conferma diagnostica;
2. solo pochi Paesi calcolano regolarmente il livello di sensibilità della loro sorveglianza;
3. nei due terzi dei Paesi coinvolti nella survey il sistema di sorveglianza è stato recentemente rafforzato, il che rende ulteriormente difficile il confronto tra le diverse realtà e soprattutto l'analisi dei trend temporali;
4. l'introduzione della vaccinazione non è avvenuta nello stesso modo in tutti i Paesi: questo fa sì che vi sia differenza tra i sierotipi circolanti e che, molto probabilmente, i Paesi che hanno introdotto la vaccinazione abbiano un sistema di sorveglianza più sensibile.

In questo scenario di enorme eterogeneità sarebbe, pertanto, auspicabile, un sistema europeo di sorveglianza delle IPD, che possa permettere la descrizione e il confronto dei tassi di incidenza e della distribuzione dei sierotipi attraverso i diversi Paesi [42].

Un esempio di sistema di sorveglianza ben strutturato è il CAPNETZ (Community Acquired Pneumonia competence network) tedesco. Esso nasce nel 2002, finanziato dal Ministero tedesco dell'Istruzione e della Ricerca, dalla necessità di ottenere dati affidabili circa lo spettro e la resistenza degli agenti patogeni, il decorso della malattia, le Linee Guida per il trattamento e le interazioni ospite-patogeno. La missione principale del CAPNETZ è quella di unire le diverse competenze mediche per creare una rete in cui specialisti, professionisti privati, microbiologi, virologi ed epidemiologi possano collaborare. CAPNETZ è strutturato in una rete orizzontale che integra le diverse componenti della ricerca medica e in una rete verticale che sostiene la cooperazione tra i diversi livelli di azione, quindi tra medici generici, ospedali e università. Gli obiettivi a lungo termine, finalizzati al miglioramento della qualità del trattamento dei pazienti con CAP, che questo sistema di sorveglianza si propone di raggiungere sono:

- il miglioramento della diagnosi attraverso l'**integrazione di dati clinici e microbiologici**;
- il miglioramento della terapia attraverso la valutazione delle Linee Guida esistenti;
- l'istituzione di misure per garantire l'aderenza alle Linee Guida;
- la creazione di banche dati per i patogeni isolati;
- l'identificazione dei "nuovi" agenti patogeni;
- la creazione di banche dati centrali per l'antibiotico-resistenza e per i dati clinici;
- l'identificazione precoce dei pazienti ad alto rischio;
- il miglioramento della formazione tecnica e scientifica a tutti i livelli (pazienti, medici, ricercatori di base) [43].

Oltre ai sistemi di sorveglianza delle malattie esiste, inoltre nei diversi Paesi, un flusso informativo relativo ai vaccini che parte dai professionisti sanitari che somministrano i vaccini (i quali si interfacciano, in Italia, con il relativo

Dipartimento di Prevenzione) o dai dipendenti del Dipartimento di Prevenzione stesso.

Il sistema informativo di ogni servizio vaccinale (che è **integrato con quello sulle malattie infettive, informatizzato e collegato con le anagrafi comunali**) prevede:

- il controllo di tutte le fasi dell'attività;
- il controllo periodico della copertura vaccinale;
- il controllo delle segnalazioni delle reazioni avverse potenzialmente attribuibili a vaccino.

Questo sistema permette il calcolo della copertura vaccinale attraverso la disponibilità dei dati sulla popolazione bersaglio, e sullo stato vaccinale, che dipende dal numero di dosi necessarie per indurre immunità.

Come già sottolineato, le azioni per migliorare le coperture vaccinali possono essere:

- azioni volte ad aumentare la richiesta di vaccinazioni da parte della popolazione: in Italia, appartengono a questa categoria tutti i provvedimenti volti a informare ed educare il pubblico, aumentando la consapevolezza dell'importanza degli interventi vaccinali (empowerment del paziente/cittadino);
- azioni rivolte ai professionisti sanitari: si tratta di adeguate azioni di formazione, non solo in merito alla pratica e agli obiettivi dell'immunizzazione nel senso stretto medico-clinico, ma anche agli aspetti organizzativo-gestionali della stessa (ad esempio modulistica di supporto per l'innescio di flussi informativi di monitoraggio e di sorveglianza degli eventi avversi). Tali azioni formative devono essere rivolte a tutti coloro che rivestono ruoli e responsabilità nell'organizzazione delle campagne di vaccinazione, nella somministrazione di vaccini e nella comunicazione con i pazienti [44].

Per quanto riguarda la sorveglianza agli eventi avversi a vaccinazione, in base allo schema del flusso informativo, l'obbligo della segnalazione compete a ciascun sanitario (medico vaccinatore, MMG, medico del Pronto Soccorso, medico ospedaliero) alla cui osservazione giungano pazienti con quadri clinico-anamnestici compatibili con una reazione a vaccino.

Il sistema di sorveglianza degli eventi

avversi ha le seguenti funzioni:

- consentire le cure del singolo caso;
- accertare se un dato evento possa essere attribuibile a un reale rapporto di causa-effetto con la somministrazione di un vaccino oppure a un semplice rapporto temporale;
- aggiornare le informazioni disponibili sulla sicurezza e la reattogenicità dei vaccini, sui rischi/benefici e sulle controindicazioni, nel quadro della post-marketing surveillance;
- modificare eventualmente i criteri di utilizzo dei vaccini;
- fornire alla popolazione un'informazione corretta sulla frequenza e sulla gravità degli effetti indesiderati dovuti alle vaccinazioni.

A inserire nella rete le informazioni relative ai casi avversi deve essere il Responsabile della farmacovigilanza della struttura sanitaria in cui è comparso il caso. Il sistema di notifica e trasmissione favorisce non solo l'operatività a livello locale, regionale e centrale, ma anche l'immediatezza e la rapidità della consultazione della base dati. La tempestività è fondamentale perché permette l'attuazione immediata di provvedimenti cautelativi.

Il sistema prevede infine la produzione di report, per il ritorno periodico dell'informazione ai segnalatori, essendo tale feed-back un elemento essenziale per la loro motivazione alla corretta e tempestiva segnalazione.

Al fine di migliorare l'efficacia del monitoraggio degli eventi avversi a vaccinazione è necessario:

- effettuare interventi di sensibilizzazione di tutti i soggetti tenuti alla segnalazione delle reazioni avverse attraverso:
 - a) la definizione di specifici protocolli operativi, che prevedano la definizione di caso, la valutazione dei criteri temporali, i flussi di notifica, i criteri di analisi e di approfondimento dell'intervento;
 - b) la diffusione periodica dei dati;
- stabilire un'organizzazione in cui tutti i servizi e i flussi informativi siano ben integrati, in modo tale che siano anche assicurati:
 - a) l'accertamento dell'incidenza reale nella popolazione dei vaccinati;
 - b) il follow-up dei casi con reazione avversa grave [44].

CONSENSO INFORMATO ALLA VACCINAZIONE

In medicina, il consenso informato, che può essere sia verbale che scritto, è l'accettazione volontaria, consapevole, specifica ed esplicita da parte di un cittadino ad un qualsiasi trattamento sanitario.

Nessun intervento sanitario può essere effettuato senza il consenso libero e informato della persona interessata; questa deve preventivamente essere informata dello scopo, della natura dell'intervento, delle sue conseguenze e dei suoi rischi [45].

Il soggetto che si intende vaccinare deve poter conoscere prima di sottoporsi alla vaccinazione:

- le caratteristiche dei vaccini impiegati;
- le modalità di somministrazione;
- le caratteristiche epidemiologiche e le possibili/probabili complicanze e sequele della malattia che si vuole prevenire;
- i benefici attesi dalla vaccinazione;
- i rischi connessi con la vaccinazione, sia di carattere generale che specifici per la persona in esame;
- le controindicazioni e gli eventuali effetti collaterali della vaccinazione;
- i rischi connessi con la mancata vaccinazione.

È necessario, inoltre, saper comunicare le informazioni richieste:

- privilegiando la chiarezza e commisurando il dettaglio alla capacità di comprensione ed alle esigenze della persona;
- evitando l'accanimento ed il terrorismo informativo;
- avendo il massimo rispetto per le scelte individuali di ciascuno.

Per i minori o per le persone incapaci di intendere e di volere, titolare del diritto di dare il consenso è l'esercente la potestà genitoriale (genitore o tutore legalmente designato) ovvero il rappresentante legale (tutore o curatore) della persona incapace. Il minore ha, tuttavia, diritto a essere informato e a esprimere la sua opinione, che deve essere tenuta in considerazione in relazione alla sua età e al suo grado di maturità. Altrettanto dicasi per la persona incapace, in relazione al suo grado di infermità e capacità di comprensione.

In ogni caso, il consenso informato dato

dal malato, scritto o verbale che sia, deve essere attuale, deve cioè riguardare una situazione presente e non una futura.

Nessuna norma prescrive che il consenso alla esecuzione delle vaccinazioni sia dato in forma scritta (è invece fortemente raccomandabile in caso di rifiuto di una o più vaccinazioni la sottoscrizione da parte del candidato o del genitore/tutore di una dichiarazione di rifiuto informato. Tale dichiarazione documenta la motivazione del mancato espletamento del compito istituzionale dei servizi vaccinali) [46]. Il consenso scritto alla vaccinazione si renderebbe obbligatoriamente necessario solo nel caso in cui il vaccino fosse un emoderivato, ai sensi dell'art. 12 del Decreto del Ministero della Sanità 25 gennaio 2001 n. 1 "Caratteristiche e modalità per la donazione di sangue e di emocomponenti" [47].

E' necessario, quindi, acquisire il consenso anche solo verbale all'atto vaccinale, assicurandosi della piena comprensione delle informazioni necessarie da parte del candidato alla vaccinazione (o del tutore) e dichiarando la massima disponibilità ad eventuali approfondimenti [46].

EMPOWERMENT DEL CITTADINO

Formazione ed educazione del paziente/cittadino su benefici/rischi della vaccinazione

L'empowerment del cittadino, fruitore dei servizi si inserisce nel quadro più ampio della partecipazione agli eventi che lo riguardano nel rispetto del principio della centralità della persona e del diritto alla salute, che costituisce uno dei cardini dell'ordinamento costituzionale italiano.

Per Funnell et al. (1991), i pazienti sono "empowered" quando hanno la conoscenza, le abilità, le attitudini e la consapevolezza necessaria per influenzare il proprio e l'altrui comportamento per migliorare la propria qualità di vita [48].

Sebbene la letteratura scientifica non lasci dubbi circa l'efficacia e la costo-efficacia dei vaccini [49], spesso il paziente/cittadino non ha la reale percezione di questo.

Un fattore molto rilevante da considerare, che rappresenta purtroppo anche uno dei maggiori ostacoli agli investimenti nel settore vaccini è che, a differenza dei farmaci terapeutici, la cui efficacia è riscontrabile nel

breve-medio periodo, l'impatto benefico della vaccinazione sulla salute della popolazione si riscontra a lungo termine e su ampie coorti di popolazioni [50].

Ad alimentare un sentimento di diffidenza verso le vaccinazioni, contribuiscono sempre più spesso le informazioni, totalmente fuorvianti per l'opinione pubblica, che vengono diffuse in maniera incontrollata tramite i nuovi strumenti di comunicazione (internet), pur non essendo adeguatamente supportate da evidenze scientifiche.

Per contrastare questi sentimenti di diffidenza è necessario intraprendere strategie che prevedano azioni di empowerment, consistenti in programmi di formazione e educazione dei cittadini.

Anche il Piano Nazionale Vaccini 2005-2007 [51] fa esplicito riferimento all'importanza dell'azione di empowerment finalizzata ad aumentare le conoscenze del cittadino in tema di vaccinazione.

Alla luce di quanto sopra esposto, la crescita culturale dei cittadini deve necessariamente passare per la formazione degli operatori sanitari, con istituzione di corsi, seminari ed eventi ad hoc che promuovano il valore delle tecnologie vaccinali.

Il cittadino va necessariamente e adeguatamente informato dei benefici

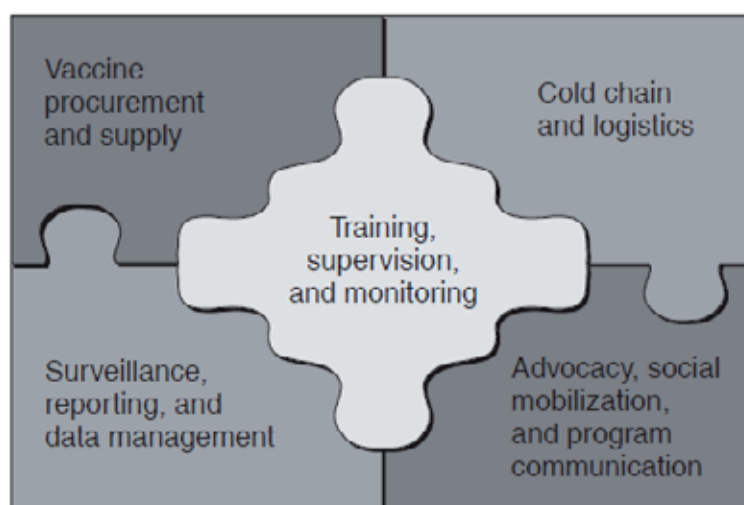
individuali e collettivi garantiti dalla pratica vaccinale per poter sviluppare una cultura della prevenzione e della vaccinazione in particolare. La trasmissione delle informazioni deve avvenire in tutti i momenti che caratterizzano il percorso vaccinale [52]. Nel caso degli adulti, i contatti informativi potranno avvenire tramite i MMG, i servizi vaccinali e le strutture di cura [44].

In aggiunta, da parte del cittadino ci deve essere un atteggiamento attivo e propositivo, per cui lo stesso senta come obbligo morale verso se stesso e l'intera collettività quello di tenersi informato su come preservare e migliorare il proprio stato di salute. Infatti, ci sono esperienze che dimostrano come i cittadini, quando adeguatamente informati e guidati, riescono a svolgere, in forma individuale e/o aggregata, un ruolo attivo. A tal proposito si rammenta il successo della campagna anti-meningococco lanciata nel 2004 dal Movimento Italiano Genitori (MOIGE) [53].

Inoltre va sottolineato come la scelta di abbandonare gradualmente l'obbligatorietà delle vaccinazioni debba essere necessariamente accompagnata dall'istituzione di procedure che bilancino le sue principali due criticità, ossia la mancanza di compliance, che va appunto contrastata con azioni mirate di educazione sanitaria, responsabilizzazione ed empowerment dei cittadini, e la necessità,

FIGURA 3

COMPONENTI DI UN PROGRAMMA DI IMMUNIZZAZIONE



Modificato da: Lora Shimp. *Strengthening Immunization Programs: The Communication Component*. Published by the Basic Support for Institutionalizing Child Survival Project (BASICS II) for the United States Agency for International Development. Arlington, Virginia, May 2004.

per lo Stato, di mantenere il controllo della situazione epidemiologica, in modo da avere informazioni sempre accurate e aggiornate, e da garantire sempre più efficienti servizi di monitoraggio e sorveglianza.

La centralità delle strategie di comunicazione

Un programma di immunizzazione completo dovrebbe essere comprensivo non solo delle strategie di offerta vaccinale, della qualità dei servizi, del capacity building degli operatori sanitari e di un programma di reporting e sorveglianza, ma anche di un preciso piano di comunicazione (Figura 3).

In una realtà italiana che mira alla sensibilizzazione della popolazione per una scelta vaccinale responsabile e consapevole, che potrebbe gradualmente portare all'obbligo dell'abbandono vaccinale, si configura come essenziale l'obiettivo di garantire il mantenimento di livelli di copertura adeguati e, a tale scopo, bisogna prevedere appropriate strategie di comunicazione per garantire una corretta informazione del paziente/cittadino ma anche di tutti gli stakeholder.

Il ruolo della comunicazione appare spesso sottovalutato; infatti i programmi di comunicazione non sono sufficientemente finanziati e strategicamente supportati [54]. Pertanto, la priorità dovrebbe essere quella di avere una specifica, dettagliata, ma soprattutto realistica, strategia di comunicazione da includere in documenti di programmi estesi di immunizzazione, per promuovere efficacemente le politiche vaccinali.

In particolare, tale strategia dovrebbe essere basata sulla ricerca formativa e sull'analisi dei comportamenti dei cittadini, nonché sui successivi risultati della campagna di vaccinazione. La strategia di comunicazione dovrebbe inoltre indicare come, a chi, e con quali mezzi di comunicazione effettuare gli interventi. I risultati di tali azioni dovrebbero poi essere misurati per dimostrare il loro contributo alle campagne vaccinali.

Tale strategia dovrebbe avere quindi:

- obiettivi realistici e ben definiti;
- indicatori per monitorare i progressi;
- una linea temporale per l'attuazione;
- un bilancio illustrativo.

In tale contesto, i media rivestono un ruolo preponderante per la diffusione delle

informazioni e per ingenerare un sentimento positivo del pubblico verso le vaccinazioni. Una strategia di comunicazione efficace non può dunque prescindere da una opportuna conoscenza dei mezzi di comunicazione di massa (televisione, radio, internet, giornali, riviste), al fine di saperne gestire il corretto utilizzo.

E' importante stabilire, inoltre, le azioni da intraprendere, in base all'audience cui ci si rivolge. Il cittadino ha diritto di essere informato - e le istituzioni hanno il dovere di farlo - in modo da essere reso consapevole del proprio diritto alla salute, come sancito anche nell'Articolo 32 della Costituzione Italiana, favorendo così un processo di autoresponsabilizzazione. [55]

CONCLUSIONI

In linea con la crescente importanza data alla prevenzione, nei Paesi sviluppati è oggi sempre più avvertita la necessità di mettere a punto strategie efficaci per un'adeguata profilassi vaccinale della popolazione adulta al pari di quella pediatrica, in considerazione anche delle attuali variazioni dei trend demografici. Tra le vaccinazioni di particolare interesse per la popolazione adulta/anziana, quella antipneumococcica riveste, sicuramente, un ruolo di rilevanza primaria. In relazione al carico di malattia legato alle infezioni da *S.Pneumoniae*, appare pertanto opportuna una riflessione in merito alla necessità di estendere il target della vaccinazione a tutta la popolazione over 50.

L'FDA ha approvato recentemente l'uso del PCV13 per l'immunizzazione attiva per la prevenzione della polmonite e delle malattie invasive anche nei soggetti adulti di età ≥ 50 anni.

In Italia la SItI raccomanda la somministrazione della vaccinazione antipneumococcica ai soggetti di qualsiasi età a rischio di contrarre la malattia per la presenza di patologie o condizioni predisponenti; consiglia inoltre, l'utilizzo, nei soggetti a rischio di età compresa tra 59 mesi e 50 anni, di una dose iniziale di PCV13 seguita a distanza di almeno 2 mesi dalla somministrazione di vaccino polisaccaridico 23-valente, sottolineando l'opportunità di una somministrazione sequenziale dei due diversi tipi di vaccino, per ottenere una migliore risposta immunologica.

Un ruolo chiave nella promozione della salute, attraverso l'attuazione di piani vaccinali

in età non pediatrica è **svolto dal MMG** che, opportunamente formato, dovrebbe:

1. identificare le persone candidate ad essere vaccinate e promuovere attivamente la vaccinazione;
2. promuovere il counselling vaccinale;
3. somministrare il vaccino antinfluenzale e, nel corso della medesima campagna, valutare le idonee cosomministrazioni di altri vaccini indicati;
4. sviluppare un sistema di reminder e recall atto ad una facile identificazione e richiamo della popolazione selezionata;
5. sviluppare un' anagrafe vaccinale dei propri assistiti.

Relativamente ai sistemi di sorveglianza e monitoraggio, in Europa si riscontra attualmente grande eterogeneità, sia per le modalità di accertamento dei casi che per il tipo di informazioni raccolte; sarebbe pertanto auspicabile un sistema europeo di sorveglianza delle IPD, per facilitare il confronto dei tassi di incidenza di malattia tra i diversi Paesi.

Un esempio di sistema di sorveglianza ben strutturato è il CAPNETZ tedesco, che ha creato un sistema organizzato in una rete orizzontale che integra le diverse componenti della ricerca medica e una rete verticale che sostiene la cooperazione tra medici generici, ospedali e università.

Oltre ai sistemi di sorveglianza delle malattie

esiste, inoltre nei diversi Paesi, un flusso informativo relativo ai vaccini che permette il calcolo della copertura vaccinale attraverso la disponibilità dei dati sulla popolazione bersaglio e sullo stato vaccinale.

Per quanto riguarda invece la sorveglianza agli eventi avversi a vaccinazione, l'obbligo della segnalazione compete a ciascun sanitario alla cui osservazione giungano pazienti con quadri clinico-anamnestici compatibili con una reazione a vaccino.

Un altro aspetto da tenere in considerazione nel processo vaccinale è l'acquisizione, anche solo verbale, del consenso informato, che deve essere raccolto assicurandosi della piena comprensione delle informazioni da parte del candidato alla vaccinazione e dichiarando la massima disponibilità ad eventuali approfondimenti.

Al fine inoltre di aumentare l'adesione alla vaccinazione, è necessario intraprendere strategie che prevedano azioni di empowerment, consistenti in programmi di formazione ed educazione del cittadino, che andrebbe adeguatamente informato dei benefici individuali e collettivi garantiti dalla pratica vaccinale per poter sviluppare una cultura della prevenzione. Infatti, un programma di immunizzazione completo dovrebbe essere comprensivo anche di un piano di comunicazione atto a promuovere efficacemente le politiche vaccinali.

Bibliografia

- [1] Ruggeri M, Balocchi E, Bonanni P. La gestione delle vaccinazioni in medicina generale. *Toscana medica* 5/08
- [2] Frasca D, Diaz A, Romero M, Landin AM, Blomberg BB. Age effects on B cells and humoral immunity in humans. *Ageing Res Rev.* 2010 Aug 20. [Epub ahead of print]
- [3] Agarwal S, Busse PJ. Innate and adaptive immunosenescence. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104(3):183-90
- [4] Sammarco S, Ciofi degli Atti ML, Binkin N, D'Argenio P, Bella A; Gruppo di lavoro "Studio Argento". Vaccine coverage survey of the elderly in 11 Italian regions. *Ann Ig* 2004;16(6):701-8
- [5] Capacci G. Invecchiamento o svecchiamento? Una nuova "visione demografica". Disponibile online al sito: http://www.neodemos.it/index.php?file=onews&form_id_notizia=125. (Ultimo accesso: 13/07/2011)
- [6] Tagliabue M. Invecchiamento come risorsa: la strategia del Quarto Pilastro "New Age for All Ages": the Counter-Ageing Society. In *Le politiche sociali in Italia nello scenario europeo*. Prima conferenza annuale ESPAnet Italia 2008. Ancona, 6-8 Novembre 2008. Disponibile online al sito: http://www.espanet-italia.net/conferenza2008/paper_edocs/D/3%20-%20Tagliabue.pdf. (Ultimo accesso: 13/07/2011)
- [7] Rapporto Osservasalute 2009. Popolazione. Struttura demografica della popolazione. Disponibile online al sito: <http://www.osservasalute.it/index.php/rapporto/argomenti/2010/9>. (Ultimo accesso 13/07/2011)
- [8] Jackson LA, Janoff EN. Pneumococcal vaccination of elderly adults: new paradigms for protection. *Clin Infect Dis* 2008; 47(10):1328-1338
- [9] Simberkoff MS, Cross AP, Al-Ibrahim M, et al. Efficacy of pneumococcal vaccine in high-risk patients. Results of

- a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 315(21):1318-1327;
- [10] Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, et al; Vaccine Safety Datalink. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2003;348(18):1747-1755;
- [11] Vila-Córcoles A. Advances in pneumococcal vaccines: what are the advantages for the elderly? *Drugs Aging* 2007;24(10):791 - 800
- [12] Conaty S, Watson L, Dinnes J, Waugh N. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccines in adults: a systematic review of observational studies and comparison with results from randomised controlled trials. *Vaccine* 2004;22(23-24):3214-3224;
- [13] Huss A, Scott P, Stuck AE, Trotter C, Egger M. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180(1):48-58
- [14] Metersky ML, Dransfield MT, Jackson LA. Determining the optimal pneumococcal vaccination strategy for adults: is there a role for the pneumococcal conjugate vaccine? *Chest* 2010; 138(3):486-90
- [15] U.S. Food and Drug Administration. Summary Basis for Regulatory Action - Prevnar 13. 29/12/2011. Disponibile on-line:<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM287412.pdf>
- [16] Calendario Vaccinale per la Vita. A cura dalla Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SIItI), in collaborazione con la Federazione Italiana Medici Pediatri e la Società Italiana Medici di Medicina Generale (FIMMG). Aprile 2012. Disponibile online al sito: <http://www.societaitalianaigiene.org/cms/images/docs/calendariovaccinale/2012/cvplv.pdf> (Ultimo accesso 15.05.2012)
- [17] Clutterbuck EA, Lazarus R, Yu LM, et al. Pneumococcal conjugate and plain polysaccharide vaccines have divergent effects on antigen-specific B cells. *J Infect Dis* 2012;205(9):1408-16
- [18] de Roux A, Schmöle-Thoma B, Siber GR, et al. Comparison of pneumococcal conjugate polysaccharide and free polysaccharide vaccines in elderly adults: conjugate vaccine elicits improved antibacterial immune responses and immunological memory. *Clin Infect Dis* 2008;46(7):1015-1023
- [19] Dransfield MT, Nahm MH, Han MK, et al. Superior immune response to proteinconjugate versus free pneumococcal polysaccharide vaccine in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180(6):499-505
- [20] Goldblatt D, Southern J, Andrews N, et al. The immunogenicity of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine versus 23-valent polysaccharide vaccine in adults aged 50-80 years. *Clin Infect Dis* 2009; 49(9):1318-25
- [21] Overman M. Time for Changes in Pneumococcal Vaccination of Adults? *J Am Osteopath Assoc* 2011;111(10 suppl 6):S19-S22
- [22] Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59(34):1102-6
- [23] IJPH - Year 8, Volume 7, Number 2, Suppl. 1, 2010
- [24] CDC. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997;46(No. RR-8)
- [25] Singleton RJ, Butler JC, Bulkow LR, et al. Invasive pneumococcal disease epidemiology and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in Alaska Native adults. *Vaccine* 2007;25:2288-95
- [26] Hass H, Morris JF, Samson S, Kilbourn JP, Kim PJ. Bacterial flora of the respiratory tract in chronic bronchitis: comparison of transtracheal, fiberoptic, and oropharyngeal sampling methods. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116:41-47; Kraft M. The role of bacterial infections in asthma. *Clin Chest Med* 2000; 21:301-313
- [27] Sethi S, Evans N, Grant BJ, Murphy TF. New Strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002;347:465-471
- [28] Talbot TR, Hartert TV, Mitchel E, Halasa NB, Arbogast PG, Poehling KA et al. Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med* 2005; 352:2082-2090
- [29] Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. *Active Bacterial Core Surveillance Team. N Engl J Med* 2000; 342:681-9
- [30] Breiman RF, Keller DW, Phelan MA, et al. Evaluation of effectiveness of the 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine for HIV-infected patients. *Arch Intern Med* 2000; 160:2633-8
- [31] Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010 Sep 3; 59(34):1102-6
- [32] Rossi A. Vaccini e vaccinazioni per la medicina generale. *Quaderni della SIF* (2007) vol. 12 - 28;
- [33] Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle malattie. CCM. Regione Puglia, Disponibile online al sito: http://www.ccm-network.it/documenti_Ccm/Prp/PUGLIA/Piani_Puglia/Puglia_vaccini.pdf. (Ultimo accesso: 16.07.2011)
- [34] Regione Veneto. Disponibile online al sito: <http://>

- www.regione.veneto.it/NR/rdonlyres/1FC057ED-9B42-4346-946F-715A55931522/0/Scheda_1_1.pdf. (Ultimo accesso: 17.07.2011)
- [35] Baldasseroni A, Franchi S, Dellisanti C. Introduzione universale della vaccinazione contro le patologie causate da *Streptococcus pneumoniae* nei bambini e negli adulti: prove di efficacia. Luglio 2007. Disponibile online al sito: <http://www.epicentro.iss.it/ebp/pdf/strepto.pdf>. (Ultimo accesso: 14.07.2011)
- [36] Gritti S, Padula A, Casadei G. Indagine sulla gestione regionale della prevenzione vaccinale. *Quaderni di farmacoconomia* 2010;12(13-23). Disponibile online al sito: http://quadernidifarmacoconomia.com/pdf/n12_pol_san.pdf. (Ultimo accesso: 16.07.2011)
- [37] Noe CA, Markson IJ. Pneumococcal vaccination: perceptions of primary care physicians. *Prev Med.* 1998; 27(6):767-72
- [38] Pavia M, Foresta MR, Carbone V, Angelillo IF. Influenza and pneumococcal immunization in the elderly: knowledge, attitudes, and practices among general practitioners in Italy. *Public Health* 2003;117(3):202-7
- [39] Nichol KL, Zimmerman R. Generalist and subspecialist physicians' knowledge, attitudes, and practices regarding influenza and pneumococcal vaccinations for elderly and other high-risk patients: a nationwide survey. *Arch Intern Med* 2001; 161(22):2702-8
- [40] Santibanez TA, Zimmerman RK, Nowalk MP, Jewell IK, Bardella IJ. Physician attitudes and beliefs associated with patient pneumococcal polysaccharide vaccination status. *Ann Fam Med* 2004;2(1):41-8
- [41] Epicentro. Le politiche Vaccinali in Emilia Romagna nel triennio 2005-2007. Disponibile online al sito: http://www.epicentro.iss.it/focus/piano_prevenzione/emilia/ER-politiche%20vaccinali%2005-07.pdf. (Ultimo accesso: 17.07.2011)
- [42] Hanquet G, Perrocheau A, Kissling E et al. Surveillance of invasive pneumococcal disease in 30 EU countries: Towards a European system? *Vaccine* 28 (2010) 3920-3928
- [43] Welte T, Marre R, Suttorp N. Competence network "community acquired pneumonia" (CAPNETZ). A first interim report. *Internist (Berl)*. 2004 Apr;45(4):393-401; CAPNETZ - Community Acquired Pneumonia. Disponibile online al sito: <http://www.innovations-report.com/html/profiles/profile-1328.html> (ultimo accesso 15.05.2012)
- [44] Specchia ML, Capizzi S, Malaj A, Valerio L, La Torre G, Ricciardi W. Aspetti organizzativi relativi all'introduzione di Prevenar 13 nel contesto di cura italiano, in *Rapporto di Health Technology Assessment della vaccinazione anti-pneumococcica con Prevenar 13*. *Ital J Public Health* 2010; 7, n. 2 (Suppl. 1):46-60. Disponibile online al sito: <http://www.ijph.it> (Ultimo accesso 13.07.2011)
- [45] LEGGE 28 marzo 2001, n.145 Ratifica ed esecuzione della Convenzione del Consiglio d'Europa per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano riguardo all'applicazione della biologia e della medicina: Convenzione sui diritti dell'uomo e sulla biomedicina, fatta a Oviedo il 4 aprile 1997, nonché del Protocollo addizionale del 12 gennaio 1998, n. 168, sul divieto di clonazione di esseri umani
- [46] Associazione Nazionale Assistenti Sanitari. Regolamento della seduta vaccinale, 2007. Disponibile online al sito: www.Asnas.it. (Ultimo accesso 27 maggio 2011)
- [47] Ministero della Salute. Decreto 3 marzo 2005 "Caratteristiche e modalità per la donazione del sangue e di emocomponenti. Pubblicato in *Gazzetta Ufficiale* n. 85 del 13 Aprile 2005. Disponibile online al sito: <http://gazzette.comune.jesi.an.it/2005/85/3.htm> (Ultimo accesso 25.07.2011)
- [48] Funnell MM, Anderson RM, Arnold MS et al., Empowerment: an Idea whose time has come in Diabetes Education, in *The Diabetes Educator*, 1991; 17: 37-41
- [49] Ehreth J. The value of vaccination: a global perspective. *Vaccine* 2003;21(27 30):4105-17
- [50] Lieu TA, McGuire TG, Hinman AR. Overcoming economic barriers to the optimal use of vaccines. *Health Aff (Millwood)* 2005; 24(3):666-79
- [51] Piano Nazionale Vaccini 2005-2007, pubblicato in *Gazzetta Ufficiale (Suppl. Ordinario del 14 aprile 2005)*. Disponibile online al sito: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_543_allegato.pdf (Ultimo accesso 27 Maggio 2011)
- [52] Siegrist CA, Balinska Peroutkova MA. The public perception of the value of vaccines - the case of Switzerland. *J Public Health* 2008;16:247-252
- [53] MOIGE. Campagna contro la meningite "Meningite. Genitori e pediatri: per le ASL bimbi di serie A e B. Conferenza Stampa, Roma, 10 settembre 2004. Disponibile online al sito: <http://www.genitori.it/cgiin/download/cartella%20stampa%20meningite%20in%20pdf.pdf>. (Ultimo accesso 25.07.2011)
- [54] Shimp L. Strengthening Immunization Programs: The Communication Component. Published by the Basic Support for Institutionalizing Child Survival Project (BASICS II) for the United States Agency for International Development. Arlington, Virginia, May 2004. Disponibile online al sito: <http://www.savic.ac.za/backend/docs/Strengthening%20immunisation%20programmes.pdf>. (Ultimo accesso 25.07.2011)
- [55] Giunta della Provincia Autonoma di Trento, 2004. Linee guida programmatiche di legislatura in materia di politiche per la salute. Disponibile online al sito: http://www.giunta.provincia.tn.it/binary/pat_giunta_09/XIII_legislatura/salute_linee_guida.1246269841.pdf. (Ultimo accesso 25.07.2011)

7. Analisi etica in un processo di HTA del vaccino pneumococcico 13-valente coniugato (Prevenar 13®) per l'impiego nell'adulto

Maria Luisa Di Pietro, Pietro Refolo

INTRODUZIONE

Sin dal loro avvio, verso la fine degli anni '60 [1-2], i programmi di HTA sono stati fondamentalmente funzionali a correggere/contrastare la logica disinvolta con cui le tecnologie sanitarie venivano spesso introdotte nei differenti sistemi sanitari.

Una certa facilità ha sempre, infatti, accompagnato l'impiego di nuove tecnologie, dal momento che – come ha avuto modo di osservare Adriano Pessina – “attraverso strategie diversificate, che si abbeverano alle stesse fonti dello sviluppo industriale, veniamo indotti a pensare all'inevitabilità del cosiddetto progresso, comunque esso venga rappresentato, in termini di condanna o di plauso, di paura o di speranza” [3]. Secondo l'autore, in altri termini, l'a-problematicità nell'accogliere quel che il progresso mette via via a disposizione risiederebbe fondamentalmente in quelle raffigurazioni che lo descrivono come una sorte di evento necessario.

In questo senso, l'HTA ha rappresentato, in via generale, un vero e proprio argine contro la diffusa tendenza a introdurre tecnologie “innovative” in ambito sanitario, il più delle volte, non sulla base di accurati criteri di appropriatezza ma solo perché ritenute portatrici di “progresso”.

Di converso a questa dinamica, gli interventi di immunizzazione preventiva contro le infezioni, ossia i vaccini, rappresentano - al giorno d'oggi - tecnologie sanitarie accompagnate da un diffuso sentimento di “diffidenza” più che di accettazione aproblematica. Pertanto, una loro valutazione in seno a un processo di HTA risulterebbe di segno opposto rispetto all'assessment di

altre tecnologie, rendendosi eventualmente funzionale a “incoraggiare” piuttosto che ridurre – laddove vi fossero ovviamente tutti i requisiti di appropriatezza necessari - l'implementazione di nuove vaccinazione.

Per la verità, l'atteggiamento dell'opinione pubblica nei confronti dei vaccini non è sempre stato uguale nel corso del tempo: infatti, dopo una iniziale opposizione – a riprova basti pensare che nello stesso anno (1798) in cui Edward Jenner pubblicava i risultati relativi all'uso di materiale proveniente da pustole presenti nelle vacche per immunizzare un bambino di 8 anni contro il vaiolo, negli Stati Uniti d'America veniva fondata la “Società degli antivaccinatori”, che interpretava la vaccinazione come una “inappropriata interferenza nel lavoro di Dio” [4] –, si è passati ad un atteggiamento trionfalistico – in epoca positivista –, per poi tornare – in tempi recenti – alla manifestazione di dubbi e perplessità. Un esempio evidente di questi ultimi è rappresentato dalla resistenza verificatasi in molti paesi nei confronti del vaccino pandemico e dal conseguente insuccesso della vaccinazione nelle categorie raccomandate in previsione della pandemia da virus influenzale H1N1.

In via generale, le principali perplessità relative all'uso dei vaccini sono legate al fatto che più di altri farmaci, essi potrebbero procurare effetti indesiderati perduranti nel tempo; a ciò si aggiunge il fatto che vengono somministrati prevalentemente su pazienti sani e che i destinatari sono spesso soggetti minorenni, pertanto incapaci di decidere e quindi di assumersi un eventuale rischio conseguente alla mancata immunizzazione.

La comunità scientifica è, d'altra parte, abbastanza concorde nel riconoscere nei

vaccini uno dei grandi successi della medicina moderna, e la riduzione della morbosità e mortalità conseguente alle vaccinazioni come uno dei grandi traguardi della salute pubblica. Da un punto di vista scientifico, va infatti evidenziato che:

1. le vaccinazioni, comprese quelle raccomandate – sulle quali si è spesso generata una errata convinzione di presunta minore importanza –, offrono la garanzia di un bilancio rischi/benefici positivo. I dati del sistema informativo dell'OMS (http://www.who.int/immunization_monitoring/data/en/index.html), aggiornati ogni trimestre, provano che i rischi connessi al loro impiego sono di molto inferiori a quelli delle complicanze delle corrispondenti malattie naturali. I pericoli per la salute sono, infatti, assai modesti, soprattutto nel caso dei preparati più recenti, che, in vista di un loro largo impiego, vengono sottoposti ad una serie di trial clinici controllati che ne garantiscono sicurezza ed efficacia. Gli stessi dati indicano, inoltre, che il numero di decessi prevenuti dalle vaccinazioni cresce regolarmente, mentre un numero elevato di persone muore proprio perché non vaccinato. Una riprova proviene anche dalle drammatiche conseguenze – segnalate in letteratura – che ne sono derivate per quelle comunità in cui si sia verificata una drastica riduzione del numero di soggetti immunizzati per una determinata patologia. Esempi sono i 72 casi di poliomielite con 2 morti e 59 paralisi in Olanda in una comunità religiosa che rifiutava la vaccinazione [5]; i 200.000 casi di difterite con quasi 6.000 decessi nella ex Unione Sovietica [6]; o ancora, i 2.961 casi di morbillo in una comunità di antivaccinatori olandesi [7].
2. le vaccinazioni, anche quelle più costose e innovative, offrono la garanzia di un bilancio costi/benefici positivo [8]: i costi relativi a queste pratiche devono essere sempre confrontati, infatti, con quelli dell'assistenza sanitaria per la corrispondente malattia naturale, dei trattamenti farmacologici, dell'eventuale ricovero ospedaliero,

nonché delle giornate lavorative e di scuola perse [9, 10].

Pertanto, la situazione odierna pare essere quasi paradossale, dal momento che i successi dei vaccini vanno di pari passo al riemergere di un “sentimento antivaccinale” in ampi strati della popolazione. Probabilmente la ragione al fondo di tale diffidenza risiede nel fatto che i vaccini possono apparire oramai meno necessari di una volta, in ragione della diminuita incidenza, nei paesi industrializzati, delle malattie infettive prevenibili tramite il loro impiego. Di conseguenza, gli eventi avversi successivi alla somministrazione di un vaccino e ad esso in qualche modo attribuiti, appaiono più rilevanti delle malattie stesse da prevenire. In questo senso, si potrebbe dire che i vaccini siano diventati vittime dei loro stessi successi [11].

Delle vaccinazioni va, infine, sottolineato l'elevato valore sociale. Gli interventi di immunizzazione preventiva non sono infatti mai fine a se stessi, in quanto attraverso il ben noto meccanismo dell'*herd immunity* (immunità di branco) – ovvero di quel fenomeno, per il quale i soggetti vaccinati all'interno di una determinata popolazione proteggono indirettamente quelli non vaccinati, impedendo la trasmissione dell'agente infettivo – consentono di perseguire contemporaneamente un duplice obiettivo: la salvaguardia di chi si sottopone alla vaccinazione e la “tutela” della restante popolazione. In questo senso, è condivisibile l'idea del Comitato Nazionale per la Bioetica, secondo cui, nel caso delle vaccinazioni, “l'atto del singolo acquista significanza solo se collocato nel quadro generale di un'azione collettiva” [12]. Detto in modo diverso, le dimensioni problematiche relative all'uso delle vaccinazioni impongono di ragionare secondo una prospettiva di ampio respiro, nella quale il bene di cui si va alla ricerca non è solo quello del singolo, ma anche quello della collettività. Il che se, da una parte, sostanzia ancora di più la tesi del carattere irriducibilmente “relazionale” della medicina, dall'altro, segnala l'inopportunità di rimanere ancorati a una concettualizzazione dell'autodeterminazione del paziente/utente in senso illuminista, come se, cioè, “ciascuno fosse solo al mondo” e non fosse immerso in una maglia di relazioni.

Qualsiasi considerazione sulle questioni etiche relative all'uso di un vaccino non può non tenere conto, anzitutto, del quadro problematico – che qui si è tentato di ricostruire

brevemente – in cui è inserito ogni discorso sul suo eventuale uso e del carattere quasi ideologico che spesso ne accompagna il dibattito. Di seguito la valutazione etica del vaccino pneumococcico 13-valente coniugato (Prevenar 13[®]) per l'impiego nell'adulto.

METODOLOGIA

I processi di elaborazione delle valutazioni etiche nei programmi di HTA possono diversificarsi sia al variare di fattori “contestuali” (per es., il tipo di tecnologia da valutare, lo scopo perseguito attraverso la valutazione, il ruolo dell'agenzia di HTA) sia, e soprattutto, a seconda dell'approccio (teorico-pratico) impiegato, non essendovene, allo stato corrente, uno, per così dire, “universalmente” condiviso [13, 14]. Diversamente, infatti, dagli altri ambiti di valutazione (*domain*), laddove le varie analisi possono essere effettuate con metodi e criteri abbastanza condivisi tra i diversi Paesi o le varie agenzie di HTA, le valutazioni etiche sono sempre in relazione all'approccio delle diverse scuole di pensiero presso cui vengono elaborate [15].

Per la valutazione etica del vaccino Prevenar 13[®], si è fatto riferimento a un approccio che, fondato sul riconoscimento dell'essere e della dignità della persona umana come valori assoluti [14-24], prevede uno schema di analisi suddiviso in tre momenti, quasi a formare i vertici di un ipotetico triangolo:

- il primo punto (vertice A dell'ipotetico triangolo) riguarda l'esposizione del fatto biomedico, ossia la raccolta dei dati (*fase conoscitiva*);
- in seguito, si passa all'approfondimento del significato antropologico-filosofico-valoriale (vertice B) (*fase normativa*), durante il quale si esaminano i valori chiamati in causa. Si tratta, in altri termini, di valutare come l'introduzione e l'impiego della *technology* in questione – in questo caso il vaccino Prevenar 13[®] – si rapporti con il bene integrale della persona [17]. Per la realizzazione di questo tipo di approfondimento viene eseguita una sorta di verifica dell'ottemperanza a una serie di principi “collaudati” della morale tradizionale, ossia: il principio di difesa della vita fisica, il principio

di libertà-responsabilità, il principio di totalità (o principio terapeutico), i principi di socialità e sussidiarietà [18].

- infine, si procede all'elaborazione di un parere etico conclusivo (vertice C) (*giudizio etico*), nel quale far emergere sinteticamente anche le eventuali problematicità di tipo etico di cui i *decision-makers* dovrebbero tener conto, allorché venissero chiamati a valutare l'opportunità di impiegare la tecnologia oggetto di studio.

FASE CONOSCITIVA

Lo pneumococco (*Streptococcus pneumoniae*) è un batterio a forma di punta di lancia, gram-positivo, aerobio facoltativo, presente normalmente in coppie (da qui il vecchio nome di diplococco), isolate o in brevi catene. Esso è in grado di infettare l'apparato respiratorio e all'infezione possono far seguito numerose patologie. Queste ultime sono raggruppabili in due classi:

- malattie delle mucose o non invasive, di gravità variabile e di alta morbilità, le cui forme principali sono: l'otite media acuta, la sinusite acuta, la bronchite acuta, la polmonite di comunità;
- infezioni cosiddette invasive, che rappresentano le più gravi condizioni morbose determinate dallo pneumococco e che sono associate a un'alta mortalità: si tratta della meningite purulenta acuta, della sepsi, dell'endocardite, della polmonite con empiema e dei focolai settici osteoarticolari.

Le fasce di età più colpite sono i soggetti sotto i 5 anni e sopra i 65 e, sebbene i bambini con età inferiore ai due anni di vita siano quelli a maggior rischio e costituiscano il gruppo di popolazione al quale si riferisce la maggior parte del burden della malattia pneumococcica a livello mondiale, l'età avanzata rappresenta il fattore di rischio meglio conosciuto per lo sviluppo di tale malattia. Infatti, all'aumento dell'età corrisponde un aumento lineare del rischio di sviluppare qualsiasi infezione pneumococcica; inoltre, la letalità delle infezioni pneumococciche risulta aumentare del 20% nei pazienti over 65 e del 40% nei pazienti over 85 [25].

Stando ai dati del Sistema Informatizzato di

sorveglianza delle Malattie Invasive (SIMI) (<http://www.simi.iss.it/bancaDati.aspx>) combinati con quelli di popolazione ISTAT

(<http://demo.istat.it/index.html>), in Italia, l'incidenza media delle infezioni pneumococciche invasive è pari a 1,04 casi per 100.000 abitanti, al di sotto dunque della media statunitense di 23 per 100.000, ma anche di quella europea – sebbene questo valore è da considerarsi probabilmente sottostimato, in ragione del minor numero di notifiche e della differenza nel definire e riconoscere come tali le sepsi e le infezioni diverse dalla meningite. Inoltre, il trend dell'incidenza di infezioni pneumococciche invasive, tra il 1994 e il 2009, si mostra in costante aumento in tutte le classi di età, particolarmente in quella sopra i 64 anni.

Per quel che concerne invece le polmoniti acquisite in comunità, delle quali lo pneumococco è tra gli agenti eziologici più frequenti, non esiste in Italia un sistema di sorveglianza, ma dai dati ricavabili da alcuni studi osservazionali [26, 27] è possibile stimare l'incidenza tra l'1,3 e il 2,3 casi ogni 1.000 abitanti, con un trend in notevole ascesa soprattutto tra gli anziani.

Esiste pertanto la necessità di un vaccino efficace per prevenire la malattia pneumococcica. Ciò è tanto vero se si considera anche che, negli ultimi anni, una percentuale considerevole di *Streptococcus pneumoniae* ha sviluppato resistenza alla penicillina, ai macrolidi e a vari altri antibiotici, creando, in questo modo, numerosi potenziali problemi terapeutici, specialmente nel caso delle forme invasive che, per una prognosi favorevole, necessitano di essere trattate tempestivamente con farmaci attivi.

I vaccini pneumococcici, il cui obiettivo è di prevenire sia l'infezione sia, conseguentemente, le malattie che ad essa fanno seguito, sono di due tipi: quelli costituiti da polisaccaridi capsulari (polisaccaridici) e quelli in cui i polisaccaridi capsulari sono coniugati a proteine "carrier" (coniugati).

I vaccini polisaccaridici – i primi ad essere stati introdotti – hanno il vantaggio di contenere un grande numero dei sierotipi dello pneumococco, ma lo svantaggio di non essere in grado di generare una immunità duratura se somministrati in bambini al di sotto dei 2 anni e in pazienti immunodepressi. Ciò li rende più adatti alla prevenzione delle forme invasive nell'adulto e nell'anziano e

meno a quelle nell'età pediatrica. Tra i vaccini polisaccaridici, il più noto è il 23-valente (PPV23), il cui impiego è stato autorizzato nel 1983 e raccomandato nel 1997 per tutti i soggetti o di età superiore a 64 anni o di età compresa tra i 2 e i 64 anni se affetti da malattie croniche ad alto rischio di malattie pneumococciche [28]. Contrastanti – sebbene, ciò sia probabilmente addebitabile per la gran parte alla eterogeneità degli approcci metodologici adoperati – sono, tuttavia, gli studi circa la sua efficacia in età adulta: se, in alcuni [29-31], è emerso che esso sembra conferire una protezione molto bassa o nulla sia nei confronti della polmonite sia delle infezioni invasive e nessun beneficio in termini mortalità, in altri [32-34], esso sembra conferire un certo margine di protezione.

I più recenti vaccini coniugati sono, invece, in grado di ottenere una memoria immune a lungo termine. Il rovescio della medaglia è la difficoltà tecnica della loro messa a punto, in quanto l'inserimento sui *carrier* proteici di un numero di polisaccaridi corrispondenti a tutti i sierotipi presenti nei vaccini polisaccaridici risulta piuttosto difficoltoso. Appartengono a questo gruppo il 7-valente (PCV7), il 10-valente (PCV10) e il 13-valente.

Il PCV7 è divenuto lo standard mondiale nella prevenzione delle patologie da pneumococco in pazienti di età pediatrica. Esso, infatti, è stato inserito come vaccino raccomandato nelle schedule vaccinali della maggior parte dei Paesi industrializzati e, a seguito della sua introduzione, è stata registrata una consistente riduzione nell'incidenza complessiva di malattie invasive da pneumococco [35].

Il PCV10 è stato invece autorizzato dalla European Medicines Agency (EMA) nel 2009 ed è indicato dalle sei settimane ai cinque anni di età.

Infine, il PCV13, oggetto della presente valutazione, che si propone di offrire una maggiore copertura nei confronti di sierotipi di pneumococco emergenti e spesso coinvolti nell'insorgenza di resistenza agli antibiotici. Il PCV13, il cui uso è esclusivamente intramuscolare, si presenta come una formulazione liquida, sterile, di polisaccaridi capsulari pneumococcici dei sierotipi 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F coniugati singolarmente alla proteina difterica CRM₁₉₇; esso contiene, dunque, i 7 polisaccaridi capsulari coniugati alla proteina vettore CRM₁₉₇ che si trovano anche nel PCV7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) più 6 coniugati

aggiuntivi (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A). Per l'età pediatrica, l'indicazione inclusa nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, autorizzato dall'EMA il 24 ottobre 2011 (<http://www.ema.europa.eu>), è: "Immunizzazione attiva per la prevenzione di patologia invasiva, polmonite e otite media acuta, causate da *Streptococcus pneumoniae* in neonati e bambini di età compresa tra 6 settimane e 17 anni; mentre quella per gli adulti è: "immunizzazione attiva per la prevenzione di patologia invasiva, causata da *Streptococcus pneumoniae* in adulti di 50 anni di età ed oltre".

FASE NORMATIVA

Difesa della vita fisica

La vita fisica è il valore fondamentale dell'essere umano, sebbene non ne esprima tutta la ricchezza. Ne deriva l'importanza del suo rispetto al fine di giudicare l'eticità dell'impiego di un qualsiasi trattamento [18]. A sua volta, tale rispetto va inteso non solo nel senso dell'evitare di procurare danni alla persona, ma anche nel senso della promozione della sua salute.

Il programma di sviluppo clinico a supporto dell'uso di PCV13 negli adulti ha incluso dati raccolti da 3.750 adulti di età ≥ 50 anni, che non erano stati vaccinati precedentemente contro la patologia pneumococcica e da 1.900 adulti di età ≥ 68 anni che erano stati precedentemente vaccinati con il PPV23. Esso ha anzitutto evidenziato che il PCV13 ha un profilo di sicurezza favorevole e le reazioni avverse più comunemente riportate sono state reazioni al sito di iniezione, febbre, irritabilità, diminuzione dell'appetito e aumento e/o diminuzione del sonno.

Per valutare il vantaggio immunologico dell'impiego del PCV13 rispetto al PPV23 negli adulti di età pari o superiore a 50 anni è stato utilizzato il test di opsonofagocitosi (OPA), che misura la risposta degli anticorpi funzionali.

Il programma ha messo in evidenza che:

- il PCV13 induce gli anticorpi OPA a livelli paragonabili o superiori a quelli indotti da PPV23 negli adulti *naïve* di 50-59 anni e a livelli generalmente significativamente superiori a quelli indotti da PPV23 negli adulti *naïve* di 60-64 anni;
- in adulti di più di 70 anni, preceden-

temente immunizzati con il PPV23, il PCV13 induce risposte OPA generalmente significativamente superiori a quelle indotte dal PPV23. È emerso inoltre che a un anno di distanza dall'immunizzazione, i livelli di OPA declinano in entrambi i gruppi. Una seconda dose del PCV13, tuttavia, determina un recupero dei livelli di OPA nei soggetti che erano stati inizialmente immunizzati con il PCV13. I soggetti che avevano inizialmente ricevuto il PPV23, invece, presentano una risposta anticorpale OPA dopo somministrazione successiva del PCV13 inferiore rispetto al PCV13 da solo, ma superiore ai livelli raggiunti dalla prima dose del PPV23.

I dati supportano, dunque, la possibilità che il PCV13 determini una risposta anticorpale OPA globale superiore rispetto a quella indotta dal PPV23 sia in adulti mai trattati con vaccino pneumococcico che in adulti precedentemente immunizzati con il PPV23.

Dal programma di sviluppo clinico a supporto dell'uso di PCV13 è emerso inoltre che, qualora si consideri l'impiego sia del PCV13 e sia del PPV23, è certamente preferibile iniziare con il primo e che la somministrazione contemporanea di esso con il vaccino trivalente dell'influenza inattivato (TIV) determina risposte immunitarie a entrambi i vaccini che sono non inferiori alle risposte osservate quando i vaccini sono somministrati separatamente.

Dai dati a disposizione si può concludere che l'impiego del PCV13 negli adulti di età pari o superiore a 50 anni è in grado di aumentare la dimensione della protezione rispetto all'impiego del PPV23, mantenendo, comunque, un profilo di sicurezza positivo e che pertanto esso soddisfa il requisito della difesa della vita fisica dei soggetti a cui viene somministrato.

Libertà e responsabilità

Un secondo presupposto che fonda l'eticità dell'impiego di un determinato trattamento è che esso rappresenti l'esito di una scelta responsabile da parte del soggetto. All'argomento è evidentemente connesso il tema dell'informazione e della rilevazione del consenso, ossia di quell'atto con cui il paziente, dopo aver ricevuto una adeguata informazione

e dopo averla compresa, esprime il proprio assenso a ricevere un determinato trattamento diagnostico o terapeutico.

L'esigenza dell'osservanza del consenso informato agli atti medici è, fra l'altro, inserita nella stessa *Costituzione Italiana* (art. 32 e 13) e nel *Codice Penale* (art. 50, *Consenso dell'avente diritto*) ed espressa anche nel *Codice di Deontologia Medica* (artt. 30-35) [36]. Da un punto di vista etico, la corretta osservanza del consenso informato prevede che esso sia specifico, libero e consapevole. In particolare, il paziente deve conoscere l'oggetto del trattamento sul proprio corpo, i rischi che esso comporta e le eventuali alternative, cui corrisponde l'obbligo del sanitario di informare [12, 37].

Poiché il PCV13 non è inserito tra le vaccinazioni obbligatorie – attualmente al centro di un controverso dibattito giuridico, medico-legale ed etico [12] –, le questioni sul consenso informato ad esso connesse sono riconducibili a quelle generali del consenso informato ai trattamenti sanitari. Pertanto, in riferimento all'impiego del PCV13 vanno applicati tutti i principi generali che regolano la materia del consenso ai trattamenti sanitari.

Due sono, tuttavia, gli elementi di approfondimento che nel caso specifico vale la pena comunque di segnalare:

1. La dimensione di massa che tipicamente accompagna la somministrazione di vaccini non deve indurre i medici ad acquisire il consenso in maniera frettolosa e approssimativa, né a somministrare gli stessi in maniera distratta, senza valutare con estrema attenzione tutte le implicazioni, incluse quelle dipendenti da particolari condizioni fisiche, mentali e anche ambientali che possono determinare risposte differenti da quelle usuali. Pertanto, – anche in ragione dell'età elevata di alcuni dei pazienti a cui potrebbe essere indirizzato l'impiego del PCV13 – è quanto mai opportuno che la sua somministrazione sia sempre preceduta da un colloquio personalizzato, che prenda in esame tutte le variabili legate al contesto clinico del momento.
2. Le odierne politiche sanitarie sulla immunizzazione preventiva sono organizzate, nei Paesi occidentali, fondamentalmente attorno a tre

strategie: 1. l'obbligatorietà di alcuni vaccini e la raccomandazione di altri (Italia; Francia; Grecia; Portogallo); 2. la raccomandazione, accompagnata da una adeguata offerta del servizio e da incentivi e informazione (Regno Unito); 3. l'assenza di sanzioni per la mancata immunizzazione preventiva, ma la contestuale necessità di un certificato di vaccinazione per l'ammissione a scuola dei bambini (USA; Canada; Germania) [38]. Ora, in un'epoca in cui la pratica della medicina risulta essere sempre più scandita dal principio di autonomia e dalle istanze di libertà nella gestione della salute, è stato forse inevitabile che si sia prodotto un intenso dibattito giuridico, medico-legale ed etico [4, 38-41] sulla opportunità di mantenere alcune vaccinazioni obbligatorie, in quei Paesi che ancora le prevedono. Tutto ciò può aver generato, in una certa parte dell'opinione pubblica, l'errata convinzione che solo i vaccini obbligatori sono "importanti", efficaci e sicuri. Pertanto, in sede di acquisizione del consenso, l'esplicitazione dei benefici relativi anche all'impiego di vaccini non obbligatori come il Prevenar 13[®] (sebbene il *Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012-2014* del Ministero della Salute lo abbia recentemente incluso nei Livelli Essenziali di Assistenza, LEA) e della doverosità della loro somministrazione ai fini della promozione della salute sia individuale sia collettiva, potrebbe essere fatta oggetto di eventuale chiarimento da parte dei medici.

Socialità e sussidiarietà

Un ulteriore elemento per valutare l'eticità dell'uso di un determinato trattamento è che esso sia in linea/compatibile con un'allocatione delle risorse sanitarie "equa", ossia realizzata secondo giustizia. La limitatezza dei *budgets*, dei quali gli odierni sistemi sanitari dispongono per far fronte ai crescenti bisogni assistenziali, impone infatti una considerazione sempre maggiore delle dinamiche allocative. In questo senso, l'impiego di un farmaco che, per esempio,

presenti un saldo negativo tra costi e benefici va valutato negativamente da un punto di vista etico, in quanto sottrarrebbe risorse “preziose” al sistema sanitario, risorse che potrebbero invece ricevere una differente destinazione.

Va precisato inoltre che, qui, la giustizia è intesa - stante la molteplicità delle sue possibili declinazioni - nel senso del “riconoscere” ad ogni essere umano ciò che gli spetta “oggettivamente”, ciò che gli è dovuto “per natura”. Più in particolare, essa trova realizzazione nella socialità e nella solidarietà e nella ricerca del bene di tutti attraverso il bene di ciascuno, senza essere subordinata né a un principio di libertà individuale, né di utilità, né di eguaglianza [42-44].

A livello preliminare, vale la pena di mettere in evidenza l'elevato valore sociale che comunque caratterizza l'impiego delle vaccinazioni: esse, infatti, non sono mai fine a se stessa, ma perseguono due scopi pratici inscindibili l'uno dall'altro, rappresentati dalla salvaguardia di chi vi si sottopone e dalla tutela di tutti coloro che circondano il soggetto, i quali sarebbero altrimenti esposti al rischio di contagio [12]. Una simile considerazione può, in linea teorica, essere ovviamente estesa anche all'impiego del PCV13 nell'adulto, che andrebbe a innescare il benefico effetto dell'*herd immunity*.

D'altra parte, va segnalato che l'analisi economica mette in evidenza come la vaccinazione con il PCV13 costituisca, per la popolazione adulta, una strategia costo-efficace rispetto all'alternativa della non-vaccinazione. In particolare, tra gli scenari ipotizzati, il più conveniente, in termini di profilo costo-efficacia, risulta essere quello che prevede la vaccinazione di tutti i soggetti con età uguale o superiore ai

65 anni. Inoltre, il PCV è risultato dominante rispetto a PPV23, in uno scenario che prevedeva la vaccinazione di tutti i soggetti con età pari a 65 anni. Pertanto, l'impiego del Prevenar 13® nell'adulto è in linea con un'equa allocazione delle risorse sanitarie. Ciò su cui occorrerebbe vigilare è, tuttavia, la possibilità di un uguale accesso al vaccino da parte dei soggetti considerati, nel senso che i sistemi sanitari dovrebbero garantire un'equa erogazione del vaccino anche in senso geografico.

FASE VALUTATIVA

Dalla valutazione fin qui svolta emerge che: 1. l'impiego del vaccino PVC13 offre la garanzia di un rapporto favorevole tra rischio e beneficio per l'adulto di età pari o superiore a 50 anni; 2. la problematica del consenso informato relativa alla sua somministrazione non solleva particolari questioni ed a essa vanno, dunque, applicati tutti i principi generali che regolano la materia del consenso informato ai trattamenti; 3. l'implementazione del vaccino nei sistemi sanitari risponde ai criteri di un'equa allocazione delle risorse sanitarie.

Sulla base dei dati a disposizione, il giudizio etico è - quindi - complessivamente positivo. I *decision-makers* dovranno, comunque, porre particolare attenzione ai seguenti aspetti: 1. la necessità di predisporre dei colloqui personalizzati in fase di somministrazione del vaccino, che prendano in esame tutte le variabili legate al contesto clinico del momento; 2. il chiarimento in sede di acquisizione del consenso da parte dei medici della doverosità anche dei vaccini non obbligatori; 3. la verifica di un uguale accesso al vaccino della popolazione.

Bibliografia

- [1] Sacchini D, Refolo P. L'Health Technology Assessment (HTA) e i suoi aspetti etici. *Medicina e Morale* 2007; 1: 1-40.
- [2] ten Have H. Medical Technology Assessment and Ethics. *Ambivalent Relations*. *Hastings Center Report* 1995; 25(5): 13-19.
- [3] Pessina A. *Bioetica. L'uomo sperimentale*. Milano: Bruno Mondadori; 1999: 45.
- [4] Tripodi G. Il rifiuto delle vaccinazioni: mito e realtà nei movimenti antivaccinali. *Gaslini* 2005; 3: 74-87.
- [5] Oostvogel PM, van Mwinjgaarden JK, van der Avoort HGAM et Al. Poliomyelitis outbreak in an unvaccinated community in the Netherlands, 1992-93. *Lancet* 1994; 334:665-670.
- [6] Dittmann S. Resurgence of communicable diseases in Europe. *World Health - The magazine of the World*

- Health Organization 1997 (1): 24-25.
- [7] Centers for Disease Control and Prevention (Cdc). Measles outbreak--Netherlands, April 1999-January 2000. *Mmwr Morb Mortal Wkly Rep.* 2000; 49 (14): 299-303.
- [8] Who, Unicef, World Bank. State of the world's vaccines and immunization. 3rd ed., Geneva: World Health Organization; 2009.
- [9] Szucs TD. Health economic research on vaccinations and immunisation practices--an introductory primer. *Vaccine* 2005; 23 (17-18): 2095-2103.
- [10] Walker DG, Hutubessy R, Beutels P. Who Guide for standardisation of economic evaluations of immunization programmes. *Vaccine* 2010; 28 (11): 2356-2359.
- [11] Rossi A. La comunicazione sui vaccini: possiamo far tesoro delle esperienze negative?. *Rivista della Società Italiana di Medicina Generale* 2010; 4: 56-59.
- [12] Comitato Nazionale per la Bioetica. Le vaccinazioni. Roma: Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria, 1995.
- [13] Lampe K, Mäkelä M, editors. EUnetHTA WP4 - HTA Core Model for Medical and Surgical Interventions - Version 1.0r (31.12.2008). Disponibile al seguente indirizzo: <http://www.Eunetha.net/upload/WP4/Final%20Deliverables/HTA%20Core%20Model%20for%20Medical%20and%20Surgica%20Interventions%201%200r.pdf> [Accesso del 17 aprile 2012].
- [14] Sacchini D, Refolo P, Viridis A. Gli approcci alle valutazioni etiche nei processi di Health Technology Assessment. *Medicina e Morale* 2008, 2: 319-49.
- [15] Saarni SI, Braunack-Mayer A, Hofmann B, et al., Different methods for ethical analysis in health technology assessment: an empirical study. *Int J Technol Assess Health Care* 2011; 27 (4):305-312.
- [16] Sacchini D, Refolo P. L'Health Technology Assessment (HTA) e i suoi aspetti etici. *Medicina e Morale* 2007; 1: 1-40.
- [17] Sacchini D, Spagnolo AG, Minacori R, Carrasco de Paula I. HTA and ethics: the framework of ethical positions and the proposal of a person-centred model. *Italian Journal of Public Health* 2005; 2(2): 304.
- [18] Sgreccia E. Manuale di Bioetica. I. Fondamenti ed etica biomedici. 4th ed. Milano: Vita e Pensiero, 2007.
- [19] Sacchini D, Refolo P, Viridis A, Pennacchini M, Marchetti M, Oradei M, Cicchetti A, Carrasco De Paula I. The "triangular model" applied to drug eluting stents (DES), Proceedings of the HTAi's 5th Annual Meeting on HTA in context; 2008 July 6-9; Montréal. Montréal: HTAi, 2008: 162.
- [20] Sacchini D, Refolo P, Viridis A, Pennacchini M, Marchetti M, Oradei M, Cicchetti A, Carrasco de Paula I. Il personalismo ontologicamente fondato come approccio per le analisi etiche nei processi di HTA. *Ig Sanità Pubbl* 2008; 5 (Suppl): 210.
- [21] Sacchini D, Analisi etica nell'HTA riferita al lapatinib. *Italian Journal of Public Health* 2009; 6(1), Suppl 1: 68-76.
- [22] Sacchini D, Refolo P, Viridis A, Casini M, Traisci E, Daloiso V, Pennacchini M, Carrasco de Paula I. Electronic Medical Diary (EMD): ethical analysis in a HTA process. In: D'Atri A, Saccà D, editors. *Information Systems: People, Organizations, Institutions, and Technologies*. Physica Verlag: Springer, 2009.
- [23] Sacchini D, Viridis A, Refolo P, Pennacchini M, Carrasco de Paula I. Health Technology Assessment (HTA): ethical aspects. *Med Health Care Philos* 2008, in press.
- [24] Carrasco de Paula I. Il concetto di persona e la sua rilevanza assiologica: i principi della bioetica personalista. *Medicina e Morale* 2004; 2: 265-278.
- [25] Woodhead MA. Pneumonia in the elderly. *J Antimicrob Chemother* 1994 34 (suppl. A): 85-92.
- [26] Grassi V, Romanelli G. Polmoniti: stato dell'arte e prospettive. *Recenti Prog Med* 2006; 97 (12): 697-703.
- [27] Migliorati PL, Broccoli E, Bracci LS, et Al. A survey on hospitalised community-acquired pneumonia in Italy. *Monaldi Arch Chest Dis* 2006; 65 (2): 82-88.
- [28] Center for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997; 46 (No. RR-8): 1-24.
- [29] Huss A, Scott P, Stuck AE, Trotter C, Egger M. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180(1):48-58.
- [30] Moberley SA, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD000422.
- [31] Melegaro A, Edmunds WJ. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Part I. Efficacy of PPV in the elderly: a comparison of meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2004; 19 (4): 353-363.
- [32] Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Guzmán JA, et Al. Effectiveness of the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine against invasive pneumococcal disease in people 60 years or older. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 73.
- [33] Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Hospital I, et Al. Protective effects of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the elderly population: the EVAN-65 study. *Clin Infect Dis* 2006; 43 (7):860-868.
- [34] Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Llor C, Hospital I, Rodríguez T, Gómez A. Protective effect of pneumococcal vaccine against death by pneumonia in

- elderly subjects. *Eur Respir J* 2005; 26 (6): 1086-1091.
- [35] Whitney CG, FarleyMM, Hadler J, et Al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003; 348 (18): 1737-1746.
- [36] Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri (FNOM-CeO). Codice di Deontologia Medica (16.12.2006). Disponibile al seguente indirizzo: <http://www2.fnomceo.it/PortaleFnomceo/showVoceMenu.2punt OT?id=5> [Accesso del 17 aprile 2012].
- [37] Comitato Nazionale per la Bioetica. Informazione e consenso all'atto medico. Roma: Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria; 1992.
- [38] Panarese F, D'oro E, Ricci P. Vaccinazioni e vaccini. Obblighi, benefici sociali e aspetti medico legali. *Difesa sociale* 2004; LXXXIII (2): 79-98.
- [39] Dawson A, Verweij M. Ethics, prevention and public health. Oxford: Clarendon Press; 2007.
- [40] Isaacs D, Kilham H, Leask J et Al. Ethical issues in immunisation. *Vaccine* 2009; 27: 615-618
- [41] Salmon DA, Teret SP, Macintyre CR. Compulsory vaccination and conscientious or philosophical exemptions: past, present, and future. *Lancet*. 2006; 367 (9508): 436-442.
- [42] Palazzani L. Teorie della giustizia e allocazione delle risorse sanitarie. *Medicina e Morale* 1996; 5: 901-921.
- [43] Palazzani L. Per una giusta distribuzione delle risorse secondo la bioetica personalista. *Medicina e Morale* 1999; 3: 485-496
- [44] Spagnolo AG, Sacchini D, Pessina A, Lenoci M. Etica e giustizia in sanità. Questioni generali, aspetti metodologici e organizzativi. Milano: McGraw-Hill, 2004



8. Elementi chiave per il decisore

Chiara de Waure, Flavia Kheiraoui, Maria Luisa Di Pietro

- *S. pneumoniae* è responsabile di infezioni sistemiche e a carico dell'apparato respiratorio. Se ne conoscono numerosi sierotipi di cui, tuttavia, soltanto un ristretto numero si rende responsabile di infezione. In Italia, i sierotipi più comunemente isolati in presenza di patologia sono l'1, il 19A, il 3, il 7F, il 14 e il 4.
- Il rischio di infezione aumenta con l'età, in particolare al di sopra dei 64 anni, e in presenza di patologie concomitanti. Le medesime condizioni determinano anche un aumento del rischio di decesso.
- Il tasso d'incidenza delle malattie invasive da pneumococco (IPD) ha un andamento a due picchi con interessamento dell'età infantile e dell'età adulta-avanzata, mentre le polmoniti, acquisite in comunità (CAP) colpiscono prevalentemente la popolazione anziana. Si stima che la batteriemia e le meningiti da *S. pneumoniae* colpiscano rispettivamente 15-19 e 1-2 adulti su 100.000 ogni anno, mentre l'incidenza della CAP di origine pneumococcica è di 100 soggetti su 100.000 adulti.
- In Italia, dai dati del Sistema di Sorveglianza Speciale per le Malattie Batteriche Invasive, l'incidenza media delle IPD risulta di 1,04 casi per 100.000 abitanti; dagli studi epidemiologici risulta inoltre che l'incidenza delle CAP sia pari a 1,3-2,3 casi su 1.000 abitanti all'anno con il 5-55% dei casi sostenuto da *S. pneumoniae*. Sia i dati di notifica che quelli di ospedalizzazione mettono in evidenza un trend in crescita delle IPD soprattutto negli individui con più di 64 anni.
- Secondo le linee guida statunitensi viene suggerito l'utilizzo di un macrolide o della doxiciclina nel trattamento ambulatoriale delle CAP, mentre quelle europee considerano l'amoxicillina come prima scelta. Per le infezioni sistemiche, invece, si raccomanda, come terapia standard, la penicillina G o l'amoxicillina, una cefalosporina di terza generazione o quest'ultima associata a vancomicina.
- Un problema rilevante risulta quello dell'antibiotico-resistenza: in Italia la resistenza alla penicillina e all'eritromicina risulta rispettivamente pari al 16,1% e al 40,4%. L'impatto dell'antibiotico-resistenza sull'outcome di salute non trova tuttavia riscontri concordi in letteratura. Da tenere in considerazione è tuttavia il risultato di una metanalisi del 2006 in cui i pazienti con infezione da *S. pneumoniae* non suscettibile alla penicillina hanno mostrato un rischio di decesso del 29% superiore rispetto ai pazienti con infezioni da patogeni suscettibili. Tale problema rende la prevenzione delle infezioni sostenute *S. pneumoniae* una priorità di Sanità Pubblica; in quest'ottica i nuovi vaccini sono uno strumento importante.
- Contro lo pneumococco esistono 2 tipologie di vaccini, i coniugati (PCV) e i polisaccaridici (PPV). Di questi ultimi, il 23-valente (PPV23) è indicato nei soggetti adulti a rischio e negli ultrasessantacinquenni, mentre il PCV13, già diffuso nell'età pediatrica, è stato nel 2011 esteso per l'uso negli adulti di età uguale o superiore ai 50 anni.
- Dalle metanalisi pubblicate, risulta che PPV23 conferisce una protezione molto bassa o nulla sia nei confronti della polmonite che delle IPD e nessun beneficio in termini di abbattimento

della mortalità. Si ritiene che l'efficacia limitata del PPV23 sia legata al fatto che la protezione conferita da questo vaccino è di breve durata. Contrariamente, il PCV13 è in grado di offrire un'immunità duratura nel tempo.

- Con riferimento ai costi della gestione ambulatoriale delle CAP, sulla base degli studi epidemiologici e con l'impiego delle tariffe quali proxy, è stato stimato un costo totale pari a oltre €3.700.000, per un costo medio annuo per paziente di €182. I costi di ospedalizzazione sono stati invece calcolati con la consultazione delle schede di dimissione ospedaliere: nei soggetti d'età ≥ 50 anni affetti da CAP e IPD imputabili a *S. pneumoniae* sono risultati pari a oltre €9.000.000, con un costo medio per paziente di €3.479. Questo dato è tuttavia notevolmente sottostimato perché basato solo sui casi di malattia certamente imputabili a *S. pneumoniae*; considerando tuttavia un terzo dei casi di polmoniti e broncopolmoniti da agente non specificato imputabile allo pneumococco, i costi totali delle ospedalizzazioni in Italia sarebbero superiori a €56.500.000.
- L'analisi di costo-efficacia ha tenuto in considerazione le tariffe DRG e i costi delle prestazioni sanitarie attribuibili alla polmonite nei 30 giorni successivi al ricovero ospedaliero rilevati nella Regione Lombardia. Quest'ultima stima è stata considerata utile anche per la valorizzazione della gestione ambulatoriale delle CAP. L'analisi suggerisce che la vaccinazione "universale" della popolazione anziana (≥ 65 anni), indipendentemente dal livello di rischio, rappresenta l'alternativa più costo-efficace rispetto alla scelta di non vaccinare, in quanto minimizza il valore degli ICER per tutti gli indicatori analizzati (IPD evitate, malattie pneumococciche evitate, decessi attribuibili evitati).
- Tuttavia appare chiaro che una vaccinazione "universale" non può, a oggi, rappresentare una strategia realistica, perché comporterebbe

un investimento immediato di €560 milioni. Sarebbe quindi ragionevole preferire interventi più circoscritti; tra questi la vaccinazione di una, due o più coorti di età sembrerebbero le strategie più raccomandabili, perché in grado di conciliare sostenibilità economica e adeguatezza del profilo farmaco-economico. Anche la strategia di vaccinazione dei soggetti a rischio mostra risultati favorevoli sebbene non equiparabili a quelli prima descritti;

- L'analisi economica non è stata condotta versus PPV23 in virtù dell'impiego modesto di tale vaccino. Tuttavia, si stima che i risultati possano addirittura essere più favorevoli in caso di scelta di tale competitor. In definitiva, indipendentemente dall'alternativa considerata, l'impiego di PCV13 può essere considerato economicamente sostenibile dalla prospettiva del SSN.
- In linea con la crescente importanza data alla prevenzione, nei Paesi sviluppati è oggi sempre più avvertita la necessità di mettere a punto strategie efficaci per un'adeguata profilassi vaccinale della popolazione adulta al pari di quella pediatrica, in considerazione anche delle attuali variazioni dei trend demografici. Tra le vaccinazioni di particolare interesse per la popolazione adulta/anziana, quella antipneumococcica riveste, sicuramente, un ruolo di rilevanza primaria. In relazione al carico di malattia legato alle infezioni da *S. pneumoniae*, appare pertanto opportuna una riflessione in merito alla necessità di estendere il target della vaccinazione.
- In Italia, la Società Italiana di Igiene (SItI) raccomanda la somministrazione della vaccinazione antipneumococcica ai soggetti di qualsiasi età a rischio di contrarre la malattia per la presenza di patologie o condizioni predisponenti; consiglia, inoltre, l'utilizzo nei soggetti a rischio di età compresa tra 59 mesi e 50 anni di una dose iniziale di PCV13 seguita a distanza di almeno due mesi dalla somministrazione del PPV23, sottolineando l'opportunità di una somministrazione sequenziale nelle

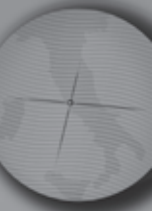
situazioni in cui si ritenga necessario estendere la copertura sierotipica.

- Un ruolo chiave nell'attuazione di piani vaccinali in età non pediatrica è svolto dal Medico di Medicina Generale che, opportunamente sensibilizzato, dovrebbe identificare le persone candidate ad essere vaccinate, promuovere attivamente la vaccinazione e tenere un'anagrafe vaccinale dei propri assistiti.
- Relativamente ai sistemi di sorveglianza e monitoraggio, sarebbe auspicabile un sistema europeo standardizzato di sorveglianza delle malattie pneumococciche, per facilitare il confronto dei tassi di incidenza nei diversi Paesi, poiché in Europa si riscontra attualmente grande eterogeneità, sia per le modalità di accertamento dei casi che per il tipo di informazioni raccolte.
- Un altro aspetto da tenere in considerazione nel processo vaccinale è la messa a punto di azioni di empowerment dei cittadini: infatti,

un programma di immunizzazione completo dovrebbe essere comprensivo anche di un piano di comunicazione atto a promuovere efficacemente le politiche vaccinali.

- Da un punto di vista etico, si ritiene di poter esprimere un giudizio complessivamente positivo, a patto che si ponga attenzione ai processi di comunicazione con il paziente, al recepimento del consenso informato e alla garanzia di equità di accesso.
- Il PCV13 è già stato dimostrato efficace, costo-efficace e sostenibile per la prevenzione delle malattie da *S. pneumoniae* nella popolazione pediatrica, in accordo alla nostra precedente valutazione di HTA. Alla luce della nuova analisi qui presentata, si conferma tale profilo anche nella popolazione adulta. Tale risultato è a maggior ragione positivo se si considera la posizione dei professionisti sanitari in merito all'importanza di declinare un calendario vaccinale per l'intera durata della vita.





QIIPH - 2013, VOLUME 2, NUMBER 4

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH