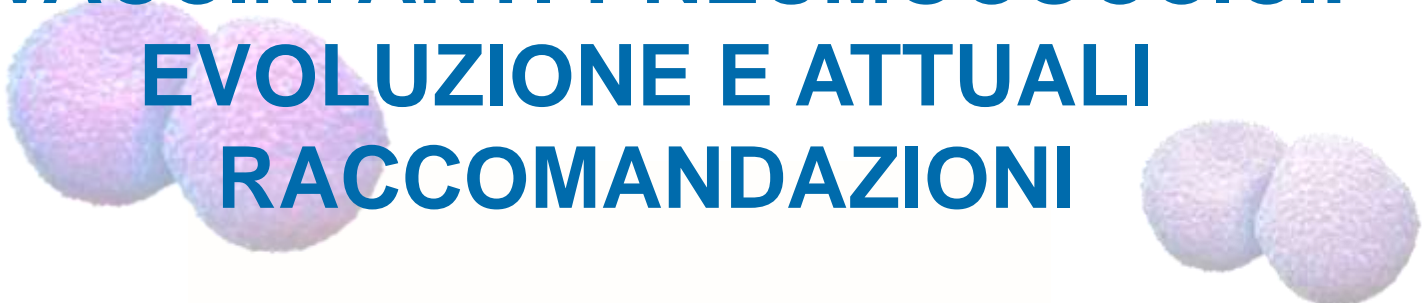


***È solo influenza?  
Epidemiologia dei patogeni respiratori  
e nuovi strumenti di prevenzione.***

# I VACCINI ANTI-PNEUMOCOCCICI: EVOLUZIONE E ATTUALI RACCOMANDAZIONI

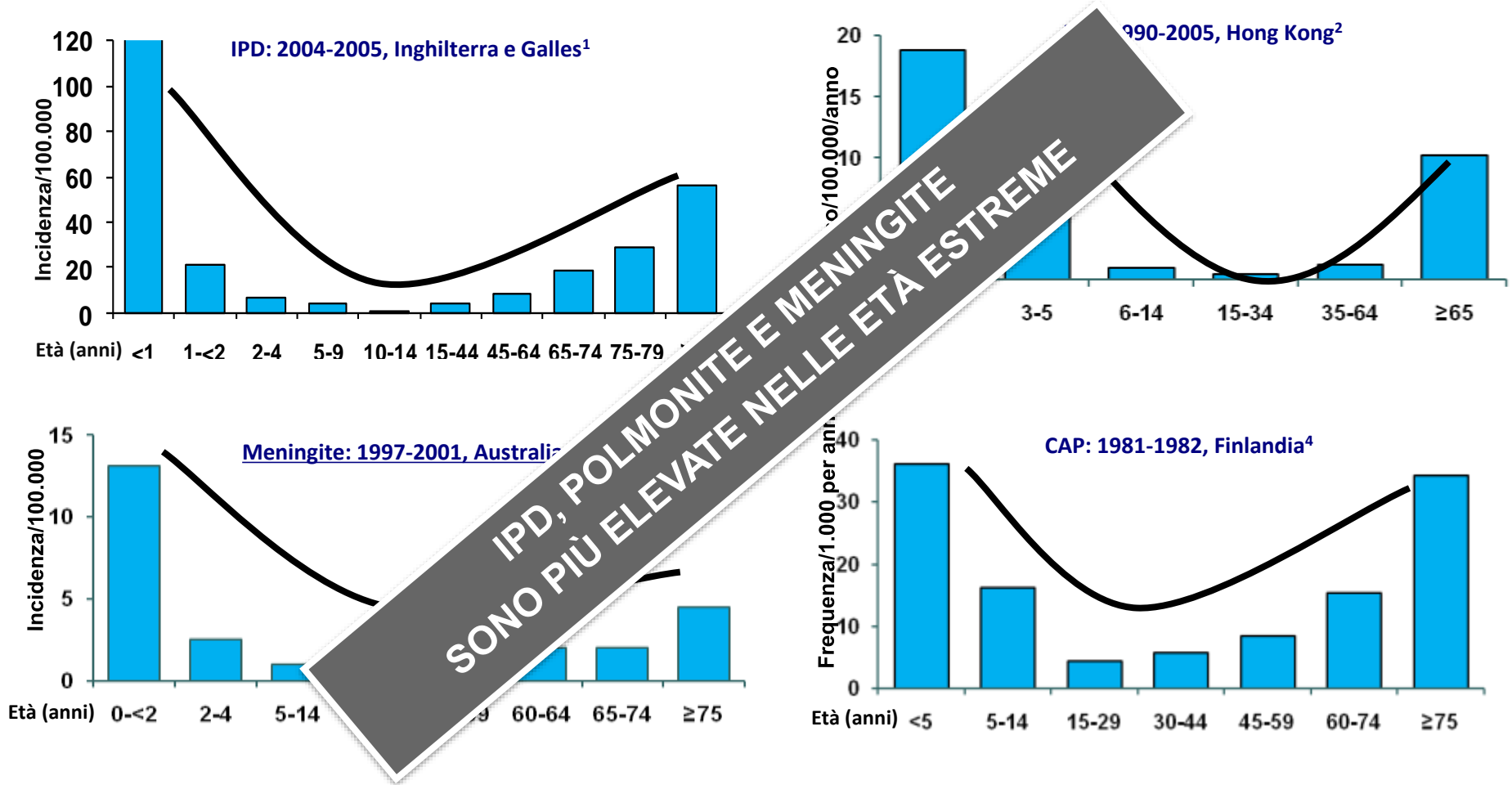


**Laura Sticchi**



**DiSSal – Università' degli Studi di Genova  
Policlinico San Martino -IST**

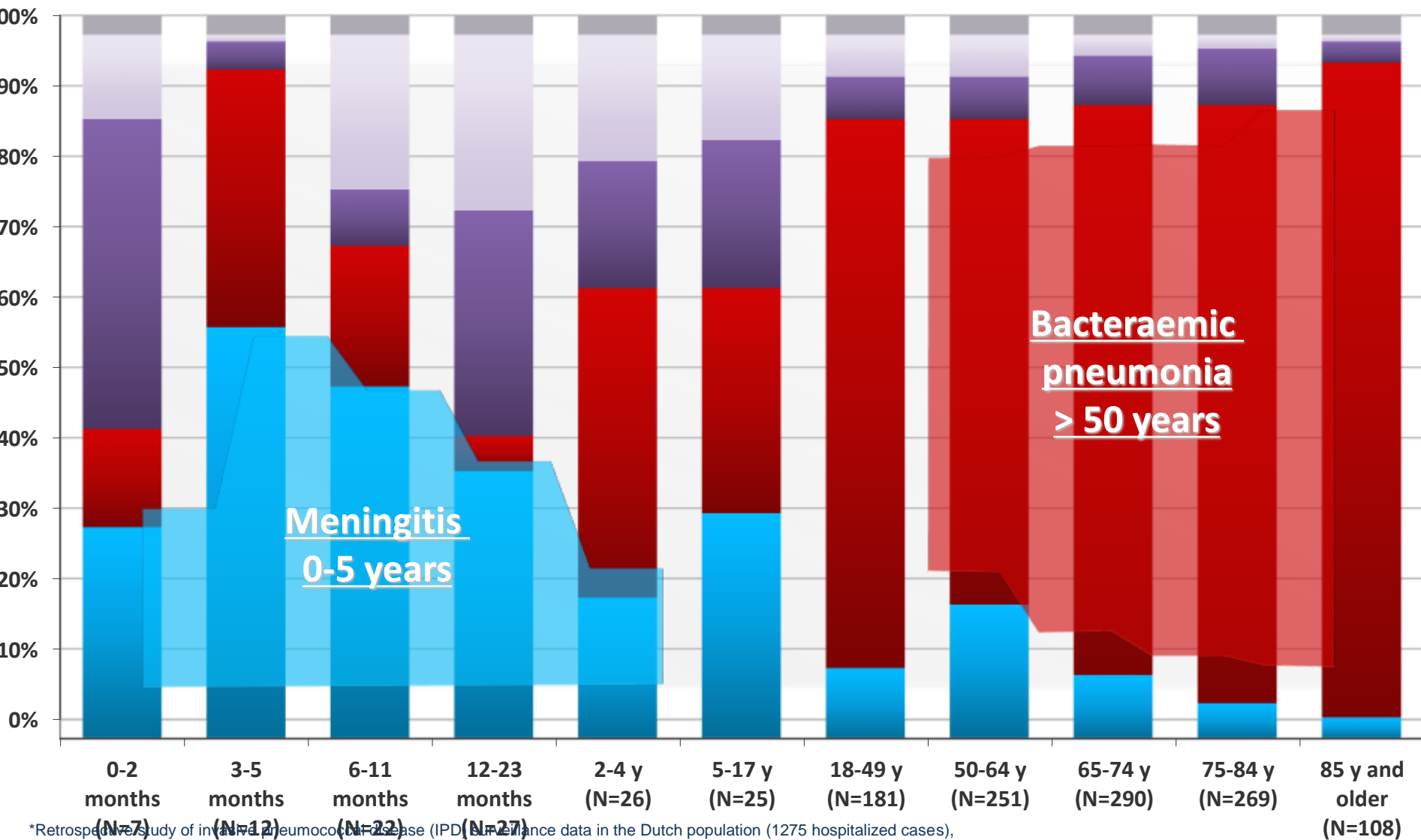
# MALATTIE INVASIVE PNEUMOCOCCICHE (IPD) E POLMONITI ACQUISITE IN COMUNITÀ (CAP) PER FASCIA DI ETÀ



1. Health Protection Agency. [http://www.hpa.org.uk/webw/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb\\_C/1195733823380?p=1203409671876](http://www.hpa.org.uk/webw/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1195733823380?p=1203409671876). Accessed January 21, 2010.  
2. Ho PL, et al. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:454-455.

3. McIntyre P, et al. *NSW Public Health Bulletin*. 2003;14:85-89.  
4. Jokinen C, et al. *Am J Epidemiol*. 1993;137:977-988.

# MANIFESTAZIONI CLINICHE DI MALATTIA INVASIVA PNEUMOCOCCICA (IPD<sup>1</sup>)



\*Retrospective study of invasive pneumococcal disease (IPD) surveillance data in the Dutch population (1275 hospitalized cases), June 2004–June 2006 prior to the implementation of PCV-7

1. Adapted from Jansen AGSC *et al.* Vaccine. 2009;27(17):2394-401.

# AGENDA

---



**L'Esperienza  
Pediatria**



**La vaccinazione  
nell'adulto e  
nell'anziano**



**Attuali  
raccomandazioni**

# IL VACCINO CONIUGATO PCV7: EVIDENZE

---

## Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire

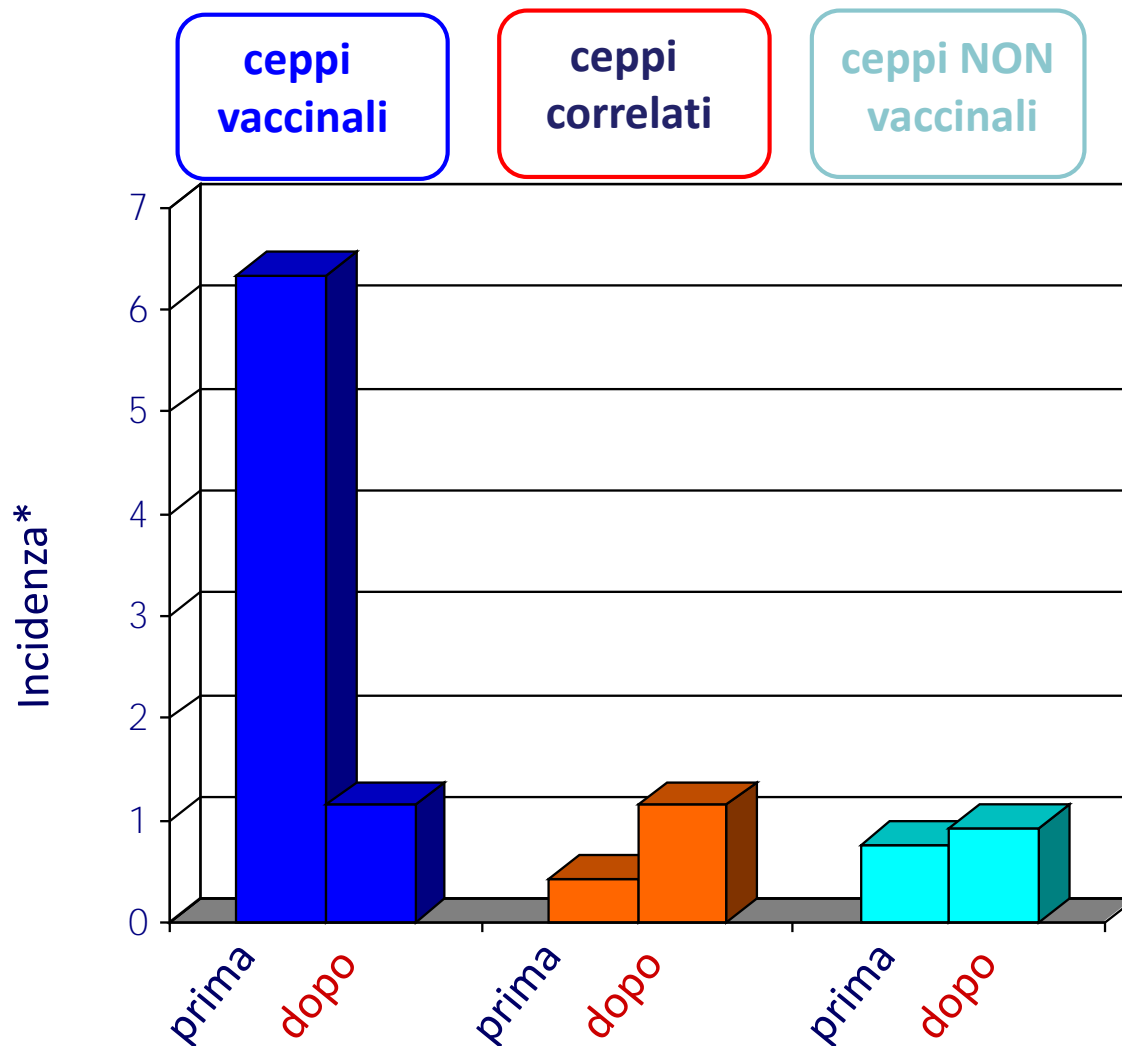
23 MARCH 2007, 82nd YEAR / 23 MARS 2007, 82<sup>e</sup> ANNÉE  
No. 12, 2007, 82, 93-104  
<http://www.who.int/wer>



La vaccinazione anti-pneumococcica del bambino si è dimostrata efficace:

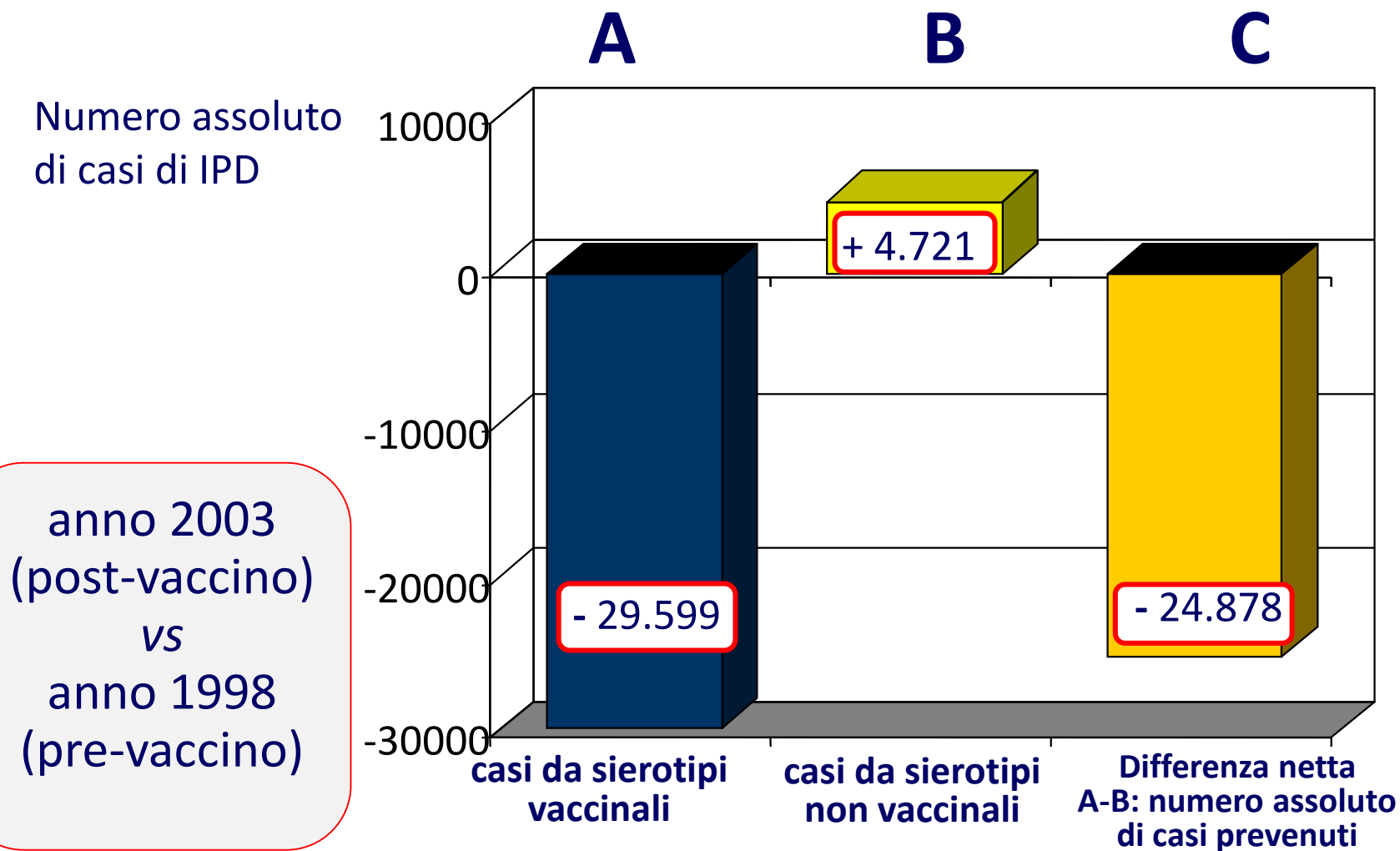
- **nella prevenzione di malattie invasive pneumococciche (>90%)**
- **nella prevenzione delle polmoniti indipendentemente da eziologia (30-35%)**
- **nelle otiti (da qualunque causa) l'efficacia è risultata 6-26% in diversi studi**

# Incidenza di ceppi causa di batteriemia prima e dopo l'introduzione del PCV7

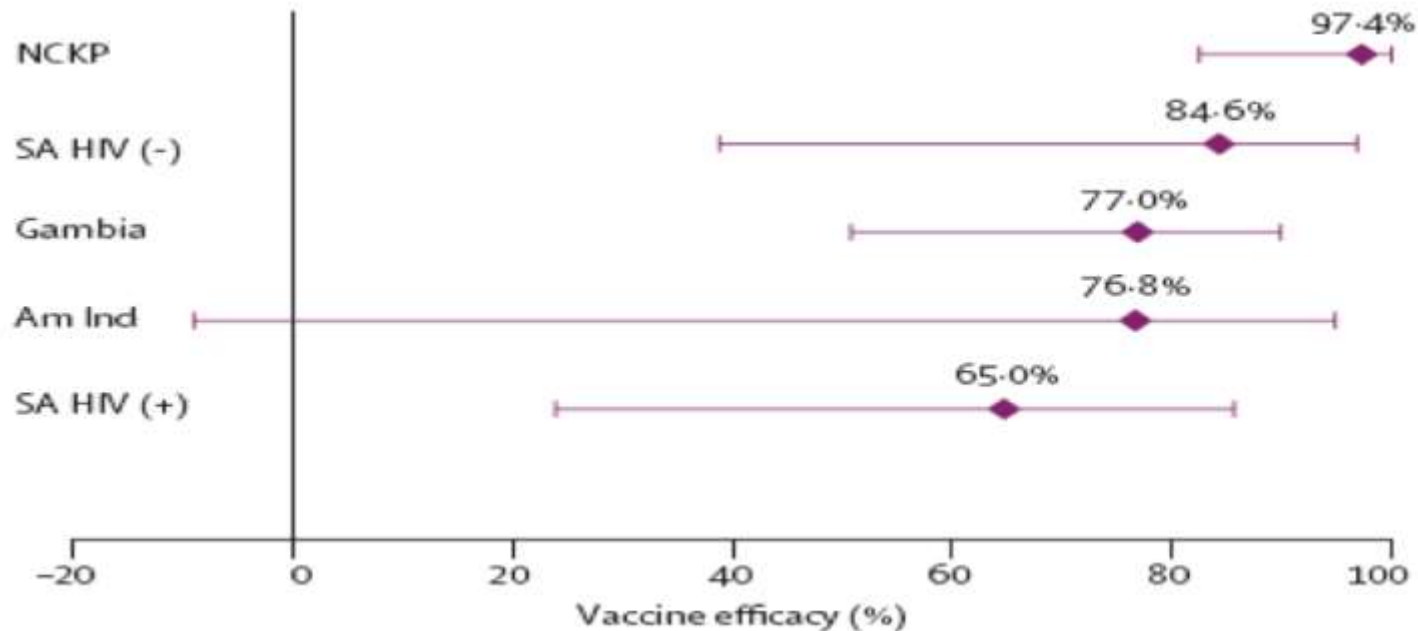


\*calcolato su 10.000 visite al PS ospedaliero

# Effetto della vaccinazione per pneumococco sul numero assoluto dei casi di IPD in USA



# Efficacy of PCVs against VT-IPD: results from randomised clinical trials in children



*“Efficacy was high in all trials, despite assessment in various geographical and epidemiological settings...”*



## Indirect effects associated with widespread vaccination of infants with heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7; Prevnar)

Daniel J Isaacman<sup>a,\*</sup>, Mark A Fletcher<sup>b</sup>, Bernard Fritzell<sup>b</sup>,  
Vincent Ciuryla<sup>c</sup>, Jennifer Schranz<sup>a</sup>

The indirect effect of PCV7 is presumably a consequence of decreased transmission of vaccine serotypes, which are generally carried in the nasopharynx of infants and young children. The observation that decreases in IPD incidence in selected adult age groups have been confined largely to the PCV7 serotypes, and that no decreases in IPD incidence have been seen by either the CDC or CASPER surveillance programs for the sixteen PPV23 serotypes not covered by PCV7, lends further support for this mechanism.

L'effetto di *herd-protection* deriva probabilmente dalla scomparsa dello stato di portatore nei bambini dopo vaccinazione con PCV7

## Liguria, lab for Europe

### A Pilot-Project, on a Regional Basis, on behalf of the Ministry of Health: Introduction of the 7-PCV into the Routine Children Immunization Schedule in Liguria - Italy (2003)



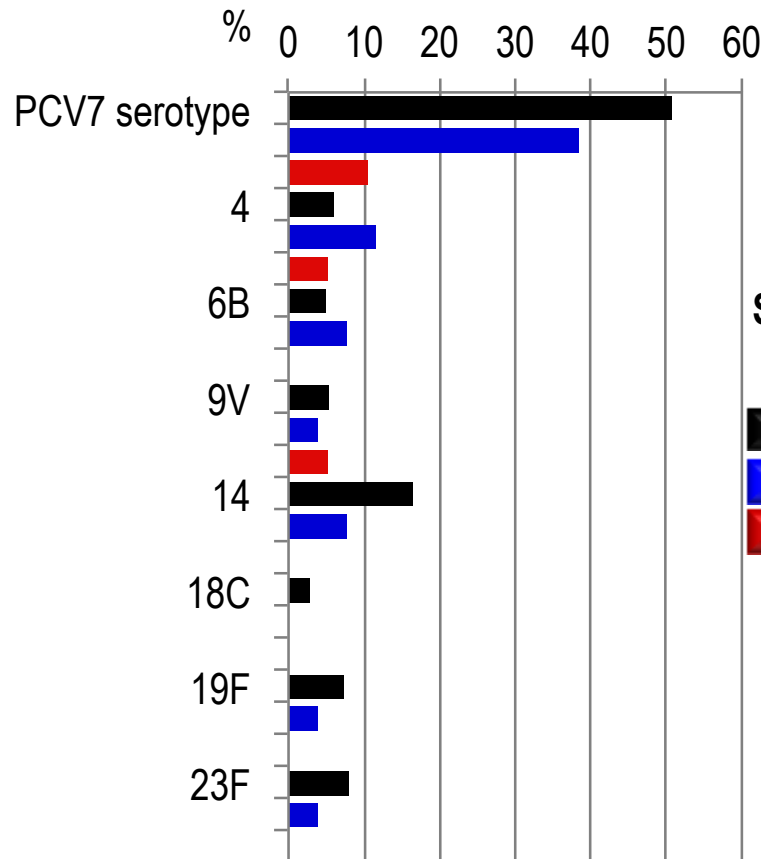
#### ➤ Surveillance system implementation

Human Vaccines 7: Supplement, 211-216; January/February 2011;

#### Epidemiological changes after PCV7 implementation in Italy

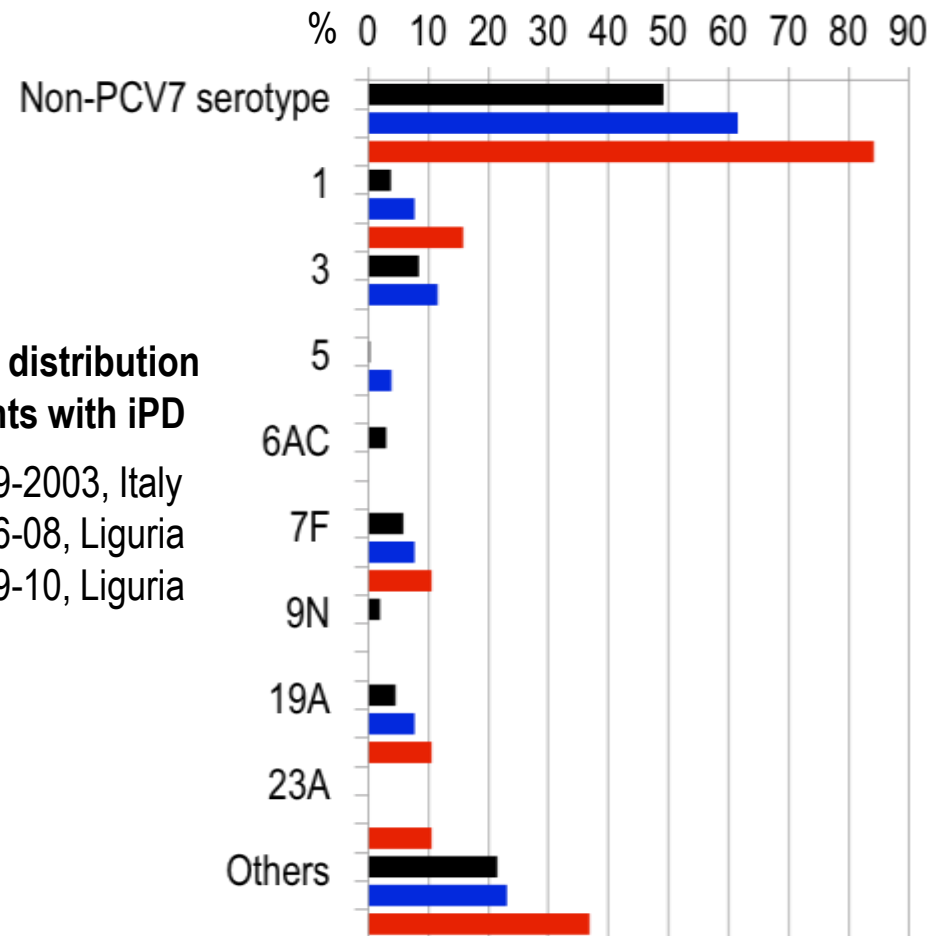
Perspective for new vaccines

Filippo Arsakli,<sup>1,\*</sup> Daniela de Fiorentis,<sup>1</sup> Paola Canepa,<sup>1</sup> Roberto Bandettini,<sup>1</sup> Maria Cristina Diana,<sup>1</sup> Mariano Martini,<sup>1</sup> Paolo Durando<sup>1,2</sup> and Giancarlo Icardi<sup>1,2</sup>



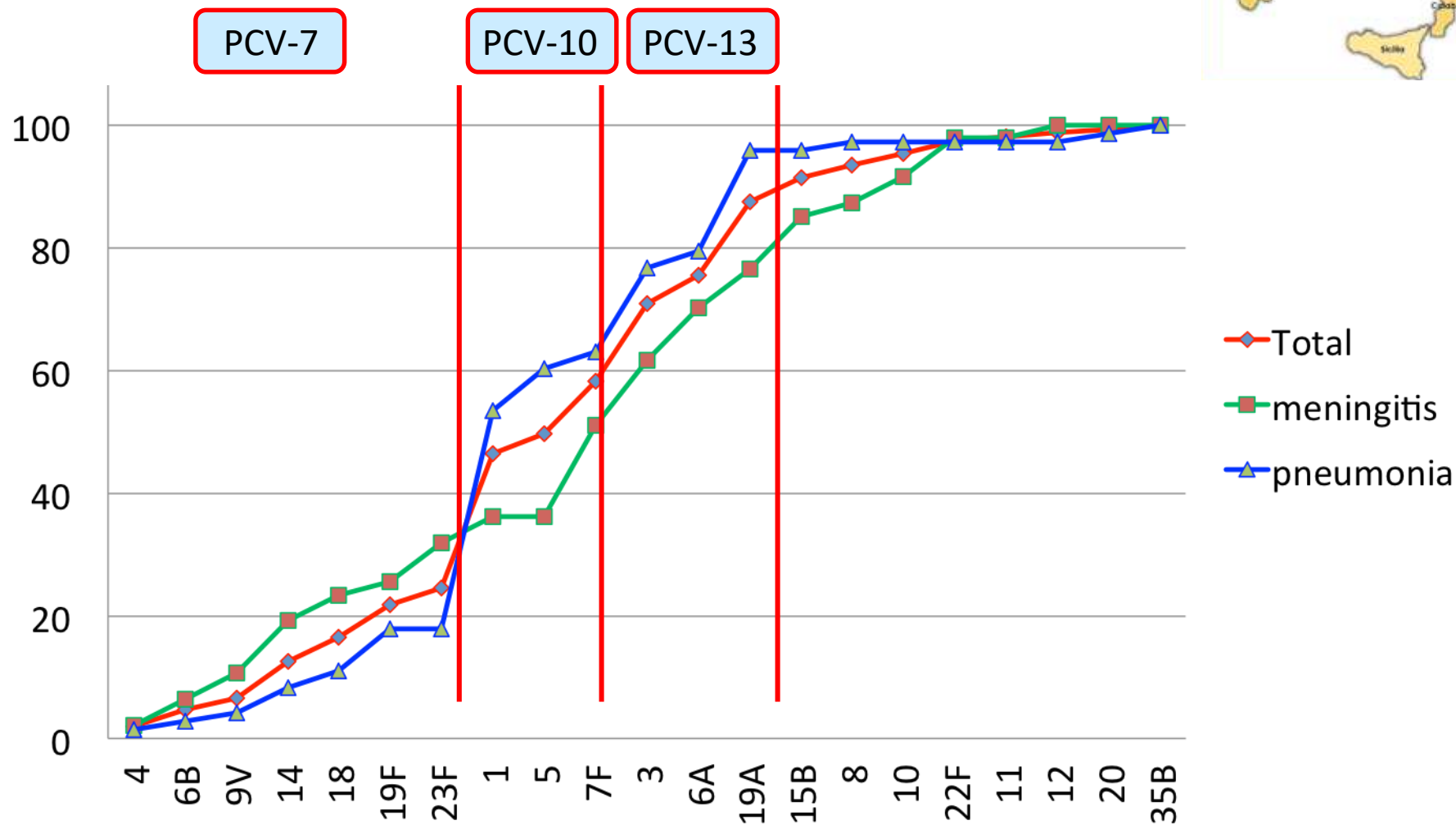
#### Serotype distribution in patients with iPD

1999-2003, Italy  
2006-08, Liguria  
2009-10, Liguria



# Distribuzione dei sierotipi in IPD in Italia e possibile protezione ottenibile con diversi vaccini

Azzari et al., *Vaccine* 2012



# The need for PCV with expanded serotype coverage

---

- Clinical effectiveness and safety of PCV7 has been consistently documented since 2000
    - More than 250 millions doses distributed in more than 90 countries
    - Demonstrated effectiveness using « 3+1 » and « 2+1 » immunization schedules:
      - ✓ Invasive disease, pneumonia and acute otitis media
      - ✓ Indirect protection in non immunized age groups
  - New PCVs are needed to address:
    - the varying prevalence of serotypes contributing to pneumococcal infections in different regions of the world,
    - the changing epidemiology of pneumococcal serotypes in regions that have adopted generalized infant vaccination with PCV7
- with the addition of serotypes 1, 3, 5, 6A, 7F, and 19A, 13vPnC offers the broadest serotype coverage

# The active immune prevention of *Streptococcus pneumoniae*: the milestones

## FIRST GENERATION

- 1911: whole cell vaccine
- 1930: combined vaccine serotypes with live attenuated bacterium
- Mid '30s: multivalent vaccines containing partially purified capsular material
- Late '40s: multivalent polysaccharide vaccine
- Early '50s: first generation pneumococcal polysaccharide vaccines on the market

## SECOND GENERATION

### ***Unconjugated polysaccharide vaccine***

- 1977: 14-valent vaccine registered in the US
- 1983: 23-valent (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 11F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F) vaccine registered in the US

### ***Conjugated polysaccharide vaccine***

- 2000: 7-valent vaccine (PCV-7) (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) registered in the US and soon thereafter in Europe (2001)

## THIRD GENERATION

### ***Conjugated polysaccharide vaccine with an enlarged antigenic spectrum***

- 2009-2010: 10-valent (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) and 13-valent (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F) vaccines registered

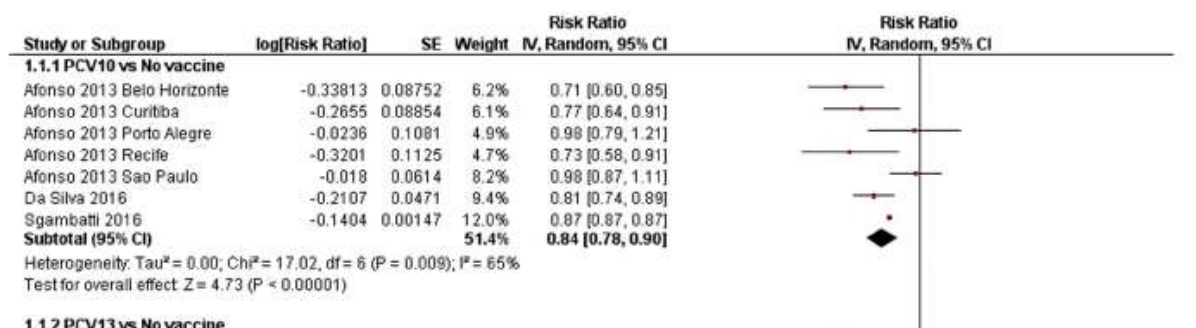
### ***Protein vaccines, adjuvanted vaccines, vaccines administered by mucosal route, etc***

- Investigational vaccines in early stage of development: i.e., proteic vaccines, whose composition is based on specific Sp proteins, such as pneumolysin, choline binding proteins (PspA, PspC and Lyt A) and lipoproteins (PsaA).



Review

# The impact of 10-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on hospitalization for pneumonia in children: A systematic review and meta-analysis



## 1.1.2 PCV13 vs No vaccine

**Conclusions:** The results of this study revealed a significant impact of PCV10 and PCV13 in reducing the hospitalizations for pneumonia, particularly in children aged <24 months and for radiologically confirmed disease.

**Subtotal (95% CI)** 4.4% **1.03 [0.82, 1.30]**

Heterogeneity: Not applicable  
Test for overall effect  $Z = 0.25$  ( $P = 0.80$ )

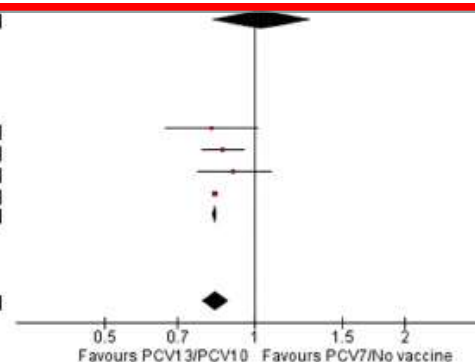
## 1.1.4 PCV13 vs PCV7

Study or Subgroup	log[Risk Ratio]	SE	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI
Berglund 2014	-0.1985	0.1085	4.9%	0.82 [0.66, 1.01]
Nair 2016	-0.147	0.05	9.2%	0.86 [0.78, 0.95]
Saxena 2015	-0.096	0.0859	6.3%	0.91 [0.77, 1.08]
Simonsen 2014	-0.1839	0.0055	11.9%	0.83 [0.82, 0.84]
<b>Subtotal (95% CI)</b>			<b>32.3%</b>	<b>0.83 [0.82, 0.84]</b>

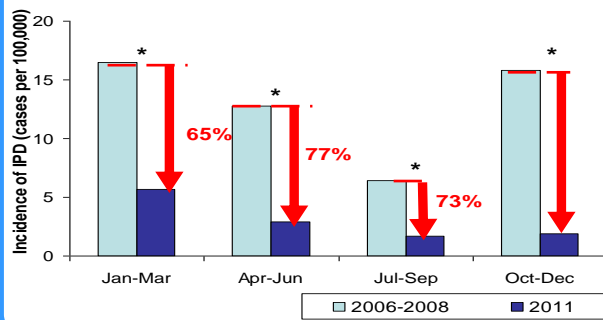
Heterogeneity:  $\tau^2 = 0.00$ ;  $\chi^2 = 1.59$ ,  $df = 3$  ( $P = 0.66$ );  $I^2 = 0\%$   
Test for overall effect  $Z = 33.61$  ( $P < 0.00001$ )

**Total (95% CI)** 100.0% **0.83 [0.78, 0.89]**

Heterogeneity:  $\tau^2 = 0.01$ ;  $\chi^2 = 825.46$ ,  $df = 12$  ( $P < 0.00001$ );  $I^2 = 99\%$   
Test for overall effect  $Z = 5.83$  ( $P < 0.00001$ )  
Test for subgroup differences:  $\chi^2 = 326.01$ ,  $df = 3$  ( $P < 0.00001$ ),  $I^2 = 99.1\%$



## IPD: ABC, USA



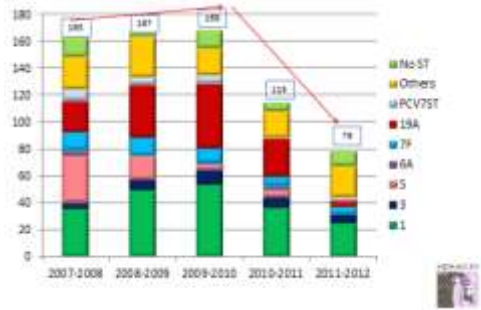
# Diminuzione delle IPD dopo vaccinazione

## Invasive Pneumococcal Disease, UK

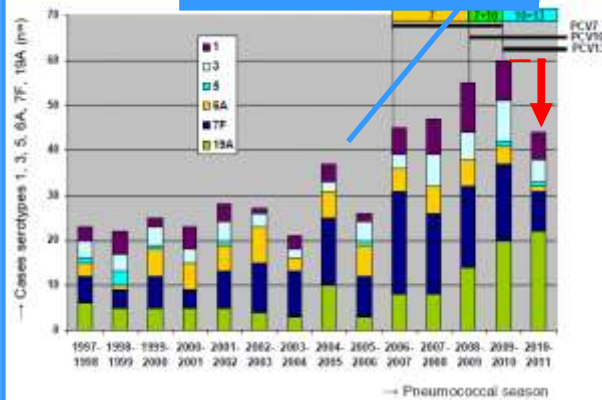
Adapted from Health Protection Agency



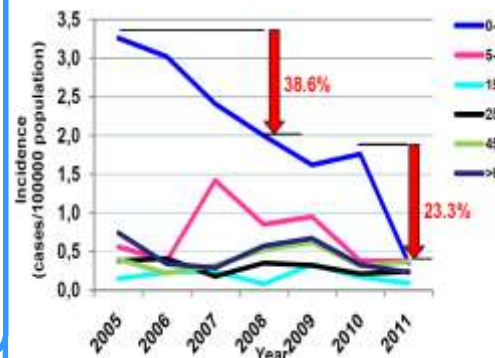
## IPD: Spain



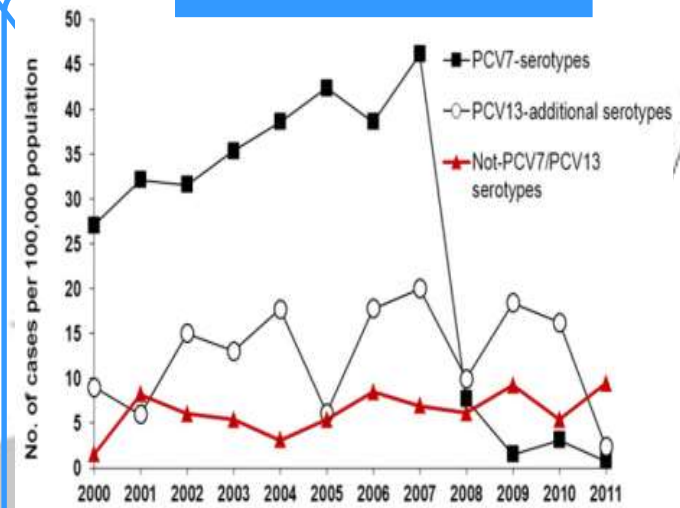
## IPD: Germany



## Meningitis: Greece



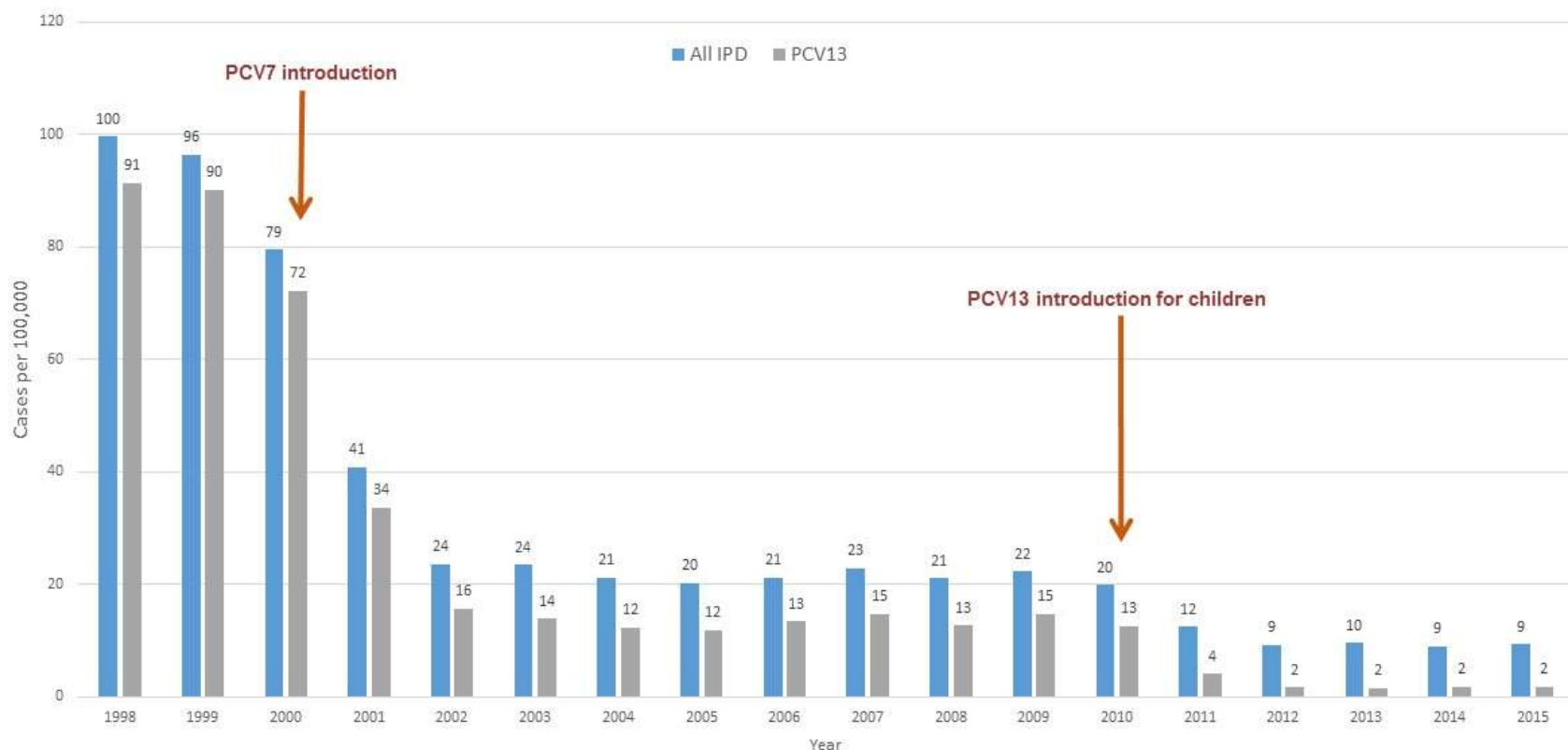
## IPD: Denmark



# Changes in the incidence of Invasive Pneumococcal Disease (IPD) among children <5 years old from 1998 through 2015 in the United States



Trends in invasive pneumococcal disease among children aged <5 years old, 1998–2015

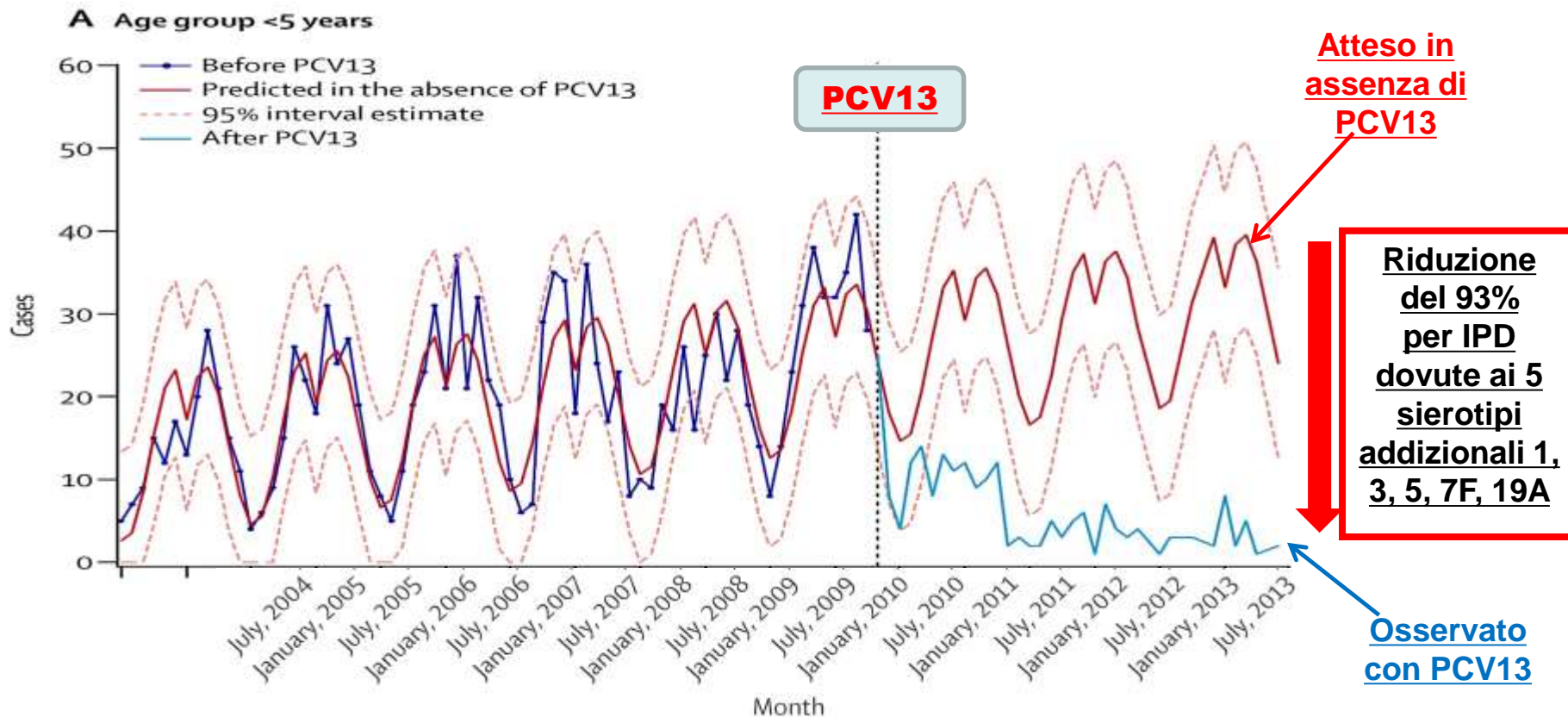
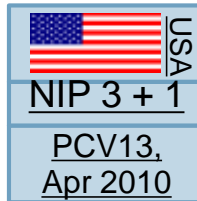


\*PCV13 serotype: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, and 23F

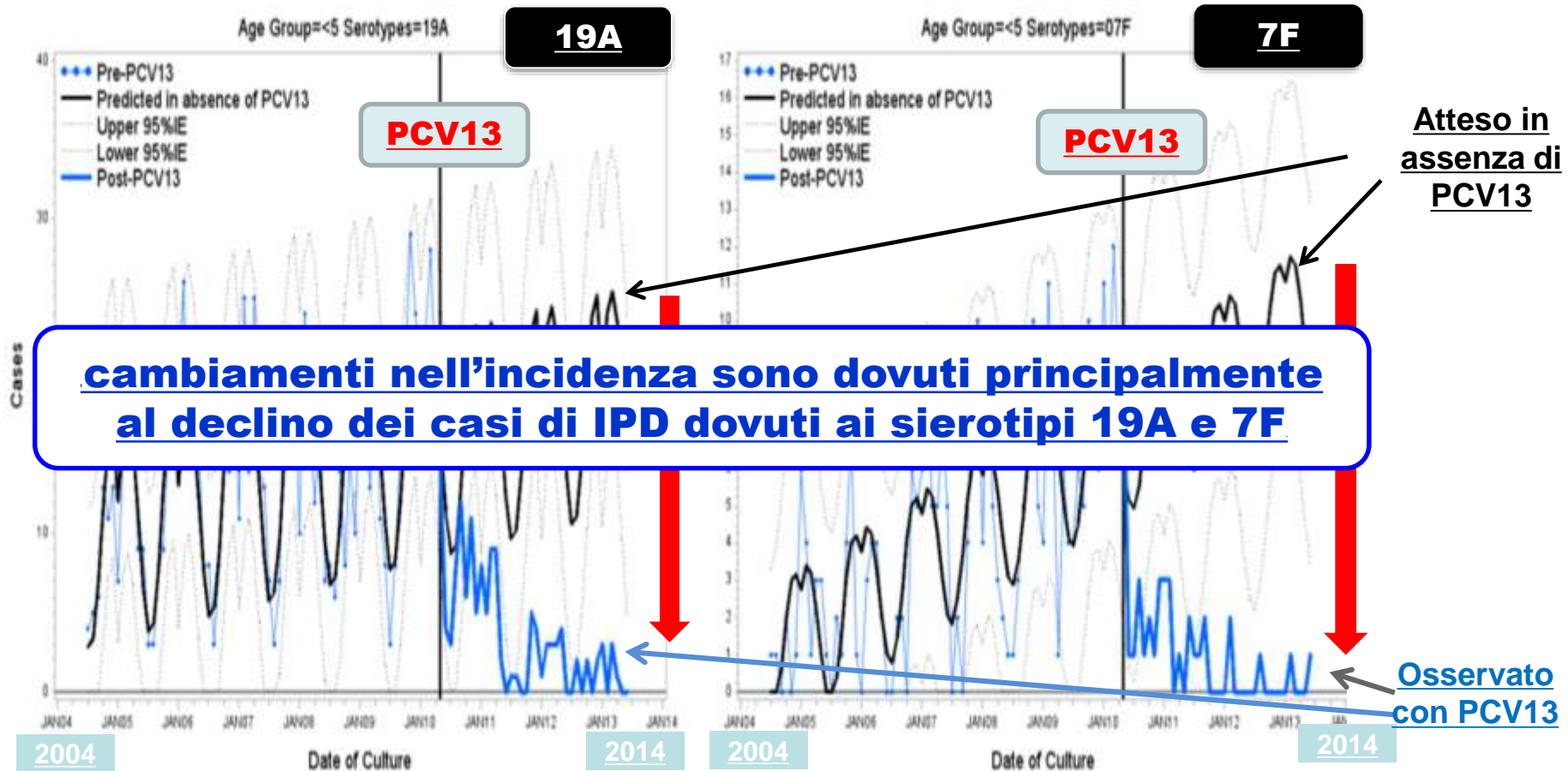
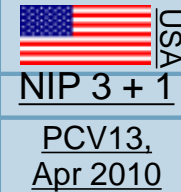
Active Bacterial Core surveillance data, 1998–2015, unpublished



# Impact of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Used in Children on Invasive Pneumococcal Disease in Children and Adults in the United States: Analysis of Multisite, Population-based Surveillance



# Impact of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Used in Children on Invasive Pneumococcal Disease in Children and Adults in the United States: Analysis of Multisite, Population-based Surveillance



# Impact of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Used in Children on Invasive Pneumococcal Disease in Children and Adults in the United States: Analysis of Multisite, Population-based Surveillance



NIP 3 + 1

PCV13,  
Apr 2010

Age Group, Serotype	Epidemiologic Year									Total
	2004-05	2005-06	2006-07	2007-08	2008-09	2009-10	2010-11	2011-12	2012-13	
<5										
19A	129	160	172	172	152	205	78	25	13	1106
7F	23	27	51	48	64	87	20	6	3	329
3	15	17	19	15	14	19	12	11	10	132
5	1	0	0	2	2	0	0	0	0	5
1	5	7	6	8	2	5	0	0	1	34
6A	3	3	4	1	0	1	0	0	0	12
6C										64
4										14
6B										8
9V										5
14										6
18C										16
19F										53
23F	2	1	0	0	0	2	0	0	0	5

	N. Casi 2004-2005	N. Casi 2012- 2013	Differenza percentuale
19A	129	13	- 90%
7F	23	3	- 87%

# Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for prevention of invasive pneumococcal disease in children in the USA: a matched case-control study



## Studio caso-controllo basato su sorveglianza attiva in bambini di età 2-59 mesi

- Periodo: Maggio 2010 - Aprile 2015
- 13 Centri in USA
- 772 casi e 2991 controlli
- Valutazione incidenza IPD causate dai sierotipi PCV13



Effectiveness (una o più dosi somministrate) contro i sierotipi PCV13: **86%**

Effectiveness specifica per i singoli sierotipi:

- **7F : 96,5%** (95% IC 82,7-100)
- **19A: 85,6%** (95% IC 70,6-93,5)

Effectiveness statisticamente significativa per il sierotipo

- **3: 79,5%;** (95% IC 30,3- 94,8)



## Studio caso-controllo basato su sorveglianza attiva in bambini di età 2-59 mesi

- L'effectiveness di PCV13 nei confronti delle IPD causate da ceppi resistenti a qualsiasi antibiotico : **65,6%** (95% IC 44,9-78,7),
- Effectiveness vs. Ceppi resistenti alla **penicillina: 82,8%** (95% IC 53,6-94,6),
- Effectiveness vs. Ceppi resistenti a **tre o più antibiotici: 72,3%** (95% IC 43,9-86,8).
- Effectiveness complessiva calcolata verso **l'insieme di tutti i sierotipi combinati: 60,2%** (95% IC 46,8 a 70,3).
- Tra i bambini a cui era stato somministrato **il ciclo vaccinale completo**, l'efficacia stimata del vaccino è stata del **90,4%** (95% IC 76-99).

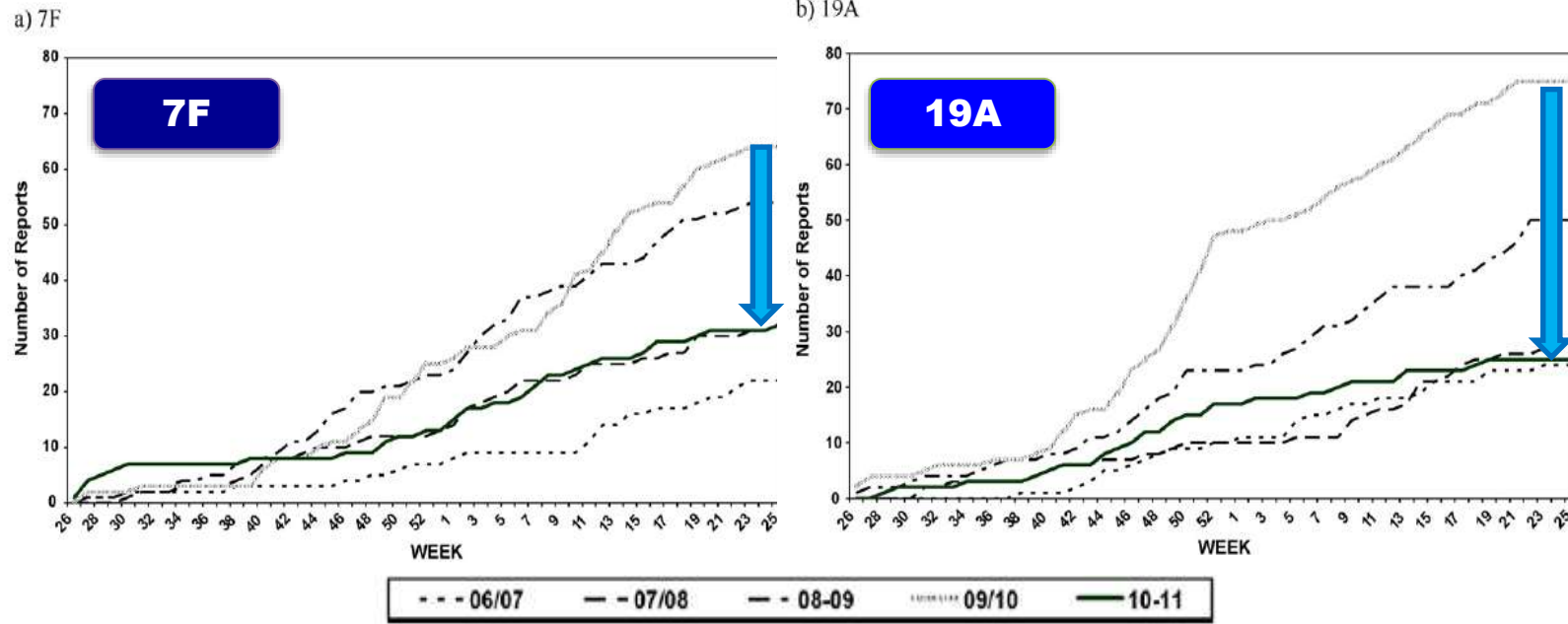
# Effectiveness del PCV13 nel ridurre il rischio di IPD in UK



UK

NIP 2 + 1

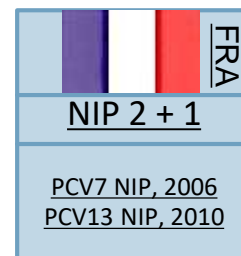
PCV7 NIP Sept 2006  
PCV13 NIP, Apr 2010



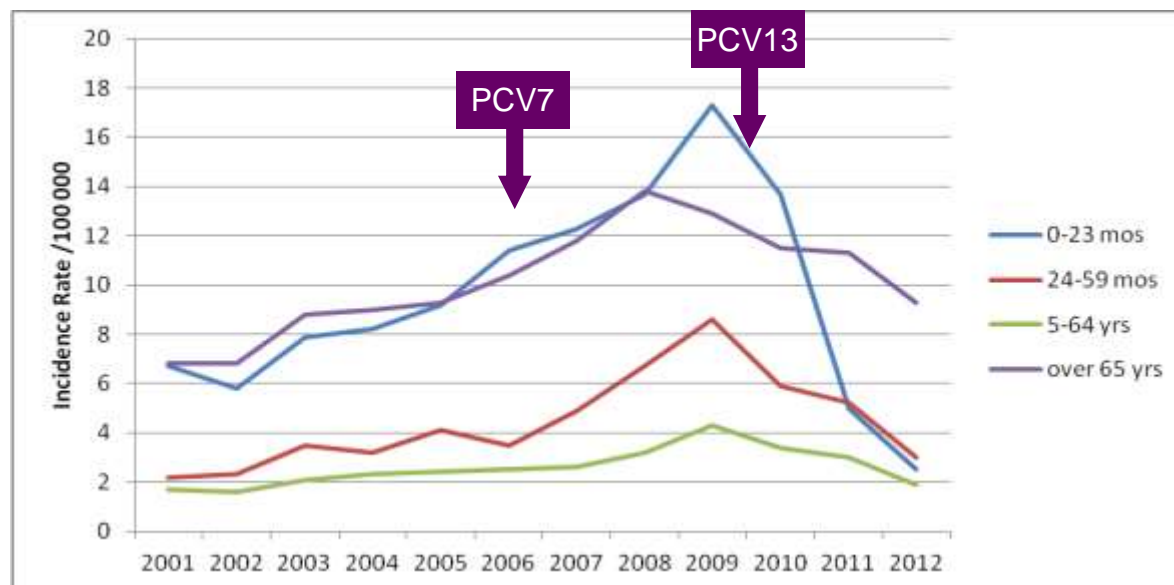
Numero cumulativo di casi di malattia pneumococcica invasiva in bambini sotto I 2 anni di età per sierotipo ed anni, 20006/2007-2010/2011

**L'effetto del PCV13 è stato evidente a livello di popolazione con un dimezzamento dei casi di IPD nei bambini sotto i 2 anni, soprattutto grazie ad uno dei sierotipi addizionali inclusi (**19A**) nel primo anno dopo la sua introduzione, senza dimenticare la dimostrazione di protezione contro il sierotipo 7F**

# Incidenza di IPD per età in Francia



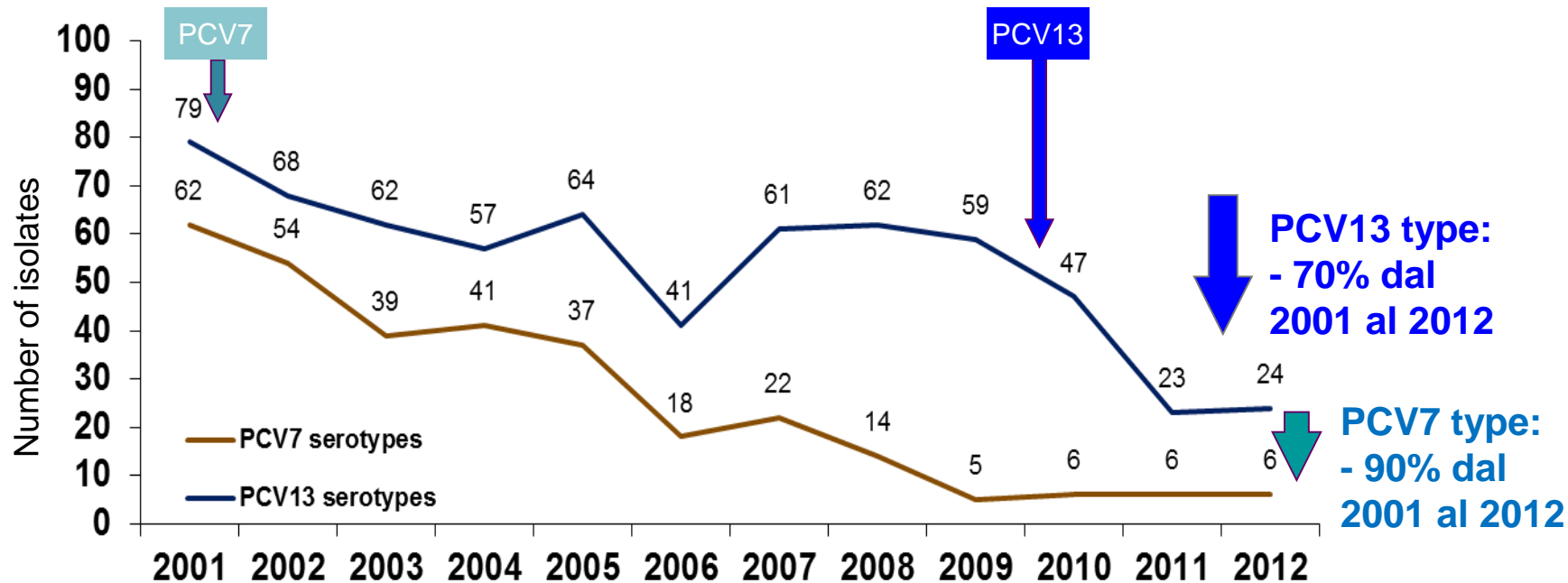
## Surveillance study from the French Reference National Centre



Adapted from<sup>1</sup>

- **2008-2009 vs 2012:**
  - Riduzione sostanziale di incidenza nei < di 2 anni d età da 15,5 a 2,5/10<sup>5</sup>
    - 61% riduzione nel gruppo di età 24-59 mesi
    - 49% riduzione nel gruppo di età 5-64 anni
    - 30% riduzione negli over 65

# Meningite pneumococcica da sierotipi vaccinali nei bambini < 2 anni di età in Francia



Reproduced from<sup>1</sup>

Vaccine coverage: 96% in 2012 ( $\geq 1$  dose, età di 6 mesi)<sup>2</sup>

## • 2012 vs 2009:

**Diminuzione del 28%** di tutti i casi di meningite pneumococcica nei bambini < 2 anni di età  
**Diminuzione del 67%** dei casi dovuti ai **6 sierotipi aggiuntivi** di PCV13 (1,3, 5, 6A, 7F, 19A)

1. Levy C *et al.* *Pediatr Infect Dis J.* 2014 Dec;33(12):1216-21. doi: 10.1097/INF.0000000000000451.

2. INVS. <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Pneumocoque> accessed March 2015



# AGENDA

---



**L'Esperienza  
Pediatria**



**La vaccinazione  
nell'adulto e  
nell'anziano**

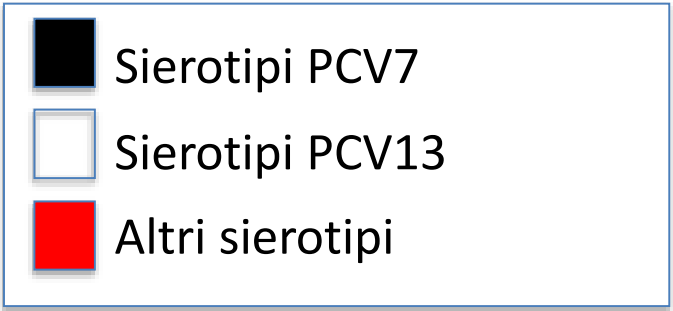
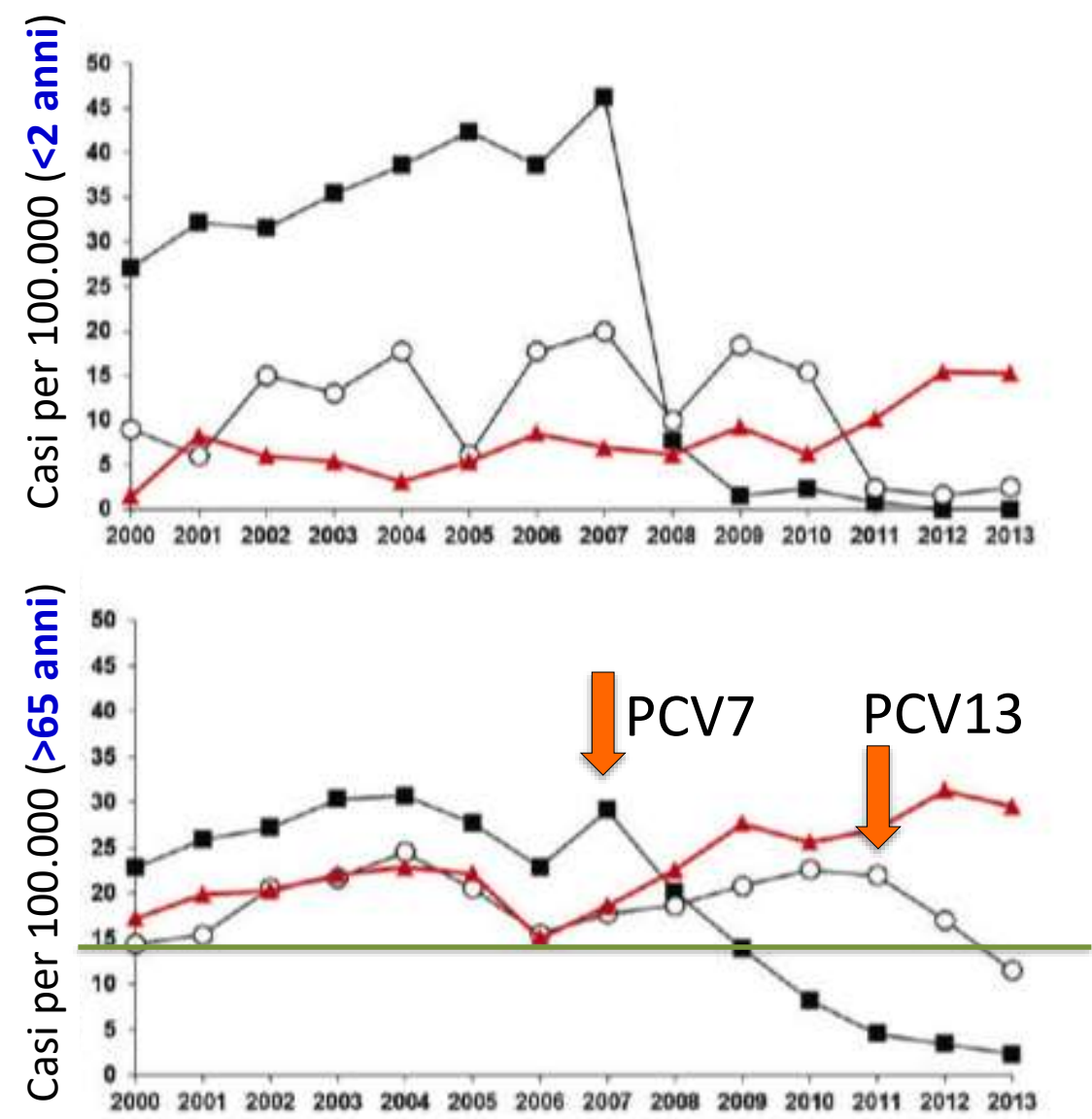


**Attuali  
raccomandazioni**

**Possiamo confidare nell'effetto  
*dell'herd protection* ottenibile  
con la vaccinazione pediatrica?**



# Che vantaggio possono trarre gli adulti dalla vaccinazione dei piccoli?



**Negli adulti il PCV7 somministrato ai bambini ha determinato una riduzione dell'88% dei casi di IPD dovuti a sierotipi PCV7**

**La riduzione dei casi dovuta al PCV13 è molto più limitata**

Per alcuni sierotipi non abbiamo  
evidenza di *herd-protection*  
Perché?



# Quali sono i sierotipi che causano IPD nell'adulto?

Ordine di frequenza	Sierotipo	Percentuale
1	35F	18,6
2	5	14,5
3	19F	11,9
4	24	9,1
5	18	8,7
Cumulativo		62,7 %

**Sierotipi più frequenti  
in nasofaringe nel bambino**

**Pasinato A. et al., Vaccine 2014**

Ordine di frequenza	Sierotipo	Percentuale
1	3	13,4
2	19A	8,9
3	12	7,8
4	7F	7,2
5	8,10	5
Cumulativo		42,3 %

**Sierotipi più frequenti  
in IPD di adulti**

**Azzari et al., submitted 2014**

**I bambini non sono portatori dei sierotipi che causano IPD in adulti**  
**I sierotipi 1 e 3 non sono presenti in bambini portatori sani**

# Pneumococcal serotype distribution in 1315 nasopharyngeal swabs from a highly vaccinated cohort of Italian children as detected by RT-PCR

Angela Pasinato<sup>a</sup>, Giuseppe Indolfi<sup>b,\*</sup>, Paola Marchisio<sup>c</sup>, Claudia Valleriani<sup>b</sup>,  
Martina Cortimiglia<sup>b</sup>, Valter Spanevello<sup>a</sup>, Giampietro Chiamenti<sup>d</sup>, Roberto Buzzetti<sup>e</sup>,  
Massimo Resti<sup>b</sup>, Chiara Azzari<sup>b</sup>,

Vaccine 32 (2014) 1375–138

sierotipo	Frequenza in faringe nella popolazione pediatrica
3	
19A	
12	
7F	

Frequenza dei principali sierotipi  
causa di IPD in adulti  
nel nasofaringe di bambini in Italia

La vaccinazione dei bambini  
con PCV13 non potrà dare  
*herd protection* come era  
accaduto per PCV7



**La protezione dell'adulto  
richiede un programma  
dedicato agli adulti**



*Centers for Disease Control and Prevention*

**MMWR**

Morbidity and Mortality Weekly Report

Weekly / Vol. 63 / No. 37

September 19, 2014

**Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and  
23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Adults  
Aged  $\geq 65$  Years: Recommendations of the Advisory Committee on  
Immunization Practices (ACIP)**

Sara Tomczyk, MSc<sup>1,2</sup>, Nancy M. Bennett, MD<sup>3,4</sup>, Charles Stoecker, PhD<sup>5</sup>, Ryan Gierke, MPH<sup>2</sup>, Matthew R. Moore, MD<sup>2</sup>,  
Cynthia G. Whitney, MD<sup>2</sup>, Stephen Hadler, MD<sup>2</sup>, Tamara Pilishvili, MPH<sup>2</sup> (Author affiliations at end of text)

# PCV13 + PPV23 NELL'ADULTO : chi.. e quando.

- Entrambi i vaccini dovrebbero essere somministrati di routine a tutti gli adulti a partire dai 65 anni
- Gli adulti mai vaccinati contro lo pneumococco, o la cui storia vaccinale non è nota, dovrebbero ricevere una dose di Pcv13, seguita da una dose di Ppsv23, a 6-12 mesi di distanza (intervallo minimo 8 settimane). I due vaccini non andrebbero mai co-somministrati
- Gli adulti che hanno già ricevuto solo una dose di Ppsv23 dovrebbero ricevere anche una dose di Pcv13, ad almeno un anno di distanza
- Quando indicata, una seconda dose di Ppsv23 andrebbe somministrata 6-12 mesi dopo la dose di Pcv13 e almeno 5 anni dopo la più recente dose di Ppsv23
- Le raccomandazioni sull'uso di routine del Pcv13 nell'adulto a partire dai 65 anni andranno rivalutate nel 2018





**VACCINAZIONE PNEUMOCOCCICA NEGLI ADULTI > 64 ANNI E NEI SOGGETTI CON FATTORI DI RISCHIO**  
**ISTRUZIONI OPERATIVE**

	Pregressa vaccinazione	Intervallo minimo	Vaccino	Intervallo	Vaccino	Intervallo	Vaccino
<b>Soggetti a rischio *</b>	NO		PCV 13	2-12 mesi	PPV 23		
	PPV 23	1 anno	PCV 13	5 anni da PPV23 e 2 -12 mesi da PCV13	PPV 23**		
<b>Soggetti a rischio gravemente immunocompromessi (es. trapianti di midollo o organo)</b>	SI / NO		PCV 13	2 mesi	PCV 13	2-12 mesi	PPV 23
<b>Adulti tra 65 - 69 anni***</b>	NO		PPV 23				
	PPV 23						
<b>Adulti 70 - 75 anni****</b>	NO		PCV 13	2-12 mesi	PPV 23		
	PPV 23	1 anno	PCV 13				
<b>Adulti ≥ 76 anni</b>	NO		PPV 23				

**\* SOGGETTI A RISCHIO** 1) cardiopatie croniche 2) malattie polmonari croniche 3) cirrosi epatica, epatopatie croniche evolutive da alcolismo 4) diabete mellito 5) fistole liquorali 6) anemia falciforme e talassemia 7) immunodeficienze congenite ed acquisite 8) asplenia anatomica e funzionale 9) leucemie, linfomi, mieloma multiplo 10) neoplasie diffuse 11) trapianto d'organo o di midollo 12) immunosoppressione iatrogena clinicamente significativa 13) insufficienza renale cronica, sindrome nefrosica 14) HIV positività 15) impianto cocleare

**\*\* Solo per i soggetti che hanno effettuato in precedenza un'unica dose di PPV23**

**\*\*\* Questi soggetti saranno chiamati attivamente dopo il compimento del 70° anno (tra 70-75 anni) per vaccinazione con PCV 13**

**\*\*\*\* Chiamata attiva di due coorti all'anno partendo dai 74-75enni, nel 2013 anni di nascita 1939-1938**

# VALUTAZIONE IMPATTO PCV13 IN LIGURIA, GENOVA



International Journal of  
Molecular Sciences



Review

## Pneumococcus and the Elderly in Italy: A Summary of Available Evidence Regarding Carriage, Clinical Burden of Lower Respiratory Tract Infections and On-Field Effectiveness of PCV13 Vaccination

Andrea Orsi <sup>1,2,\*</sup>, Filippo Ansaldi <sup>1,2</sup>, Cecilia Trucchi <sup>1</sup>, Roberto Rosselli <sup>3</sup> and Giancarlo Icardi <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Department of Health Sciences (DiSSal), University of Genoa, 16132 Genoa, Italy;

filippo.ansaldi@unige.it (F.A.); cecilia.trucchi@edu.unige.it (C.T.); icardi@unige.it (G.I.)

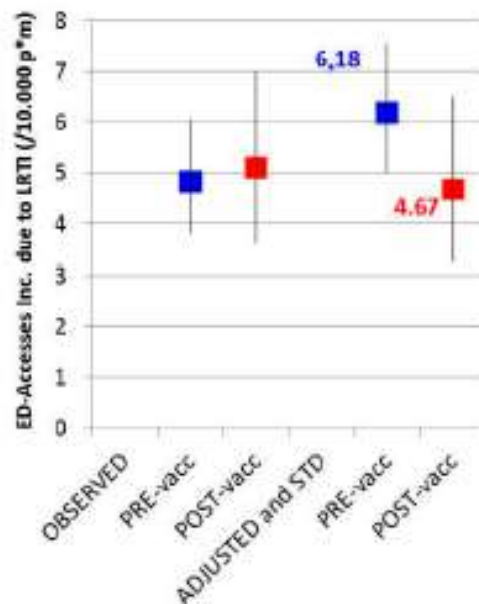
<sup>2</sup> IRCCS AOU San Martino-IST, 16132 Genoa, Italy

<sup>3</sup> ASL3 Genovese, 16132 Genoa, Italy; roberto.rosselli@asl3.liguria.it

\* Correspondence: andrea.orsi@unige.it; Tel.: +39-010-555-2996; Fax: +39-010-555-6745

Academic Editor: Susanna Esposito

Received: 5 February 2016; Accepted: 11 July 2016; Published: 15 July 2016



Adjusted and standardized  
differences in accesses incidence  
= -1.5/10,000 p\*m  
[95%CI: -3.5 → 0.5/10,000 p\*m]

Estimated vaccine effectiveness  
= 24.5%  
[95%CI: -11.3 → 47.8%]

P-value = 0.081

**Figure 1.** Observed and corrected incidences of Emergency Department (ED) accesses for lower respiratory tract infections (LRTI) before and after 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) immunization, in a cohort of 70–75 year-old Genoa inhabitants in 2010–2014.

The preventive fraction, adjusted for ageing effects and standardized for the different incidences observed during the study period, was estimated to be 24.5% (95% CI: 11.3%–47.8%), with a decrease in ED access incidence of 1.5/10,000 person-months (95% CI: 3.5–0.5/10,000 person-months)

**Title:** Evaluation of PCV13 effectiveness on incidence of emergency department visits for pneumococcal and vaccine type community-acquired pneumonia in adults in Italy: rationale and design

**Authors:** Andrea Orsi<sup>1\*</sup>, Laura Sticchi<sup>1</sup>, Filippo Ansaldi<sup>1</sup>, Rosa Prato<sup>2</sup>, Domenico Martinelli<sup>2</sup>, Francesca Fortunato<sup>2</sup>, Francesco Vitale<sup>3</sup>, Fabio Tramuto<sup>3</sup>, Claudio Costantino<sup>3</sup>, Vincenzo Restivo<sup>3</sup>, Vincenzo Baldo<sup>4</sup>, Tatjana Baldovin<sup>4</sup>, Rohini Beavon<sup>5</sup>, Paolo Reggio<sup>6</sup>, Cristina Meleleo<sup>6</sup>, Giancarlo Icardi<sup>1</sup>.

**Background:** *Streptococcus pneumoniae* is the most common bacterial cause of community acquired pneumonia (CAP), especially in the elderly. A randomized controlled trial of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) among adults aged 65 years and older demonstrated a vaccine efficacy of 45.6% against first episode of vaccine type (VT)-community acquired pneumonia (CAP) with a per protocol analysis. As a next step, there is a need for local effectiveness data following public health PCV13 introductions as well as additional data on CAP disease burden in adults. The main aim of this study is to estimate PCV13 vaccine effectiveness (VE) in preventing emergency department (ED) visits for VT-CAP in adults aged  $\geq 65$  years old, in Italian regions that have implemented PCV13 immunization for the elderly.

**Materials/methods:** This will be a 3-year cohort study that will enroll more than 2,000 adults aged  $\geq 65$  years old presenting to an ED with CAP. Participating regions include Liguria (coordinating center), Apulia, Sicily and Veneto. In addition to the standard diagnostic routine applied at each study healthcare facility for patients with lower respiratory tract infection symptoms, subjects will have urine collected for testing using BinaxNow® and a Pfizer developed serotype-specific urinary antigen detection assay (SSUAD) that assesses the presence of PCV13 and pneumococcal polysaccharide vaccine serotypes.

**Results:** VE will be estimated with a test negative design. Cases will be persons that meet clinical and radiological CAP criteria and that are identified by BinaxNow® and SSUAD or blood culture as having pneumococcal-CAP or VT-CAP. For each case, we will select controls from among all CAP patients that are negative for pneumococcal-CAP (as controls for pneumococcal-CAP) or VT-CAP (as controls for VT-CAP) (Figure 1). In addition to VE, we will assess incidence of overall, pneumococcal, and VT CAP presenting to the ED as well as the CAP serotype distribution over time.

**Conclusions:** Data from this study will help expand local and regional knowledge on the impact of PCV13 and its effectiveness in adults and the elderly when implemented into a routine public health immunization program providing further evidence to inform use in these age groups.

# AGENDA

---



**L'Esperienza  
Pediatria**



**La vaccinazione  
nell'adulto e  
nell'anziano**



**Attuali  
raccomandazioni**



# Vaccino anti-pneumococcici

La presenza di patologie predisponenti può indurre un aumentato rischio di infezione pneumococcica severa e delle sue complicanze.

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



# CALENDARIO VACCINALE PNPV 2017-2019



*Ministero della Salute*

## Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale PNPV 2017-2019



### Obiettivi del Piano

Obiettivi del Piano Nazionale della Prevenzione Vaccinale 2017-2019 sono:

1. Mantenere lo stato *polio-free*
2. Raggiungere lo stato *morbillo-free* e *rosolia-free*
3. Garantire l'offerta attiva e gratuita delle vaccinazioni nelle fasce d'età e popolazioni a rischio indicate, anche attraverso forme di revisione e di miglioramento dell'efficienza dell'approvvigionamento e della logistica del sistema vaccinale aventi come obiettivo il raggiungimento e il mantenimento delle coperture descritte più oltre
4. Aumentare l'adesione consapevole alle vaccinazioni nella popolazione generale, anche attraverso la conduzione di campagne di vaccinazione per il consolidamento della copertura vaccinale
5. Contrastare le disuguaglianze, promuovendo interventi vaccinali nei gruppi di popolazioni marginalizzati o particolarmente vulnerabili
6. Completare l'informatizzazione delle anagrafi vaccinali, interoperabili a livello regionale e nazionale, tra di loro e con altre basi di dati (malattie infettive, eventi avversi, residente/assistiti)
7. Migliorare la sorveglianza delle malattie prevenibili con vaccinazione
8. Promuovere, nella popolazione generale e nei professionisti sanitari, una cultura delle vaccinazioni coerente con i principi guida del presente Piano, descritti come "10 punti per il futuro delle vaccinazioni in Italia"
9. Sostenere, a tutti i livelli, il senso di responsabilità degli operatori sanitari, dipendenti e convenzionati con il SSN, e la piena adesione alle finalità di tutela della salute collettiva, che si realizzano attraverso i programmi vaccinali, prevedendo adeguati interventi

**Tabella 1.** Raccomandazioni delle principali società scientifiche per le vaccinazioni in soggetti adulti con infezione da HIV, con vaccini inattivati (adattato da Crum-Cianflone et al. 19).

VACCINI INATTIVATI 1. Indicazione, 2. Tempistica e modalità di somministrazione				
Vaccino	Europa <sup>26</sup>	Stati Uniti <sup>3,4,24,25</sup>	Regno Unito <sup>2</sup>	Italia <sup>27</sup>
<i>Influenza</i>	1. Tutti 2. Annuale	1. Tutti 2. Annuale	1. Tutti 2. Annuale	1. Tutti 2. Annuale
<i>Pneumococco</i>	1. Tutti 2. Una dose di PCV 13	1. Tutti 2. Una dose di PCV13 seguita da una dose di PPV23 dopo almeno 8 settimane. Ripetere una dose di PPV23 5 anni dopo; se già vaccinato con PPV23, somministrare PCV13 a distanza di almeno un anno, seguito da una dose di PPV23 dopo almeno 5 anni	1. Tutti PPV23 raccomandato in soggetti con ulteriori fattori di rischio che permangono nel tempo (es. asplenia), sulla base delle raccomandazioni previste dai programmi nazionali 2. Una dose di PCV-13. PPV23 somministrato almeno 3 mesi dopo PCV13	1. Tutti 2. Almeno una dose di PCV13 seguita da una dose di PPV23 dopo almeno 8 settimane; se già vaccinato in precedenza con PPV23, somministrare PCV13 a distanza di un anno.  Considerare una dose di PPV23 dopo almeno 5 anni dalla precedente dose di PPV23



# CALENDARIO VACCINALE PER GLI ADULTI E PER GLI ANZIANI



Vaccino	CD4 <200/mm <sup>3</sup>	CD4 >200/mm <sup>3</sup>
dTpa	1 dose booster dT(pa) ogni 10 anni <sup>1</sup>	
Pneumococco	2 dosi di PCV13 ad una distanza non inferiore alle 8 settimane, seguite da 1 dose di PPV23 a distanza di 6-12 mesi	<p>-Soggetti naive alla vaccinazione antipneumococcica: 1 dose di PCV13 seguita da una dose di PPV23 a distanza di 6-12 mesi</p> <p>-Soggetti precedentemente vaccinati con PPV23: 1 dose di PCV13 a distanza di almeno 1 anno dalla precedente dose di PPV23. Nel caso in cui sia stata somministrata una sola dose di PPV23, è raccomandata un'ulteriore dose di PPV23 a distanza di almeno 5 anni dalla precedente dose di PPV23 e di almeno 6 mesi dalla somministrazione di PCV13</p>
MPR	Controindicata	2 dosi (0, 4-8 settimane)
Meningococco ACWY	Men ACWY (coniugato)	
Meningococco B	Men B 2 dosi (8-12 settimane), fino ai 50 anni di età	
Varicella	Controindicata	2 dosi (0, 4-8 settimane)
HPV 4	3 dosi (fino a 26 anni negli uomini e 45 nelle donne)	
HAV	2 dosi (0, 6-12 mesi) <sup>3, 4</sup>	
HBV	3 dosi (0,1, 6 mesi) <sup>3, 4, 5, 6</sup>	3 dosi (0,1, 6 mesi) <sup>3, 4, 5</sup>
Hib	1 dose	
Influenza	1 dose all'anno	

**Procedura Operativa Standard per la vaccinazione nei soggetti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche allogeniche**

**Uso off label di vaccini in oggetti sottoposti a trapianto di midollo allogenico in età pediatrica o adulta:** si riferisce al possibile impiego di vaccini utilizzati intenzionalmente per finalità mediche non in accordo con le condizioni di autorizzazione.

**Obiettivo:** creare un sistema di validazione per l'utilizzo routinario di vaccini non registrati per età o per tempistica di somministrazione (*off label*).

**Scopo:** fornire uno strumento al clinico che possa sostenere la scelta di vaccinazioni *off label* nella gestione di particolari pazienti pediatrici o adulti.

**Responsabilità:**

La procedura è stata redatta in collaborazione da medici delle Unità di Trapianto di Midollo e delle Malattie Infettive dell'IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova e da medici delle Unità di Ematologia 2, della Clinica Malattie Infettive, Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL), e Istituto di Igiene e Medicina Preventiva, Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL) IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino Ist - Istituto Nazionale Per La Ricerca Sul Cancro, Genova ed è stato inviato da entrambe le strutture per ottenere il parere favorevole da parte del Comitato Etico di riferimento (Comitato Etico Regionale - CER della Liguria), per la richiesta di parere sul trattamento *off label* del singolo paziente. Il medico che prescriverà e/o effettuerà la vaccinazione dovrà richiedere il consenso del paziente o dei suoi legali rappresentanti e ne darà evidenza sulla cartella clinica o su referto di visita ambulatoriale o certificato di vaccinazione.

Vaccinazioni raccomandate in pazienti pediatrici, adolescenti ed adulti, sottoposti a trapianto di midollo osseo allogenico o autologo, riportati in ordine di priorità

Vaccini inattivati

Patogeno	Intervallo post-HSCT per iniziare la vaccinazione (mesi)	Numero di dosi (timing delle dosi in mesi)	Commenti
Influenza	4 -6 (da 4 mesi in caso di epidemia)	1 <sup>1</sup> (annuale)	Da preferire le formulazioni di tipo adiuvato/potenziato.
Pneumococco coniugato PCV13	3 - 6	3 (ogni 1-2 mesi) + la quarta dose a 6-12 mesi dalla terza in caso di GvHD	A distanza di 6-12 mesi dall'ultima dose, in assenza di GvHD, eseguire PPV23.
Pneumococco polisaccaridico PPV23		1 (6-12 mesi dalla terza dose di PCV13 in assenza di GvHD)	In caso di bambini, somministrare dopo il compimento del secondo anno di vita. Seconda dose di PPV23 a distanza di 5 anni dalla prima.

Tabella 1- Proposta di schema operativo in pazienti fino a 6 anni di età (compreso il 6° anno).

L'inizio del ciclo vaccinale è previsto a 6 mesi dal trapianto (l'intervallo tra HSCT e l'inizio del ciclo vaccinale per gli specifici patogeni può variare da 3 a 12 mesi)

Mesi post-HCT	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	24	24
Influenza	1 volta all'anno nel periodo pre-epidemico <sup>1</sup>														
Pneumo PCV13 <sup>2</sup>	X	X	X										X <sup>2</sup>		
Pneumo PPV23													X <sup>2</sup>		
HiB <sup>3</sup>	X	X	X										X		
HBV <sup>3</sup>	X	X	X										X		
DTaP/IPV <sup>3</sup>	X	X	X										X		
Men ACWY <sup>3</sup>				X											
Men B <sup>3</sup>					X		X		(X) <sup>4</sup>						
MPR														X <sup>5</sup>	
Varicella															X <sup>5</sup>

- 1) Inizio della vaccinazione a 4-6 mesi dopo HSCT. Per i bambini al di sotto dei 9 anni di età, mai vaccinati in precedenza, si raccomandano due dosi di vaccino antinfluenzale stagionale, da somministrare a distanza di almeno quattro settimane l'una dall'altra. 2) Inizio del ciclo vaccinale a 3-6 mesi post HSCT con PCV13, seguito da una dose di PPV23. I pazienti con GvHD cronica devono ricevere una quarta dose di PCV13. 3) Inizio della vaccinazione a 6-12 mesi dopo HSCT. 4) Nei bambini di età compresa tra 12 e 23 mesi due dosi a distanza di almeno due mesi più una dose di richiamo nel secondo anno di vita. 5) Inizio della vaccinazione a 24 mesi dopo HSCT, solo in pazienti senza GvHD, senza terapia immunosoppressiva da 6-12 mesi, almeno 8 mesi dopo l'ultima somministrazione di immunoglobuline EV.

Tabella 2- Proposta di schema operativo in pazienti di età superiore ai 6 anni (dal 7° compleanno)

L'inizio del ciclo vaccinale è previsto a 6 mesi dal trapianto (l'intervallo tra HSCT e l'inizio del ciclo vaccinale per gli specifici patogeni può variare da 3 a 12 mesi)

Mesi post-HCT	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	24	25
Influenza	1 volta all'anno nel periodo pre-epidemico <sup>1</sup>															
Pneumo PCV13 <sup>2</sup>	X	X	X										X <sup>2</sup>			
Pneumo PPV23													X <sup>2</sup>			
HiB <sup>3</sup>	X	X	X										(X) <sup>2</sup>			
HBV <sup>3</sup>					X	X					X					
dTap/IPV <sup>3</sup>					X	X					X					
Men ACWY <sup>3</sup>				X												
Men B <sup>3</sup>							X		X							
HPV								X		X				X		
MPR															X <sup>4</sup>	
Varicella																X <sup>4</sup>

1) Inizio della vaccinazione a 4-6 mesi dopo HSCT. Per i bambini al di sotto dei 9 anni di età, mai vaccinati in precedenza, si raccomandano due dosi di vaccino antinfluenzale stagionale, da somministrare a distanza di almeno quattro settimane l'una dall'altra; 2) Inizio del ciclo vaccinale a 3-6 mesi dopo HSCT con PCV13, seguito da una dose di PPV23. I pazienti con GvHD cronica devono ricevere una quarta dose di PCV13 e di HiB; 3) Inizio della vaccinazione a 6-12 mesi dopo HSCT; 4) Inizio della vaccinazione a 24 mesi dopo HSCT, solo in pazienti senza GvHD, senza terapia immunosoppressiva da 6-12 mesi, almeno 8 mesi dopo l'ultima somministrazione di immunoglobuline EV.

 <b>Istituto GIANNINA GASLINI Genova</b>	<b>Form Protocolli Assistenziali / Diagnostici</b>	 <b>Joint Commission International</b>  <div data-bbox="1286 179 1543 307" style="border: 1px solid blue; padding: 5px; display: inline-block;">         Ospedale accreditato          Joint Commission          International          Certificato          ISO 9001 : 2000       </div> 
<b>Unità operativa Malattie Infettive Unità operativa Pediatria IV</b>		<b>Standard di riferimento soddisfatti:</b>  MCI 18 QPS.2.1

Titolo del Documento	<b>RACCOMANDAZIONI PER LA PREVENZIONE DELLE INFEZIONI NEL PAZIENTE ASPLENICO</b>
Data Emissione	Versione 2017
Scadenza periodicità della revisione	triennale
Responsabile Redazione	A cura di: U.O. Malattie Infettive (E. Castagnola)  In collaborazione con Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Genova (L. Sticchi)
Responsabile Approvazione	
N.ro revisione	2
Motivazione della revisione	
Codice specifico di classificazione	-



# **RACCOMANDAZIONI PER LA PREVENZIONE DELLE INFEZIONI NEL PAZIENTE ASPLENICO**

S.pneumoniae	PCV13 +PPV23	<p>Tempi, n. dosi e modalità di somministrazione di PCV 13, come da Piano Regionale in Prevenzione Vaccinale nel <i>primo anno di vita</i></p> <p><i>Neonati di età compresa tra 7 e 11 mesi:</i> due dosi con un intervallo di almeno un mese. Una terza dose è raccomandata durante il secondo anno di vita.</p> <p><i>Bambini di età compresa tra 12 e 23 mesi :</i> due dosi con un intervallo di almeno due mesi</p> <p><i>Bambini di età superiore ai 2 anni e adolescenti:</i> una dose singola</p> <p>Bambini precedentemente immunizzati con PCV7 devono ricevere una dose di PCV13 per indurre le risposte immuni ai 6 sierotipi addizionali.</p> <p>Somministrare una dose di PPV23, dopo almeno 8 settimane dalla dose più recente di PCV13, a partire da soggetti di età &gt; 2 anni**.</p>		Una singola rivaccinazione con PPV 23 dovrebbe essere considerata dopo almeno 5 anni dalla precedente dose di PPV23.
--------------	--------------	--	--	--

Gracie