

Dossier

Introduzione universale della vaccinazione contro le patologie causate da *Streptococcus pneumoniae* nei bambini e negli adulti : prove di efficacia



Luglio 2007

Gruppo per la
"Evidence Based Prevention"



Agenzia Regionale
di Sanità Toscana



A Mattia
nato il 30 Novembre 2006

*Sono un bambino, sono il tuo dono
Prima non c'ero e adesso ci sono
Sono il domani, dalle tue mani
Devi difendermi con le tue mani
Sono il futuro, sono arrivato
E sono qui perché tu mi hai chiamato
Come sarà l'orizzonte che tracci
Dipende da come mi abbracci*

La filastrocca del bambino futuro di Bruno
Tognolini, scritta per la giornata nazionale
dei diritti dell'infanzia e dell'adolescenza.
Roma, 20 Novembre 2006.

Coordinamento

Eva Buiatti

Coordinatore Osservatorio di Epidemiologia
Agenzia Regionale di Sanità della Toscana

Autori

Alberto Baldasseroni

SA di Epidemiologia ASL di Firenze

Sara Franchi

Agenzia Regionale di Sanità della Toscana

Claudia Dellisanti

Agenzia Regionale di Sanità della Toscana

Il finanziamento del Centro nazionale per la prevenzione ed il Controllo delle Malattie (CCM) ha permesso la realizzazione di questo Dossier.

Copyright: Reproduced by permission of the Special Collections Department, Georgia State University Library.

http://www.library.gatech.edu/fulton_bag/item.php?collection=vam004&filename=vam004-028b.xml

Raccomandazioni

Si propongono le seguenti raccomandazioni per ciò che riguarda l' introduzione universale della vaccinazione contro le patologie causate da *Streptococcus pneumoniae* nei bambini e negli adulti:

Raccomandazioni sull' introduzione della vaccinazione universale antipneumococcica nei bambini fino a 2 anni di età:

“E' consigliata l'introduzione della vaccinazione universale antipneumococcica nei bambini fino a 2 anni di età poiché il vaccino sperimentato risulta efficace nella prevenzione delle Malattie Pneumococciche invasive (*Invasive Pneumococcal Diseases, IPD*) e delle polmoniti. L'adozione di un Programma di Sanità Pubblica (PSP) in tal senso dovrà tuttavia tener conto di un'adeguata analisi costi-benefici soprattutto mettendo a confronto il guadagno relativo di salute tra questo ed altri PSP possibili. Nel caso si decida per l'adozione di un tale programma deve essere garantito un sistema di sorveglianza epidemiologica post vaccinale adeguato”.

Raccomandazioni sull' introduzione della vaccinazione universale antipneumococcica negli anziani sopra i 65 anni di età:

“Non è possibile formulare al momento un parere condiviso sull'opportunità di introdurre il PSP per la vaccinazione universale antipneumococcica negli anziani sopra i 65 anni”.

INDICE

RACCOMANDAZIONI	2
Il dossier in sintesi	6
CAPITOLO 1	
<u>Parte prima: analisi delle basi scientifiche del PSP</u>	11
1.1: Storia del vaccino contro lo <i>Streptococcus pneumoniae</i>	11
1.2: Epidemiologia delle patologie da <i>Streptococcus pneumoniae</i>	15
1.2.1: Stati Uniti	16
1.2.2: Inghilterra	20
1.2.3: Italia	25
1.2.4: Toscana	40
1.2.5: Commento	44
1.3: Epidemiologia dei sierotipi da <i>Streptococcus pneumoniae</i>	45
<u>Parte seconda: la revisione sistematica della letteratura scientifica</u>	48
• <u>Prove di efficacia</u>	
1.4: Introduzione	48
1.5: Materiali e metodi	49
1.6: Vaccino pneumococcico coniugato	55
1.7: Vaccino pneumococcico polisaccaridico	63
1.8 Aggiornamento della letteratura da luglio 2006 a maggio 2007	87
• <u>Valutazione economica</u>	
1.9 Materiali e metodi	91
1.10 Risultati	92
1.10.1 Vaccino pneumococcico coniugato	92
1.10.2 Vaccino pneumococcico polisaccaridico	95
1.11 Commento	97

CAPITOLO 2	
Indagine sulle pratiche di lavoro nei principali ambiti geografici europei ed internazionali	98
2.1: Vaccino pneumococcico coniugato	98
2.1.1: Paesi Europei (Inghilterra, Norvegia, Italia)	98
2.1.2: Paesi Extraeuropei (Stati Uniti, Canada, Australia)	105
2.2 Vaccino pneumococcico polisaccaridico	108
2.2.1: Paesi Europei (Inghilterra, Italia)	108
2.2.2: Paesi Extraeuropei (Stati Uniti, Canada, Australia)	110
CAPITOLO 3	
Bilancio dei risultati del Programma di Sanità Pubblica	112
3.1: Vaccino pneumococcico coniugato	112
3.1.1: Stati Uniti	112
3.2 Effetto della herd <i>immunity</i> conseguente all'introduzione del PCV7	113
3.3 Somministrazione contemporanea in soggetti in età pediatrica del vaccino antipneumococcico 7- valente con altri vaccini nella medesima seduta	115
3.4 Vaccino pneumococcico polisaccaridico	118
3.2.1: Inghilterra	119
3.5 Impatto della vaccinazione universale antipneumococcica secondo l'uso di modelli matematici.	119
CAPITOLO 4	
Stakeholder analysis	124
4.1 Vaccino 7-valente	
4.1.1 Genitori	124
4.1.2 PLS, MMG, igienisti e amministratori pubblici	132
4.2 Vaccino 23-valente	135
4.2.1 Anziani	135
4.2.2 MMG, medici specialisti	137
CAPITOLO 5	139
5.1 La qualità del dossier	139
5.2 Il giudizio delle prove di efficacia	142
5.3 Le raccomandazioni	143

Ringraziamenti	149
Bibliografia	150
Appendice A Tabelle descrittive delle 2 revisioni sistematiche sui bambini reperite	161
Appendice B Tabelle descrittive dei 4 studi primari (RCT) sui bambini reperiti, costituenti l'aggiornamento delle revisioni sistematiche	163
Appendice C Quadro sinottico delle 9 metanalisi sugli adulti reperite	167
Appendice D Quadro sinottico dei 9 studi primari sugli adulti (osservazionali) reperiti, costituenti l'aggiornamento delle revisioni sistematiche	181
Appendice E Tabelle descrittive delle 11 revisioni sistematiche sugli adulti reperite	183
Appendice F Tabelle descrittive dei 9 studi primari (osservazionali) sugli adulti reperiti, costituenti l'aggiornamento delle revisioni sistematiche	194
Appendice G: Acronimi ed abbreviazioni usati nel testo	203
Appendice H: Realizzazione del Dossier	204

Il Dossier in sintesi

Il presente dossier ha come scopo quello di valutare le prove di efficacia nel Programma di Sanità Pubblica dedicato all'introduzione universale della vaccinazione contro le patologie da *S. pneumoniae* nei bambini e negli adulti.

Nel primo capitolo vengono prese in esame le **basi storiche ed epidemiologiche** che hanno dato origine al programma. La nascita della vaccinazione pneumococcica risale agli inizi del '900, grazie a Wright che vaccinando circa 50.000 soggetti, constatò la riduzione della polmonite pneumococcica.

E' di notevole interesse però capire quale siano le motivazioni che spinsero i medici del tempo o le società scientifiche, allo sviluppo di questo vaccino che per decenni è stato accompagnato da un'alternarsi di fiducia e scetticismo.

Dopo la scoperta del microorganismo, avvenuta nel 1881 grazie a Pasteur, nel 1895 venne identificato lo pneumococco come responsabile della polmonite in un gruppo di minatori d'oro del Sud Africa.

Questi rivendicarono il miglioramento delle condizioni sanitarie, visto che la situazione stava peggiorando, chiedendo che venisse fatto qualcosa per ridurre il tasso di mortalità per polmonite. I proprietari delle miniere capirono immediatamente la gravità del problema e cercarono di provvedere tramite la somministrazione di un derivato del chinino, che i ricercatori del tempo ritenevano fosse utile per curare quel tipo di polmonite grazie alle sue proprietà battericide verso lo pneumococco. I risultati furono però deludenti visti gli effetti collaterali del farmaco.

Nel 1911 Wright accettò quindi l'offerta di sviluppare un nuovo vaccino contro lo pneumococco per controllare l'epidemia di polmonite.

Passarono 35 anni prima che il vaccino venisse sviluppato, durante tutto questo tempo infatti furono condotti trial per testarne la sicurezza e l'efficacia. Contemporaneamente venne messa in commercio la penicillina alla quale vennero attribuite eccessive proprietà terapeutiche.

Da quel momento non solo venne abbandonata la corretta pratica di stabilire un'accurata diagnosi batteriologica di polmonite, ma venne utilizzata solo la terapia antibiotica nella cura delle polmoniti.

Questa politica terapeutica presentava comunque dei limiti, visto che non riusciva a coprire tutte le forme di polmonite, tra cui quella pneumococcica, e stava determinando con il tempo lo sviluppo di antibioticoresistenze.

Solo nel 1952 il vaccino ricominciò nuovamente a destare interesse anche se accompagnato ancora da un grande scetticismo, mosso dalla credenza, ormai diffusa, che le malattie infettive non rappresentavano più un problema di sanità pubblica. Austrian però, dopo aver isolato e tipizzato gli

agenti responsabili della polmonite, concluse che esistevano buoni motivi per estendere la vaccinazione che rappresentava l'unica alternativa per i soggetti ad alto rischio.

Seguirono numerosi studi, fino a quando la *Food and Drug Administration* dette la licenza ad un vaccino polisaccaridico 14-valente, prodotto dalla Merck nel novembre del 1977, che venisse utilizzato nei soggetti con più di 50 anni ed in quelli con malattie croniche.

Lo *S. pneumoniae* è responsabile di diverse patologie, che differiscono tra loro per gravità ed incidenza. Dal sistema di sorveglianza nazionale, emerge che vengono notificati annualmente 800-1.000 casi di meningite l'anno. L'incidenza di meningite pneumococcica, come riportato dai dati del Ministero della Salute e dell'Istituto Superiore di Sanità, è di 0,5/100.000 casi nella popolazione generale, con interessamento maggiore nelle fasce estreme della vita; i bambini di età 0-4 anni ed i soggetti con età maggiore di 64 anni. Per quanto riguarda il numero di ospedalizzazioni da meningite pneumococcica si stimano, negli ultimi 5 anni disponibili (1999-2003), in media 415 ospedalizzazioni per anno. Inoltre, nel periodo 1989-1998, si sono avuti in media 31 decessi l'anno, appartenenti prevalentemente alla fascia di età maggiore di 64 anni.

I casi di ospedalizzazione per sepsi pneumococcica (1999-2003), risultano essere in media di 212 l'anno, mentre si registrano 1,3 decessi anno (1989-1998).

Le fonti dei dati inerenti le polmoniti pneumococciche riguardano i dati di dimissione ospedaliera ed i dati di mortalità. Le ospedalizzazioni negli ultimi 5 anni disponibili (1999-2003) sono ogni anno in media 2443, con maggiore interessamento dei soggetti > 65 anni (45%). Per quanto riguarda la mortalità, nel periodo 1985-2001, si osserva un notevole aumento, interessando nel 70%-87% dei casi i soggetti > 65 anni.

Più difficoltosa risulta la disponibilità di dati epidemiologici sulle infezioni delle alte vie respiratorie, come le otiti da S. pneumoniae. Non si dispone per questa patologia dati provenienti da fonti sanitarie correnti, anche se sono stati svolti alcuni studi sull'argomento.

La seconda parte del primo capitolo è dedicata ad una approfondita **analisi della letteratura scientifica** pertinente. Si è deciso di orientarci sull'aspetto dell'efficacia vaccinale focalizzandoci sulle revisioni di letteratura ed aggiornandole con gli studi primari pubblicati successivamente. La ricerca di letteratura ha previsto la consultazione delle principali biblioteche elettroniche (Medline, Cochrane Library, DARE, ecc.), giungendo ad individuare 247 record, selezionati poi in base al titolo ed all'eventuale abstract, fino a scegliere 21 revisioni di cui 13 revisioni sistematiche per le quali sono stati reperiti i testi integrali al fine di sottoporli a valutazione di pertinenza e di rilevanza. Le 13 revisioni sistematiche risultano essere nel complesso di buona qualità.

In conclusione, considerando le revisioni sistematiche riguardanti la vaccinazione nei bambini, finora disponibili, robuste evidenze sussistono sulla efficacia della vaccinazione antipneumococcica nel prevenire episodi di malattia pneumococcica invasiva (batteriemie e meningiti), mentre deboli o

assenti sono le evidenze circa l'efficacia della vaccinazione verso polmoniti confermate radiologicamente o episodi di otite media acuta.

Dalla lettura delle revisioni sistematiche prese in considerazione emergono alcuni punti chiave che possono essere così riassunti:

- 1) Molteplicità degli outcome considerati;
- 2) Definizione della fascia di popolazione;
- 3) Tipologie di studio considerate nelle revisioni sistematiche e metanalisi;
- 4) Studi americani mettono in evidenza il fenomeno della "herd immunity".

La ricerca degli studi primari, pubblicati negli ultimi 4 anni, che ha riguardato prevalentemente gli RCT, ha dato come risultato 82 record. Di questi è stato letto il titolo e/o l'abstract, giungendo al recupero ed alla lettura del full-text di 4 lavori. Di questi nessuno valutava l'efficacia della vaccinazione negli adulti, mentre avevano come popolazione di studio i bambini e gli outcome di interesse erano nella maggior parte le otiti medie (3/4) o le polmoniti (1/4). Vista l'assenza di studi primari di tipo RCT rivolti agli adulti, la ricerca è stata successivamente estesa per questa popolazione ad altri tipi di disegno di studio. Sono stati ottenuti 195 record con disegni di studio molto eterogenei. Sono stati scelti 10 articoli di interesse, dopo aver escluso le revisioni, le metanalisi, le lettere e gli editoriali e letto il titolo e/o l'abstract dei restanti lavori. La maggioranza degli studi scelti aveva come outcome le infezioni pneumococciche invasive (6/10) o le polmoniti (3/10).

A questo lavoro di ricerca è stato necessario aggiungere un ulteriore aggiornamento della letteratura (luglio 2006- maggio 2007). Questo addendum si è reso necessario da una parte per la continua evoluzione della letteratura sull'argomento, dall'altra per il prolungarsi del lavoro di redazione del presente rapporto che aveva concluso la fase di revisione sistematica della letteratura già nel maggio del 2006. Da allora sono usciti altri lavori scientifici che abbiamo ritenuto utile aggiungere pur senza modificare il capitolo relativo già concluso a suo tempo. I lavori reperiti non comportano comunque sostanziali variazioni rispetto a quanto emerso dall'analisi della precedente letteratura scientifica.

In questo capitolo, è stata condotta anche un'analisi della letteratura scientifica per la valutazione economica della vaccinazione contro lo pneumococco riguardante sia i bambini che gli anziani. In questo caso non si tratta di una vera e propria revisione sistematica ma di una preliminare descrizione di studi che hanno considerato questo aspetto del programma di vaccinazione oggetto del dossier. La ricerca del materiale è stata svolta consultando una banca dati di valutazione economica americana, il National Health Service Economic Evaluation Database (NHS EED- database di valutazione economica del Servizio Sanitario Nazionale) per il quinquennio più recente (2002-2006). Complessivamente sono stati identificati 33 articoli di cui 12 revisioni. Tra queste ultime ne sono state selezionate 6, 2 riguardanti la vaccinazione antipneumococcica nei bambini e 4 quella negli anziani.

Infine si è deciso di considerare tra le 6 revisioni selezionate le due più recenti, rispettivamente per i bambini e per gli anziani.

I rimanenti 21 studi primari, in 12 casi riguardavano i bambini e in 9 gli anziani. Tra quelli riguardanti i bambini sono stati presi in esame 3 lavori che rappresentano l'aggiornamento della relativa revisione (1 studio) ed il recupero di lavori non presenti (2 studi) all'interno di tale revisione. Tra quelli riguardanti gli anziani sono stati presi in esame 2 lavori successivi alla revisione sistematica relativa. Per quanto riguarda l'analisi economica riguardante il vaccino nei bambini, gli studi in generale riportano un vantaggio esclusivo per la società. Per quanto riguarda il sistema sanitario questa vaccinazione non risulta essere economicamente vantaggiosa.

Infine, la vaccinazione dei soggetti anziani, questa risulterebbe essere economicamente vantaggiosa per il sistema sanitario solo se si assumesse che il vaccino sia efficace sia per le forme invasive sia per quelle non invasive .

Il secondo capitolo ha riguardato la raccolta di materiali documentativi su quanto avviene a livello internazionale, europeo e nazionale per quanto riguarda vaccinazione contro lo pneumococco. A livello internazionale, gli Stati Uniti sono il primo stato che, nel 2000, ha offerto in modo universale la vaccinazione ai **bambini**. Nel 2005 anche nel Canada e in Australia è stata introdotta nel calendario vaccinale. In ambito europeo la vaccinazione è raccomandata ed offerta gratuitamente in 15 Paesi, l'Inghilterra e la Norvegia hanno recentemente inserito questa vaccinazione nel calendario vaccinale. Per quanto riguarda l'Italia l'offerta vaccinale appare più variegata rispetto alle altre nazioni essendo demandate alle Regioni ed alle Province Autonome le relative decisioni, tenendo conto della situazione epidemiologica locale e la disponibilità economica. La vaccinazione pneumococcica negli **anziani**, a livello internazionale, è stata introdotta negli USA, in Canada e in Australia; mentre in ambito europeo viene raccomandata in 17 Paesi. In Italia, come per la vaccinazione nei bambini, l'offerta vaccinale nelle diverse Regioni appare abbastanza eterogenea.

Il terzo capitolo invece è stato dedicato alla realizzazione di un sintetico bilancio dei risultati del Programma di Sanità Pubblica. Si è trattato di raccogliere quei dati, dove disponibili, riguardanti l'epidemiologia della malattia, il numero delle ospedalizzazioni e delle visite ambulatoriali e il numero dei decessi conseguenti all'introduzione del programma di vaccinazione. I risultati, prevalentemente americani, evidenziano la riduzione dell'incidenza della malattia pneumococcica invasiva nei bambini, inoltre si è assistito ad una riduzione dell'incidenza della patologia anche nei soggetti oltre 65 anni per effetto della "herd immunity". Su questo argomento è stato raccolto il relativo materiale documentativi e riportato in un paragrafo specifico.

In questo capitolo sono inoltre presenti altri due paragrafi, uno dedicato alla co-somministrazione del vaccino 7-valente con altri vaccini nella medesima seduta e un altro nel quale vengono sintetizzati i

lavori riguardanti la situazione italiana, che riportano i principali risultati di impatto epidemiologico derivanti dall'introduzione della vaccinazione universale antipneumococcica sia per i bambini sia per gli anziani attraverso l'uso di modelli matematici revisionali.

Il capitolo successivo, il quarto, ha invece affrontato il tema dal punto di vista dei soggetti interessati (*stakeholders*). In generale, i vaccini sono ritenuti strumenti utili dalla popolazione generale per la prevenzione delle malattie ed il personale sanitario rappresenta la principale fonte di informazione su questo argomento. Anche i genitori ritengono di avere informazioni insufficienti sia sul vaccino 7-valente sia sulla malattia. Inoltre risulta che la meningite è la malattia considerata più pericolosa e maggiormente temuta a differenza di altre malattie prevenibili da vaccino.

Per quanto riguarda l'opinione dei soggetti anziani emerge che la vaccinazione non viene ritenuta uno strumento utile per la prevenzione. In particolare, si riscontra che i soggetti non sono a conoscenza dell'esistenza del vaccino 23-valente, anche se la maggioranza accetterebbe la vaccinazione se consigliata dal proprio medico.

Il capitolo quinto ha raccolto infine le opinioni documentate sulla base del precedente materiale, di un gruppo di esperti, deliberatamente diverso dagli estensori dei quattro capitoli precedenti, sulla consistenza delle prove di efficacia del programma sanitario considerato. Gli esperti hanno anche espresso il loro parere sulla completezza e qualità del lavoro svolto dagli autori dei primi quattro capitoli. Al termine della raccolta delle opinioni, realizzato mediante questionario a risposte chiuse ed aperte, sono stati elaborati dei giudizi per entrambi i tipi di vaccino (7- valente e 23- valente) e che rappresentano il risultato finale del Dossier, esprimendo anche pareri motivati nei confronti di politiche sanitarie da adottare da parte dei decisori di sanità pubblica.

L'ultimo capitolo del Dossier è relativo alla bibliografia consultata.

Concludono il Dossier alcune appendici:

- Schede relative alle revisioni/metanalisi ed agli studi primari sui bambini e sugli adulti.
- Acronimi ed abbreviazioni usati nel testo
- La realizzazione del Dossier.

CAPITOLO 1

Parte prima: Analisi delle basi scientifiche del PSP

1.1: Storia del vaccino contro lo *Streptococcus pneumoniae*

La nascita della vaccinazione pneumococcica la si deve far risalire agli inizi del 1900 (1914), quando Wright arruolò circa 50.000 soggetti e constatò, dopo la vaccinazione, una riduzione di incidenza di polmonite pneumococcica¹.

E' però interessante cercare di capire cosa abbia spinto i medici del tempo o le società scientifiche o altri portatori di interesse, allo sviluppo di questo vaccino fino ad allora sconosciuto e che cosa abbia determinato durante questi decenni ora la fiducia nel vaccino ora il completo scetticismo verso lo stesso; in questo modo potremo anche valutare in oltre un secolo come possano essere cambiati i determinanti di questa pratica sanitaria.

E' del 1881 la scoperta del microrganismo *Streptococcus pneumoniae* grazie a Louis Pasteur e di soli pochi anni più tardi, del 1895, l'identificazione dello pneumococco come responsabile di polmonite nei minatori d'oro del Sud Africa. Il microrganismo era stato reperito nel tessuto polmonare di quei lavoratori deceduti per malattia respiratoria, fra i quali la polmonite era divenuta endemica per le scarse condizioni igieniche e per l'alta diffusibilità del microrganismo, raggiungendo un elevato tasso d'attacco con un'incidenza di 1.800 infezioni su 100.000 persone ogni anno e tasso di mortalità del 35%. Visto il precipitare della situazione, nel 1904 i minatori d'oro in uno sciopero rivendicarono il miglioramento delle loro condizioni sanitarie, chiedendo che venisse fatto qualcosa per ridurre il tasso di mortalità per polmonite. I proprietari delle miniere capirono immediatamente che la polmonite pneumococcica era un problema rilevante, non solo dal punto di vista sanitario, ma soprattutto dal punto di vista economico. Fino a quel momento alcuni ricercatori avevano valutato la possibilità di ricorrere a terapie farmacologiche per curare la polmonite, ed era stato constatato come un derivato del chinino avesse proprietà battericide verso lo pneumococco; purtroppo però, le aspettative furono presto deluse visti gli importanti effetti collaterali del farmaco. Fu così contattato Almroth Wright, che negli anni precedenti si era distinto per aver messo a punto un vaccino per la febbre tifoide che era stato usato durante la guerra dei Boeri, e nel 1911 il ricercatore accettò l'offerta di sviluppare questo nuovo vaccino contro lo pneumococco allo scopo di controllare l'epidemia di polmonite.

¹ Kazanjian P. "Changing interest among physicians toward pneumococcal vaccination throughout the twentieth century" Journal of the history of medicine and allied sciences, Volume 59, Number 4

Negli anni vi furono diversi studiosi che apportarono modifiche al vaccino, come l'inclusione di sierotipi multipli, e che condussero trial per testare il vaccino stesso, raggiungendo talvolta risultati insoddisfacenti. Solo nel 1944 il ricercatore Colin MacLeod, della New York University Medical School, condusse il primo studio randomizzato controllato, con l'uso del placebo, ottenendo evidenze sulla sicurezza e sull'efficacia di un vaccino multivalente, composto dai sierotipi isolati nella epidemia dell'inverno precedente, prodotto dalla Squibb, privo di importanti effetti collaterali. Sulla base di questo trial, due anni più tardi fu ottenuta la licenza da parte della FDA (Food and Drug Administration).

Oltre ad aver atteso 35 anni per lo sviluppo del vaccino, le difficoltà non erano finite; infatti l'anno 1946 coincideva anche con la messa in commercio della penicillina, evento che finì per oscurare l'entusiasmo verso la vaccinazione pneumococcica. Al farmaco venivano attribuite proprietà terapeutiche eccessive, esaltate anche dalla stampa, per la capacità di trattare le infezioni contratte dai soldati durante la seconda guerra mondiale; il *Newsweek* definiva la penicillina come "*the most glamorous drug ever invented*", *Reader's Digest* "yellow magic", *Contemporary Magazine* "... *is the answer to the prayer of every medical man since the world began*". Anche gli studi per testare il farmaco erano soddisfacenti, tanto che la penicillina ben presto fu considerata una sorta di panacea per la polmonite, vista la sua facilità di somministrazione, l'alta efficacia, la rara incidenza di effetti avversi. La fiducia verso questo farmaco fece anche abbandonare la corretta pratica, fino ad allora in uso, di stabilire un'accurata diagnosi batteriologica di polmonite permettendo di identificare il microrganismo responsabile, che in quegli anni nel 95% dei casi era rappresentato proprio dallo pneumococco. Tuttavia questa terapia farmacologica aveva alcuni limiti, rappresentati dal fatto che il farmaco non curava tutte le forme di polmoniti, infatti un 16% di pazienti continuava a morire per polmonite pneumococcica nonostante l'uso di antibiotici, inoltre non incideva sulla riduzione di infezione pneumococcica ed infine iniziavano a svilupparsi casi di antibioticoresistenza.

Fino a quel momento da parte dei medici il vaccino era consigliato solo in situazioni particolari, come durante le emergenze o quando si andava incontro ad un drammatico aumento dell'incidenza dell'infezione. Comunque la scarsa fiducia verso la vaccinazione nasceva anche da alcuni eventi, primo fra tutti i casi mortali di poliomielite conseguenti alla vaccinazione ed il fallimento nella ricerca di un vaccino efficace per combattere la pandemia influenzale del 1918. Va anche considerato come, soprattutto in quegli anni, fosse molto più difficile convincere delle persone asintomatiche ad accettare un'iniezione per prevenire una malattia, piuttosto che convincere persone malate ad aderire ad una terapia.

La stessa casa produttrice del vaccino, che aveva anche il marchio della penicillina, nel periodo 1930-1950 distribuì un opuscolo, "memoranda", per i medici per promuovere i propri prodotti; nel 1948 in uno di questi opuscoli sul vaccino pneumococcico, si diceva che, visti i limiti nelle attese di ridurre le

morti per polmonite con l'uso di antibiotici, era raccomandabile l'immunizzazione attiva verso lo pneumococco su larga scala. Questa affermazione aveva comunque un tono meno "promozionale" rispetto a quello usato per la penicillina, altro prodotto della stessa ditta, suggerendo che il vaccino aveva minor efficacia della penicillina. Siccome non si trattava di un prodotto molto remunerativo, la Squibb nel 1951 abbandonò il vaccino e revocò alla FDA anche la licenza dello stesso, concentrandosi sullo sviluppo di farmaci economicamente più vantaggiosi come sulfadiazine e penicilline.

A far destare un nuovo interesse per la vaccinazione era necessario l'intervento di Austrian, un medico che lavorava al King Medical Hospital di Brooklyn, che nel 1952 prese parte ad un progetto che aveva lo scopo di stimare l'incidenza della polmonite pneumococcica. Infatti era convinto che una delle più frequenti cause di ospedalizzazione rimaneva la polmonite pneumococcica e che l'abbandono della pratica di tipizzazione degli agenti responsabili di polmonite aveva solo portato a sottostimare il problema. Fu così reintrodotta la tecnica di isolamento e tipizzazione e i sospetti di Austrian furono presto confermati: l'incidenza rimaneva alta (50 casi su 100.000 l'anno) ed anche il tasso di letalità per le forme batteriemiche negli adulti (17% nella popolazione generale e 25% nei soggetti con più di 50 anni o con patologie croniche), nonostante l'uso di antibiotici. Austrian concluse che esistevano buoni motivi per estendere la vaccinazione, che rappresentava l'unica alternativa per i soggetti ad alto rischio.

Tuttavia vi era un grande scetticismo, mosso anche dalla credenza, ormai diffusa, che le malattie infettive non rappresentavano più un problema di sanità pubblica, contrastati dagli antibiotici e che presto sarebbero state soppiantate dalle malattie croniche.

Le raccomandazioni di Austrian comunque non passarono inosservate da Westphal, un uomo che si occupava del marketing farmaceutico, che chiese ad un rappresentante della Squibb di produrre nuovamente il vaccino; la politica della FDA non permetteva però di rimettere in commercio un prodotto la cui licenza era stata revocata e fu chiesto ad Austrian di realizzare un nuovo vaccino e di condurre un trial clinico per valutarne la sua efficacia. Prima di far ciò il ricercatore ritenne opportuno condurre uno studio multicentrico di sorveglianza in dieci ospedali sentinella per avere una base su cui testare l'efficacia del vaccino. Lo studio iniziò nel 1967 e furono identificati 14 sierotipi prevalenti responsabili dell'85% delle infezioni, con tasso di letalità per polmonite pneumococcica simile a quello ottenuto dallo studio fatto a Brooklyn. Nel 1972 venne iniziato anche un trial controllato fra i minatori d'oro del Sud Africa, fra i quali vi era ancora un alto tasso d'attacco per le infezioni pneumococciche. Dopo 4 anni il vaccino mostrò un'efficacia del 79% nel prevenire le infezioni dovute ai ceppi inclusi. Sulla base di questo trial, la FDA dette la licenza ad un vaccino polisaccaridico 14-valente, prodotto dalla Merck nel Novembre 1977, da essere utilizzato nei soggetti con più di 50 anni ed in quelli con malattie croniche.

Lo scetticismo verso la vaccinazione da parte dei medici permaneva, infatti questi obiettavano che i risultati ottenuti nei minatori d'oro in Sud Africa non potessero essere estesi alla popolazione a rischio degli Stati Uniti, composta soprattutto da anziani. Da questo momento furono in molti, prima fra tutti Claire Broome dei CDC nel 1981, a ritenere che il vaccino non potesse essere raccomandato in modo universale fra gli anziani o in soggetti ad alto rischio, fino a che non vi fosse una dimostrazione di efficacia anche in questo gruppo della popolazione, oltre che nei giovani. D'altra parte lo stesso Austrian, sulla base dell'incidenza della patologia nella popolazione degli Stati Uniti, molto più bassa di quella del Sud Africa, si rese conto che era necessaria una popolazione di grandi dimensioni (oltre 100.000 soggetti) affinché i risultati degli studi fossero statisticamente significativi. Comunque, basandosi sui risultati di alcuni studi (Shapiro et al, Butler et al) si ritenne di confermare l'efficacia della vaccinazione anche in soggetti di oltre 65 anni.

Dal 1970 si notò un aumento di ceppi di pneumococco penicillino-resistenti, divenendo questo un problema clinico rilevante in molte aree geografiche. Veniva così enfatizzata l'importanza della vaccinazione come mezzo per prevenire l'infezione accompagnata da un declino nelle aspettative degli antibiotici, visto che continuava ad aumentare l'incidenza di ceppi resistenti a diversi antibiotici, non solo alla penicillina. A conferma di questo cambiamento nell'opinione pubblica, nel 2002 uscì sul NEJM un editoriale nel quale Morton Swartz, esperto di malattie infettive dell'Ospedale di Massachusetts dichiarava: *"Immunisation for adults against invasive S. pneumoniae infections should help reduce drug-resistant pneumococcal infections"*.

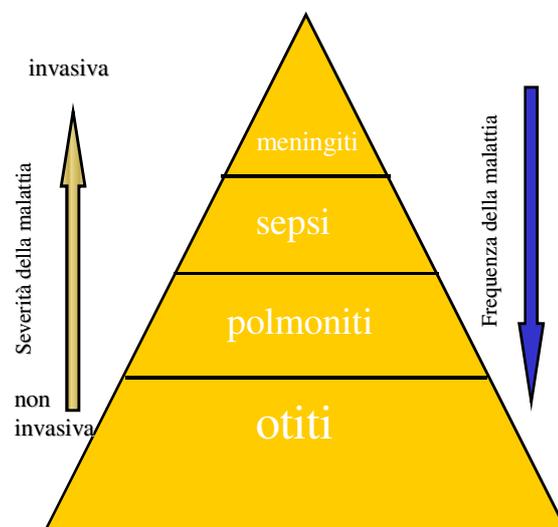
1.2: Quadro epidemiologico

Verranno analizzate in questo capitolo le più importanti variabili epidemiologiche come incidenza, ospedalizzazione, mortalità e complicanze, relative alle patologie causate dal microrganismo (infezioni pneumococciche invasive, polmoniti, otiti, ecc.) a livello internazionale. Segue poi il quadro epidemiologico riferito alla realtà nazionale e regionale. In ogni contesto si farà riferimento a dati provenienti da statistiche sanitarie correnti e da studi ad hoc.

Il microorganismo *Streptococcus pneumoniae* è responsabile di diverse patologie, che differiscono fra loro per gravità e incidenza.

Si definisce come **infezione pneumococcica invasiva**² un'infezione caratterizzata dalla presenza di *S. pneumoniae* nel sangue o nel liquor; di queste fanno parte i casi di **meningite** pneumococcica, definiti dall'isolamento di *S. pneumoniae* nel liquor (indipendentemente dall'isolamento nel sangue) oppure dalla positività per la ricerca di antigene nel liquor (confermata presso l'ISS con PCR) e i casi di **sepsi**, definiti dall'isolamento di *S. pneumoniae* nel sangue (sono esclusi i casi di meningite con emocoltura positiva). Le meningiti rappresentano il quadro clinico più severo, ma sono solo una minoranza (8-14%) di tutte le malattie invasive da pneumococco.

Figura n. 1: principali patologie causate da *Streptococcus pneumoniae*



- **1.2.1: Stati Uniti**

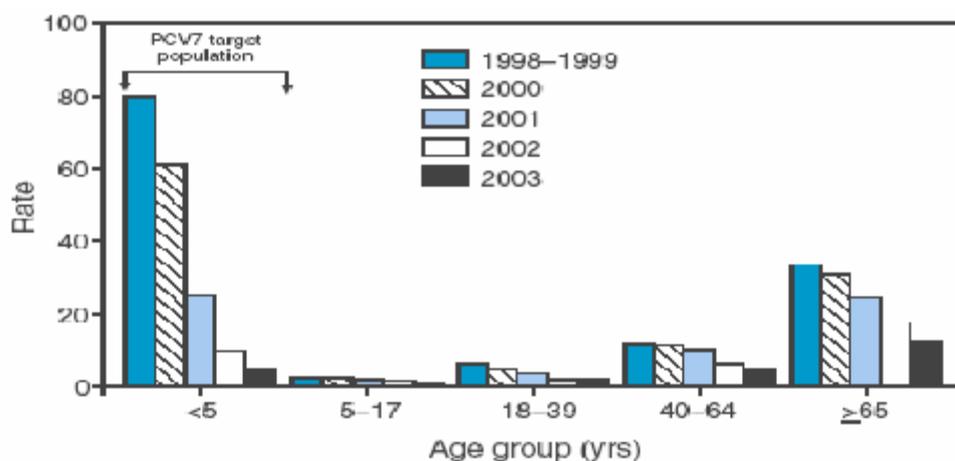
Infezioni pneumococciche invasive

Negli Stati Uniti è stata attivata la sorveglianza delle infezioni pneumococciche invasive (IPD) alcuni anni prima dell'introduzione del programma di vaccinazione nei bambini, avvenuta nell'anno 2000. In un report apparso su MMWR del CDC³, viene valutata l'incidenza della malattia dal periodo 1998-1999 al 2003, utilizzando i dati provenienti dall' **"Active bacterial core surveillance (ABCs) of the emerging infections program network"**. In alcune aree ben definite è stata condotta la sorveglianza attraverso i contatti con tutti i laboratori di microbiologia clinica. I campioni di pneumococco isolati venivano anche sierotipizzati per poter valutare se erano sierotipi vaccinali o non.

Nel periodo considerato l'incidenza di IPD da sierotipi vaccinali fra i bambini con meno di 5 anni è passata da 80 casi per 100.000 a 4,6 casi per 100.000.

Nelle persone di oltre 65 anni invece l'incidenza della malattia da sierotipo vaccinale è passata da 33,6/100.000 nel periodo 1998-1999 a 11,9/100.000 nell'anno 2003.

Figura n. 2: incidenza della malattia pneumococcica invasiva da sierotipo vaccinale suddivisa per fascia d'età nel periodo 1998-2003 negli U.S.A. (fonte CDC)



^ Per 100,000 population.

† For each age group, the decrease in VT IPD rate for 2003 compared with the 1998-1999 baseline is statistically significant ($p < 0.05$).

Altra possibile fonte di informazioni proviene dalle **schede di dimissione ospedaliera**. Come per la misura di incidenza delle infezioni pneumococciche invasive, anche per l'ospedalizzazione è stato calcolato il tasso prima e dopo l'introduzione della vaccinazione. In uno studio pubblicato

² Protocollo per la sorveglianza delle malattie invasive da Streptococcus Pneumoniae in Piemonte e Puglia

http://www.asl20.piemonte.it/SEPI/prelv/protocollo_pnc.PDF

³ MMWR "Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease - United States, 1998-2003" September 16, 2005/Vol. 54/N° 36

recentemente⁴ vengono esaminati i trend nei tassi di ospedalizzazione sia tra i bambini che tra gli adulti con infezione pneumococcica invasiva.

Dal 1998 al 2003 si nota una riduzione nel tasso di ospedalizzazione per infezione pneumococcica invasiva, che passa da un valore di 9,12/100.000 a 5,6/100.000. Vengono poi esaminate separatamente le schede di dimissione ospedaliera per batteriemia e meningite pneumococcica:

- nel caso della batteriemia pneumococcica il tasso di ospedalizzazione per tutte le età è di 8,86/100.000 nel 1998 che scende a 5,86/100.000 nel 2003. Suddividendo per fascia d'età si nota come nei bambini con meno di 4 anni il tasso passa da 18,43/100.000 a 9,19 e negli ultrasessantacinquenni da 30,05/100.000 a 19,29/100.000
- il tasso di ospedalizzazione per meningite pneumococcica si attestava intorno a 1,60/100.000 prima dell'introduzione della vaccinazione ed è sceso a 0,53/100.000 dopo l'introduzione. In questo caso non sono disponibili i tassi stratificati per fasce d'età.

Figura n. 3: tasso di ospedalizzazione prima e dopo l'introduzione del vaccino pneumococcico coniugato per pazienti ammessi con batteriemia o meningite

Disease, age	Discharge rate per 100,000 person-years (95% CI)		P ^a
	Prelicensure period	Postlicensure period	
Any bacteremia			
All ages	269.46 (237.77–301.15)	283.38 (250.05–316.70)	.555
0–4 years	373.02 (182.9–563.11)	304.16 (143.20–465.12)	.592
≥65 years	1235.03 (605.66–1864.40)	1278.07 (576.67–1979.48)	.929
Pneumococcal bacteremia			
All ages	8.86 (6.43–11.29)	5.86 (3.79–7.93)	.085
0–4 years	18.43 (10.85–26.02)	9.19 (4.15–14.23) ^b	.147
≥65 years	30.05 (22.98–37.12)	19.29 (13.62–24.96)	.029
Any bacterial meningitis, all ages	4.75 (3.08–6.43)	4.61 (2.62–6.59)	.916
Pneumococcal meningitis, all ages	1.60 (1.01–2.20)	0.53 (0.19–0.87) ^b	.007

^a By the 2-tailed unpaired *t* test.

^b Based on 40–60 actual records from the National Hospital Discharge Survey.

⁴ Saham S et al "Trends in invasive pneumococcal disease-associated hospitalisations" CID (Clinical Infectious Disease) 2006;42 (1 January)

Polmonite

Molti studi hanno valutato l'incidenza di polmonite pneumococcica associata a batteriemia, ma risulta molto più difficoltosa la stima dei casi globali di polmonite pneumococcica a causa dei limiti di sensibilità e specificità delle metodiche diagnostiche che non sempre permettono una diagnosi eziologica adeguata.

La maggior parte degli studi disponibili valuta il numero di casi di polmonite pneumococcica sulla base dei dati di ospedalizzazione, che rappresentano solo una piccola percentuale dei casi globali di questa patologia. Negli USA si stima che ogni anno in tutte le fasce d'età i casi complessivi di polmonite pneumococcica richiedenti ospedalizzazione siano 100.000-135.000⁵; inoltre lo *Streptococcus pneumoniae* è responsabile del 20-24% del totale dei 4.000.000 di morti per polmonite che avvengono ogni anno fra i bambini⁶.

Tuttavia anche l'utilizzo dei dati provenienti da queste fonti sanitarie correnti non è privo di errore. Uno studio pubblicato nel 1999⁷ valuta l'accuratezza dei codici ICD-9-CM per identificare i casi di polmonite pneumococcica in soggetti ospedalizzati con polmoniti acquisite in comunità. Tra Gennaio 1991 e Marzo 1992 vi furono 4.385 pazienti di oltre 18 anni ospedalizzati per polmoniti acquisite in comunità nei 15 ospedali dello Ohio. Di questi, sulla base di records medici (esame fisico, valutazione dei sintomi, esami microbiologici e dati radiologici) e di questionari, 240 (5,5%) avevano una patologia pneumococcica definita, 53 (1,5%) probabile e 268 (6,1%) possibile. I codici ICD-9-CM più spesso utilizzati nelle SDO erano: 481.0 "polmonite pneumococcica" (sensibilità 58,3%), 38.0 "setticemia streptococcica" (sensibilità 20,4%), 38.2 "setticemia pneumococcica" (sensibilità 19,2%), 518.81 "danno respiratorio" (sensibilità 15%), 486.0 "polmonite da agente non identificato" (sensibilità 14,2%) e "482.3 polmonite streptococcica" (sensibilità 11,3%).

Altra fonte di dati proveniente da statistiche sanitarie correnti è rappresentata dai dati di mortalità; in uno studio di sorveglianza condotto nel 1996⁸ venivano stimate le morti per polmonite pneumococcica richiedenti ospedalizzazione. Partendo da un totale di 12.194 casi di IPD avvenuti dal 1995 al 1997, venivano identificati 6.570 (54%) casi di polmonite. Il 97% di questi, ossia 5.873 venivano classificati come CAP (community-acquired pneumonia) ed avevano un tasso globale di letalità del 12%. Questo valore era più alto in soggetti anziani o con particolari condizioni di immunodepressione.

Sulla base di questi dati ed estendendoli all'intera popolazione degli USA gli autori stimano che il numero globale di pazienti ospedalizzati nell'anno 1996 per polmonite pneumococcica invasiva sia

⁵ Zimmerman R. K. et al "Pneumococcal conjugate vaccine for young children" American Family Physician May 15, 2001 / Vol 63, N° 10

⁶ Lieu T. A. et al "Projected cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in healthy infants and young children" JAMA 2000; 283:1460-8

⁷ Guevara R. E. Et al "Accuracy of ICD-9-CM codes in detecting community-acquired pneumococcal pneumonia for incidence and vaccine efficacy studies" American Journal of Epidemiology Vol. 149, N° 3, 1999 pag 282-9

pari a 31.479. Facendo poi ulteriori assunzioni, ossia che un 10% di IPD siano sfuggite al loro sistema di sorveglianza (per mancanza di coltura batterica o per l'instaurarsi di una terapia antibiotica prima dell'arrivo in ospedale) e che le polmoniti pneumococciche invasive costituiscano 1/5-1/3 delle polmoniti pneumococciche totali, gli autori stimano che vi siano state nel 1996 un totale di 71.000-140.000 polmoniti non batteriemiche e che il numero totale di polmoniti pneumococciche sia stato di 106.000-175.000. Il tasso di letalità per le polmoniti non batteriemiche è stimato essere pari ad 1/3-1/2 di quelle batteriemiche per cui nel 1996 negli USA vi sono state 7.000-12.500 morti per polmonite pneumococcica che hanno richiesto ospedalizzazione

Otite

Come è comprensibile, risulta molto difficile stimare l'incidenza di episodi di otite media acuta (OMA). Si pensa che ogni anno negli Stati Uniti vi siano 6.000.000 di casi di otiti medie acute⁹ responsabili di 20.000 visite nei bambini, ossia il 18% delle visite ambulatoriali in età prescolare¹⁰. Le conseguenze a lungo termine di questa patologia sono rappresentate da difficoltà di udito e di linguaggio. Lo *Streptococcus pneumoniae* è l'agente eziologico batterico che più spesso è responsabile di OMA, essendo presente nel 28-55% dei casi.

⁸ Feikin D.R. et al "Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-7" American Journal of Public Health February 2000, Vol. 90, No. 2

⁹ Zimmerman R. K. et al "Pneumococcal conjugate vaccine for young children" American Family Physician May 15, 2001 / Vol 63, N° 10

¹⁰ Eskola J. et al "Efficacy of pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media" NEJM, Vol. 344, N° 6 Feb 8, 2001

- **1.2.2: Inghilterra**

Infezioni pneumococciche invasive

In Inghilterra e Galles la più esaustiva fonte di dati per l'accertamento di infezioni pneumococciche invasive (IPD) è il **PHLS Communicable Disease Surveillance Centre (CDSC)**.

Ogni settimana i laboratori di sanità pubblica e gli ospedali di Inghilterra e Galles fanno report al CDSC su base volontaria di tutti i campioni batterici clinicamente significativi isolati dal sangue, dal liquido cerebrospinale o da altri siti sterili. Ogni report corrisponde ad un episodio di malattia e contiene informazioni su: data di nascita del paziente, età, sesso, laboratorio e provenienza del materiale isolato. Possono esserci informazioni ulteriori su episodi clinici associati, suscettibilità agli antibiotici.

Durante il 1999 sono stati isolati 4.522 campioni provenienti da infezioni pneumococciche invasive (IPD) in 214 differenti laboratori, con un'incidenza di 8,6/100.000 (IC 95%: 8,3-8,8). Anche se le notifiche sono su base volontaria, si stima che oltre il 90% dei laboratori di Inghilterra e Galles comunichi l'avvenuto isolamento da sangue o liquido cerebrospinale.

Figura n. 4: numero (tasso su 100.000 abitanti) di infezione pneumococcica invasiva (IPD) in Inghilterra e Galles nel periodo 1996-1999

Age group	1996	1997	1998	1999
< 1 month	44 (83.0)	48 (88.5)	36 (68.2)	27 (51.6)
1-11 months	194 (33.3)	227 (38.0)	219 (37.7)	217 (37.7)
1-4 years	271 (10.1)	276 (10.5)	329 (12.6)	298 (11.5)
5-9 years	68 (2.0)	58 (1.7)	74 (2.1)	65 (1.9)
10-14 years	34 (1.1)	38 (1.2)	38 (1.1)	34 (1.0)
15-44 years	636 (2.9)	757 (3.4)	655 (3.0)	602 (2.7)
45-64 years	803 (6.8)	938 (7.8)	804 (6.6)	829 (6.8)
65-74 years	901 (20.1)	910 (20.5)	846 (19.2)	820 (18.8)
75+ years	1625 (43.1)	1751 (45.7)	1617 (41.6)	1630 (41.6)
Total	4576 (8.8)	5003 (9.6)	4618 (8.8)	4522 (8.6)

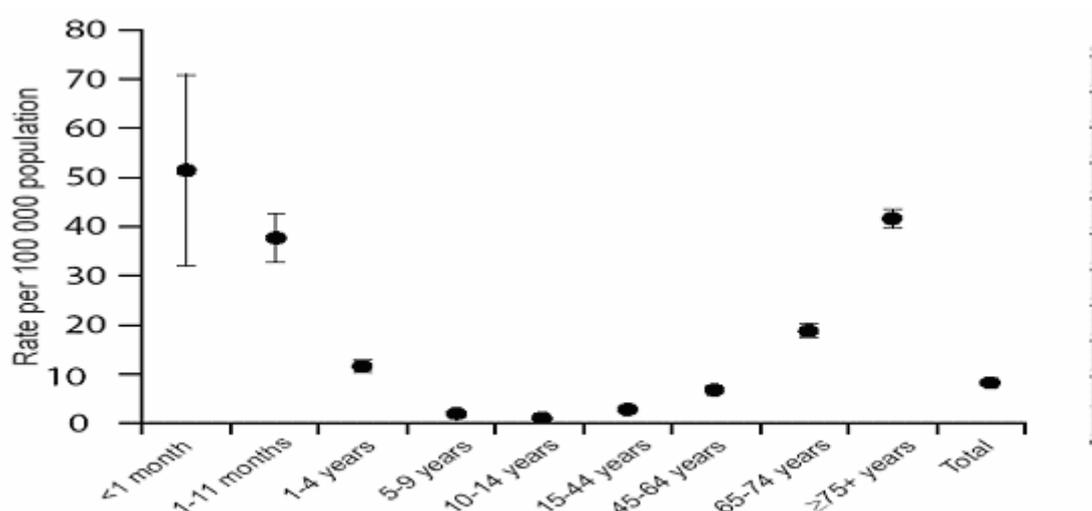
Considerando invece solo i casi di meningite pneumococcica, il tasso d'incidenza scende a 0,6/100.000 (IC 95%: 0,6 – 0,7) con differenze fra le diverse Regioni: da 0,45/100,000 per il Sud-Est (IC 95%: 0,3-0,6) a 0,85/100,00 (IC 95% 0,6 –1,1) per il Sud-ovest.

Variazioni di incidenza di IPD e meningite fra le diverse Regioni o fra i laboratori sono probabilmente dovute ad alcuni fattori fra cui: efficienza dei sistemi di notifica, popolazione interessata, frequenza con cui le colture di sangue e di liquido cerebro-spinale vengono raccolte ed esaminate.

E' chiaro che l'incidenza più alta di IPD si abbia fra bambini o negli anziani, raggiungendo nell'anno 1999 tassi di 37,7/100.000 in bambini con meno di 1 anno e 41,6/100.000 fra gli adulti con più di 75 anni.

Inoltre si ha un consistente trend stagionale nella comparsa di IPD con massima incidenza nei mesi invernali (picco in Dicembre e Gennaio) quando i valori sono da 3 a 5 volte superiori.

Figura n. 5: tassi di IPD suddivisi per età (IC 95%) per 100.000 abitanti in Inghilterra e Galles



Oltre a questi dati routinari sono stati condotti numerosi studi allo scopo di stimare l'incidenza delle diverse patologie causate da *Streptococcus pneumoniae*

Lo studio¹¹ di Ispahani, che rappresenta uno degli studi di sorveglianza con più ampio periodo di osservazione, si propone di valutare l'incidenza di IPD pediatrica, partendo dall'analisi dei dati ospedalieri di bambini di 0-16 anni con IPD che si sono presentati all'ospedale universitario di Nottingham o all'ospedale della città di Nottingham tra Gennaio 1980 e Dicembre 1999. I due ospedali coprono una popolazione di circa 750.000 abitanti, servita da un solo laboratorio di microbiologia e sanità pubblica. Vengono date le definizioni delle diverse patologie (IPD, meningite, polmonite pneumococcica) indicando il modo per fare diagnosi. I dati di incidenza delle patologie, suddivisi per classi di età sono riportati in tabella.

¹¹Ispahani P et al "Twenty year surveillance of invasive pneumococcal disease in Nottingham: serogroups responsible and implications for immunisation" Arch Dis Chil 2004;89:757-762

Nel periodo considerato vi furono 266 casi di IPD, il 40% dei casi nella prima decade ed il 60% nella seconda decade. I casi di IPD potevano essere suddivisi in:

- Meningiti: 32%
- Polmonite: 31%
- Batteriemia senza un focus specifico: 30%
- Artrite settica: 3%
- Cellulite periorbitale: 3%
- Cellulite: 1%

Suddividendo i casi totali per età si nota come il 39% dei bambini avesse meno di 1 anno ed il 60% meno di 2 anni; nel 38% dei bambini con meningite e nel 38% di quelli con IPD era presente una condizione di rischio.

La mortalità per tutti i casi di IPD era dell'11% e saliva al 20% fra i bambini con meningite, con valori maggiori nei bambini con preesistenti condizioni di rischio (23%) rispetto a quelli senza condizioni di rischio (4,3%). Fra i bambini con meningite, il 26% dei sopravvissuti ha riportato sequele neurologiche.

Figura n. 6: incidenza di IPD e Meningite fra i bambini (/100.000) di Nottingham

Incidenza di IPD e Meningite /100.000				
Età	Manifestazioni cliniche	1980-1999	1980-1989	1990-1999
<1anno	IPD	47.1	38.0	55.2
	Meningite	21.8	20.0	23.4
<2anni	IPD	37.8	32.8	42.1
	Meningite	14.8	14.5	15.0
<5anni	IPD	20.0	17.1	22.5
	Meningite	6.6	6.1	6.9
<15anni	IPD	7.9	6.5	9.3
	Meningite	2.4	2.1	2.6

Un ulteriore studio¹² è stato condotto per valutare l'incidenza di sequele conseguenti ad episodi di meningite nei bambini, dopo 5 anni dall'episodio stesso. Si tratta di uno studio caso-controllo tramite questionario. Mediante un precedente studio prospettico nazionale condotto in Inghilterra e Galles tra il 1985 ed il 1987 sono stati identificati i bambini che avevano avuto la meningite durante il primo anno

di vita; sono stati inviati questionari sia ai medici sia ai genitori dei bambini con precedente episodio di meningite, sia ai genitori dei controlli, appaiati ad ogni caso, per indagare le condizioni di salute ed il grado di disabilità.

Venivano anche esaminati gli agenti eziologici causa di meningite e l'età di comparsa della malattia.

Fra i bambini sopravvissuti all'episodio iniziale di meningite (1717), il 15,6% aveva disabilità, con un rischio aumentato di 10 volte rispetto ai controlli (RR=10,3; IC 95%: 6,7-16,0 con $p < 0.001$). Analizzando i vari tipi di disabilità, si nota come la difficoltà di linguaggio e la disabilità neuromotoria, riportate rispettivamente dal 7,5% e 8,1% dei bambini con pregresso episodio di meningite, risultano quelle con maggior rischio relativo (7 ed 8,6) rispetto ai controlli.

L'età di comparsa della meningite era correlata con la disabilità, infatti se l'infezione era stata contratta nel primo mese di vita la probabilità di avere disabilità, in particolare neuromotoria, era maggiore rispetto ad altri periodi di comparsa.

Facendo un'ulteriore analisi per microrganismo responsabile della meningite, lo *Streptococcus pneumoniae* risultava associato ad un più alto tasso di disabilità rispetto agli altri microorganismi che sono solitamente causa di meningite, ossia *Haemophilus influenzae* e *Neisseriae meningitidis*.

Polmonite

Da uno studio prospettico¹³ condotto su 154 bambini immunocompetenti di età inferiore ai 18 anni, ospedalizzati da Gennaio 1999 a Marzo 2000 per infezioni delle basse vie respiratorie, emerge come nel 44% di queste l'agente eziologico responsabile sia *Streptococcus pneumoniae*; considerando solo le infezioni da documentato agente batterico (costituenti il 60% del totale) i valori salgono al 73%.

Il problema della sottostima dei casi di polmonite pneumococcica viene valutato anche in uno studio pubblicato nel 2003¹⁴, nel quale si cerca di stimare la proporzione di infezioni ad eziologia non specificata, attribuibili all'agente eziologico *Streptococcus pneumoniae*, facendo uso di test diagnostici molecolari come la PCR. Infatti precedentemente con la stessa metodica era stato valutato che utilizzando come fonte dei dati le sole statistiche ospedaliere (HES: Hospital Episode Statistics), si aveva una sottostima di morti per IPD pediatrica variabile dal 15 al 45%.

Gli autori prendono come popolazione target bambini di età compresa tra i 3 mesi ed i 5 anni che nell'anno 1999 erano stati ospedalizzati con diagnosi di setticemia, meningite o polmonite ad eziologia non specificata, e stimano che un 36% di queste polmoniti (2.548/8.853) abbia come agente eziologico lo *Streptococcus pneumoniae*. Quindi, a fronte di soli 216 episodi di polmonite da *Streptococcus pneumoniae* codificati come tali, ve ne sono altri 2.548 casi codificati come "polmonite

¹² Bedford H. et al "Meningitis in infancy in England and Wales: follow up at age 5 years BMJ Volume 323 8 Settembre 2001

¹³ Michelow C. et al "Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children" Pediatrics Vol. 113 N. 4 April 2004

non specificata” che potrebbero essere assegnati allo stesso agente, risultando una sottostima nella diagnosi di polmonite pneumococcica del 92%. Dallo studio emerge inoltre come la sottostima non varia nelle diverse fasce d’età.

Da un recente studio¹⁵, che ha come scopo quello di valutare l’impatto potenziale di alcune strategie vaccinali con vaccino pneumococcico coniugato, viene stimata l’epidemiologia di alcune patologie causate dallo pneumococco in epoca prevaccinale. Come fonti di dati si usano quelle provenienti da statistiche sanitarie correnti ed anche il sistema di sorveglianza dei pediatri sentinella. Ogni anno circa 5.800 ospedalizzazioni hanno nella diagnosi come agente eziologico “*Streptococcus pneumoniae*” e oltre 40.000 avvengono per polmonite lobare; inoltre le visite ambulatoriali pediatriche per polmoniti pneumococciche acquisite in comunità sono stimate essere circa 70.000. Va precisato come una quota significativa di ospedalizzazioni o visite ambulatoriali per patologie pneumococciche avvenga in soggetti ad alto rischio.

In uno studio condotto da McIntosh¹⁶ sulla base di modelli matematici si cerca di valutare l’impatto globale della polmonite da tutte le cause in una coorte di bambini dalla nascita ai 10 anni, ospedalizzati e non: il numero di episodi per ogni coorte di nascita risulta pari a 122.939.

Otite

Sempre dallo studio di Melegaro¹⁷ emerge come ogni anno si abbiano 15.000 ospedalizzazioni per otite media ed oltre 630.000 visite ambulatoriali per la medesima patologia.

Utilizzando invece come fonte di dati il GPRD (General Practice Research Database)¹⁸ si stima come nei bambini dalla nascita ai 10 anni il numero di episodi di otite media acuta da tutte le cause in ogni coorte di nascita sia pari a 757.128.

¹⁴ McIntosh E. D. et al “How many episodes of hospital care might be prevented by widespread uptake of pneumococcal conjugate vaccine?” Arch Dis Child 2003; 88:859-61

¹⁵ Melegaro A. et al “The current burden of pneumococcal disease in England and Wales” J Infect. 2006 Jan;52(1):37-48

¹⁶ McIntosh E.D.G. et al “The cost of paediatric pneumococcal disease in the UK and the potential cost-effectiveness of preventing using 7-valent pneumococcal conjugate vaccine” Vaccine 21 (2003) 2564-2572

¹⁷ Melegaro A. et al “The current burden of pneumococcal disease in England and Wales” J Infect. 2006 Jan;52(1):37-48

¹⁸ McIntosh E.D.G. et al “The cost of paediatric pneumococcal disease in the UK and the potential cost-effectiveness of preventing using 7-valent pneumococcal conjugate vaccine” Vaccine 21 (2003) 2564-2572

- **1.2.3: Italia**

Infezioni pneumococciche invasive

Fonti sanitarie correnti

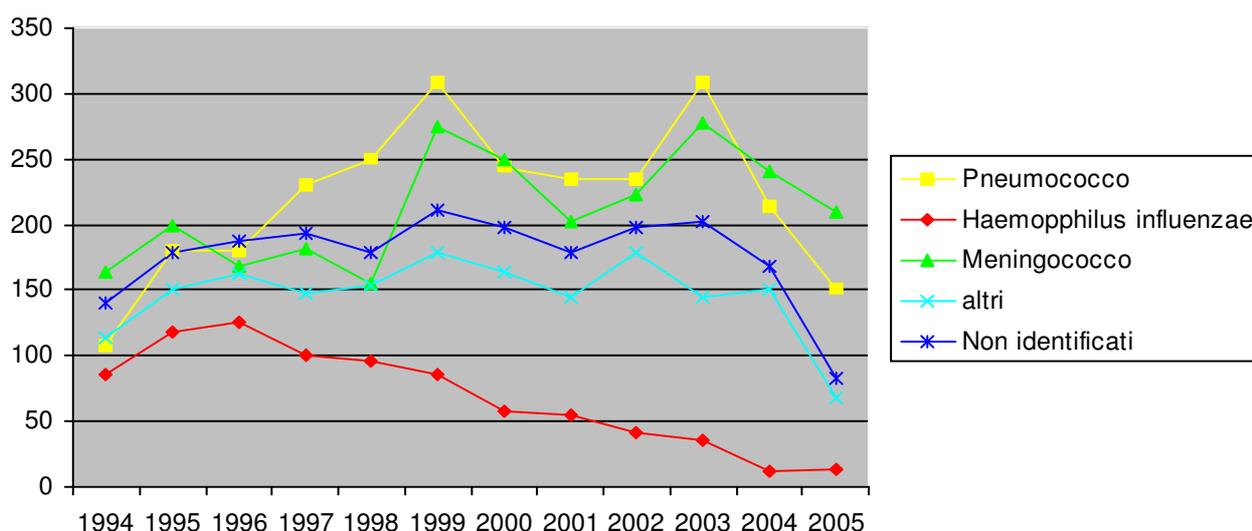
In Italia l'unica fonte di informazione sulle infezioni pneumococciche invasive finora disponibile, è rappresentata dalla **sorveglianza nazionale delle meningiti batteriche**¹⁹, che raccoglie ed integra le segnalazioni provenienti dal sistema di notifica e dalle direzioni sanitarie ospedaliere²⁰.

Tale sistema prevede la compilazione di una scheda ad hoc per la raccolta, oltre che dei dati del medico notificatore e della struttura di ricovero, anche di quelli anagrafici del paziente, del quadro clinico, dei criteri diagnostici, dell'esito del decorso clinico; istituito nel 1994 è gestito in modo integrato dal Ministero della Salute (Dipartimento della Prevenzione) e dall'Istituto Superiore di Sanità (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica e Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica), presso i quali pervengono le schede i cui dati sono registrati e successivamente elaborati.

I dati della sorveglianza inoltre sono confrontati, ed eventualmente integrati, con i dati di notifica delle meningiti meningococciche di classe II, ed eventualmente notifiche di altre meningiti ad eziologia batterica comprese nella classe V, secondo il D.M. 15/12/90.

Dal sistema di sorveglianza emerge²¹ come i casi di meningite batterica notificati ogni anno in Italia si attestino sugli 800-1.000 l'anno.

Figura n. 7: casi di meningite batterica notificati nel periodo 1994-2005 per agente eziologico (dati S.I.M.I.)



¹⁹ Circolare 400.2/15/3290 del 27 Luglio 1994. Sorveglianza delle meningiti batteriche. Ministero della Salute

²⁰ Pompa MG. "Modalità di sorveglianza delle malattie invasive" Ann Ig 2002 (Suppl. 7); 14:17-20

²¹ <http://www.simi.iss.it/sintesi1.htm> (accesso il 16/01/06)

I valori più bassi relativi al primo anno (1994) potrebbero essere in parte da attribuire al fatto che il sistema di sorveglianza speciale per le meningiti batteriche è stato istituito proprio in quell'anno.

E' interessante notare come negli anni non ci sia stata una riduzione dei casi di meningite batterica, nonostante la disponibilità di due tipi di vaccini (contro l'*Haemophilus influenzae* e Meningococco).

Dal 1996 il patogeno più frequentemente identificato fra i casi di meningite con eziologia accertata è stato lo *S. pneumoniae*, seguito da *Neisseria meningitidis* e da *Haemophilus influenzae*.

Nel 1994 lo *Streptococcus pneumoniae* era responsabile del 24% delle meningiti da eziologia accertata, nel 2003 del 40% divenendo la causa più importante di meningite.

Dai dati sopra riportati emerge come l'incidenza di meningite pneumococcica in Italia sia pari a 0,5/100.000 nella popolazione generale.

Uno studio effettuato dal Ministero della Sanità e dall'Istituto Superiore di Sanità negli anni 1994-1998²², evidenzia come l'incidenza di meningite pneumococcica sia maggiore nelle fasce estreme della vita, attestandosi su 1,1/100.000 nei bambini di 0-4 anni e 0,6/100.000 nei soggetti maggiori di 64 anni.

L'età media dei casi di meningite da pneumococco è maggiore rispetto ai casi da meningococco e da *Haemophilus*: nel 2003 è risultata pari a 46 anni.

Figura n. 8: casi di meningite pneumococcica nel periodo 1994-2005 per fasce d'età (fonte dati: S.I.M.I.- I.S.S.)

	0	1-4	5-9	10-14	15-24	25-64	>64	n.i.	Totale
1994	9	10	3	7	2	42	34	1	108
1995	14	15	11	3	9	87	38	2	179
1996	10	15	5	7	6	91	49	2	185
1997	20	19	9	2	14	97	68	2	231
1998	19	25	4	7	14	106	82	2	259
1999	13	22	5	2	13	154	97	3	309
2000	18	20	6	6	7	123	62	1	243
2001	16	30	4	5	6	106	65	3	235
2002	23	25	9	3	8	99	64	4	235
2003	22	31	7	7	11	121	108	2	309
2004	19	19	6	3	5	130	113	5	300
2005*	17	25	3	5	8	123	106	4	291
2006*	6	8	3	2	5	73	61	1	159
Totale	206	264	75	59	108	1381	947	32	3042

La distribuzione per fasce d'età, considerando il periodo 1994-2006, seppur con dati parziali relativi agli ultimi anni, può essere così riassunta: il 15% delle meningiti da pneumococco avviene in soggetti

²²Pompa MG. et al " Meningiti da *Str. pneumoniae* in Italia-1994-98" Ann Ig 1999; 11:261-3

di età inferiore ai 4 anni, il 2,5% fra i 5 e i 9 anni, l'1,9% fra i 10 ed i 14 anni, il 3,5% fra i 15 ed i 24 anni, il 44,4% fra i 25 ed i 64 anni ed il 31,1 % in soggetti di età superiore ai 65 anni.

In Italia i casi di meningite attribuiti a *S. Pneumoniae* si distribuiscono in misura quasi uguale tra i due sessi, con una leggera maggiore prevalenza nel sesso maschile.

L'andamento stagionale di tali casi presenta due picchi nei mesi di Marzo e Dicembre.

Per un 10% circa dei soggetti viene riportata sulla scheda una condizione di immunodepressione.

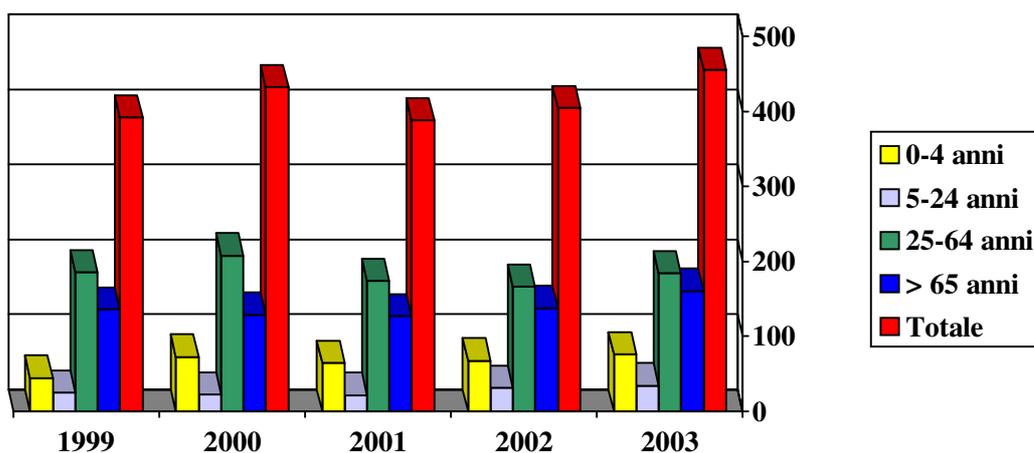
Nel sistema di sorveglianza, la percentuale di compilazione dell'informazione riguardante l'evoluzione dei casi di meningite da *S. Pneumoniae* oscilla tra il 40 e l'80% delle schede ed in base a tali dati la letalità media registrata dal 1994 al 1998 è del 17,9%, con punte del 30% nella classe d'età maggiore dei 64 anni.

Il sistema di sorveglianza delle meningiti batteriche soffre il limite di essere su base volontaria, per cui non sempre la malattia viene notificata. Inoltre esiste comunque una quota rilevante di meningiti ad eziologia non identificata (per il 2004 esse erano 168 su 978 ossia il 17%) tra le quali una parte non definibile è rappresentata anche da quelle ad eziologia pneumococcica.

Altra fonte di statistiche correnti è rappresentata dai **dati di ospedalizzazione** che per la patologia "Meningite pneumococcica", sono state ottenute interrogando i dati SDO del Ministero della Salute (ICD IX 320.1)²³.

Tale fonte evidenzia come, negli ultimi 5 anni disponibili (1999-2003), le ospedalizzazioni per meningite pneumococcica siano ogni anno in media 415, con degenza media di 18,5 giorni.

Figura n. 9: ospedalizzazioni in Italia per meningite pneumococcica anni 1999-2003 per fascia d'età (dati SDO Ministero della Salute ICD IX 320.1)



²³SDO Ministero della Salute <http://www.ministerosalute.it/programmazione/sdo/sdo.jsp>

Considerando la distribuzione delle ospedalizzazioni per fasce d'età, sempre nel periodo 1999-2003, risulta come queste avvengono per un 16% dei casi in bambini minori di 4 anni, per un 3,7% in soggetti tra i 5 e 14 anni, per un 2,9% tra 15 e 24 anni, per un 16% tra 25 e 44 anni, per un 28% tra 45 e 64 anni e per un 33% in soggetti maggiori di 64 anni. La suddetta distribuzione è in linea con la distribuzione per fasce d'età delle notifiche.

Figura n. 10: distribuzione delle ospedalizzazioni per meningite pneumococcica in Italia nel periodo 1999-2003 suddivise per fasce d'età

	<1 anno	1-4 aa	5-14 aa	15-24 aa	25-44 aa	45-64 aa	65-74 aa	>75 aa	Totale
1999	20	25	13	12	65	121	83	53	392
2000	31	42	11	12	94	114	74	55	433
2001	29	36	12	10	63	111	83	44	388
2002	36	32	20	12	54	113	88	50	405
2003	36	40	21	14	65	119	107	54	456
Totale	152	175	77	60	341	578	435	256	2074

Appare evidente come il numero annuo di ospedalizzazioni per meningite pneumococcica sia superiore rispetto al corrispondente numero annuo di notifiche (per esempio per l'anno 2003 si sono avute 456 ospedalizzazioni contro 309 notifiche). Questo sta a dimostrare che non sempre per pazienti dimessi con diagnosi di meningite pneumococcica viene anche notificata la malattia.

Allo scopo di valutare l'incidenza delle meningiti batteriche e la qualità dei sistemi di sorveglianza, è stato condotto uno studio²⁴ nella Regione Lazio nel periodo 1995-6, utilizzando un sistema cattura-ricattura incrociando dati provenienti dal Sistema di notifica delle malattie infettive (SIMI), dal sistema ospedaliero di sorveglianza speciale delle meningiti batteriche e dalle schede di dimissione ospedaliera (SDO). I tre sistemi nel periodo 1997-8 sono stati integrati con un sistema ulteriore di sorveglianza, che si avvaleva dei laboratori, ed in particolare 114 laboratori degli ospedali pubblici e 84 delle cliniche private. Inoltre i morti per meningite batterica venivano ricavati dal registro di mortalità regionale e incrociati con le tre fonti per vedere se tutti i casi erano stati ospedalizzati.

Le schede di dimissione ospedaliera si sono dimostrate il sistema di monitoraggio delle meningiti batteriche con più alta sensibilità (77%), ma con valore predittivo positivo basso (63%), il sistema speciale di sorveglianza ospedaliera mostra il più alto valore predittivo positivo (83%), ma bassa sensibilità (40%). Il Sistema di notifica delle malattie infettive ha mostrato avere una sensibilità del

²⁴ Faustini A. et al "Estimating incidence of bacterial meningitis with capture-recapture method, Lazio region, Italy" European Journal of Epidemiology 16:843-848,2000.

57% e valore predittivo positivo del 71%. Infine la fonte del laboratorio ha mostrato una sensibilità del 47% nel periodo 1997-8.

Utilizzando anche il laboratorio come fonte di dati, l'incidenza per meningite batterica da *N. meningitidis*, *Haemophilus* e *S. pneumoniae* durante il periodo 1997-8 si attestava intorno a 1.7/100.000 e disaggregando questo valore per agente eziologico, l'incidenza di meningite da *Streptococcus pneumoniae* era di 0,8/100.000 (valore più alto fra i tre agenti eziologici).

La completezza dei casi riportati dal Sistema di notifica delle malattie infettive per lo pneumococco era del 62%, ma l'ulteriore contributo dovuto al laboratorio (10%) permetteva di aumentare la completezza raggiungendo il 70%.

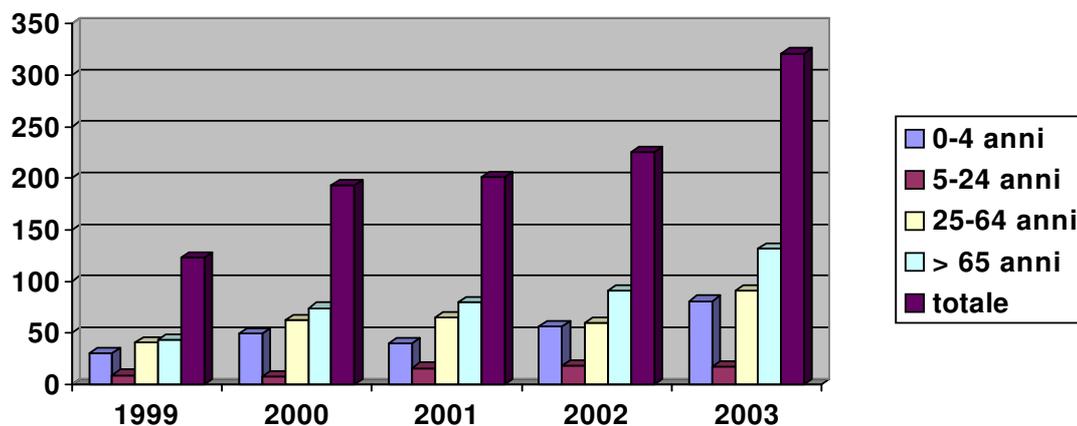
Andando invece a prendere in considerazione i casi di ospedalizzazione per sepsi meningococcica, interrogando i dati SDO del Ministero della Salute (ICD IX 0382), possiamo notare come si attestino in media intorno ai 212 l'anno con degenza media di circa 14 giorni.

Figura n. 11: ospedalizzazioni in Italia per setticemia pneumococcica anni 1999-2003 per fascia d'età (dati SDO Ministero della Salute ICD IX 0382)

	0-4 anni	5-24 anni	25-44 anni	45-64 anni	> 65 anni	Totale
1998	1	1	3	8	23	36
1997	1	1	1	13	23	41
1996	3	0	2	10	15	30
1995	1	3	2	9	12	27
1994	1	1	2	5	7	16
1993	0	3	7	6	11	27
1992	2	1	5	15	13	36
1991	2	1	5	9	13	30
1990	0	2	3	20	8	33
1989	3	1	7	13	10	34

Ultima fonte sanitaria corrente per la meningite pneumococcica è rappresentata dai **dati di mortalità**. Relativamente alla meningite pneumococcica (ICD IX 320.1)²⁵, nel periodo 1989-1998 si sono avuti in media 31 decessi l'anno, per buona parte appartenenti alla fascia d'età maggiore dei 64 anni. L'andamento temporale non mostra trend degni di nota.

Figura n. 12: decessi per meningite pneumococcica (ICD IX 320.1) nel periodo 1989-1998 suddivisi per classi d'età



Anche per la patologia setticemia pneumococcica (ICD IX 0382) , sono stati reperiti i dati di mortalità del periodo 1989-1998, che si attestano in media intorno ad 1,3 casi l'anno.

Figura n. 13: decessi per sepsi pneumococcica (ICD IX 0382) nel periodo 1989-1998 suddivisi per classi d'età

	0-4 anni	5-24 anni	25-44 anni	45-64 anni	> 65 anni	Totale
1998	0	0	1	0	1	2
1997	0	0	0	0	1	1
1996	1	0	0	0	1	2
1995	1	0	0	1	0	2
1994	0	0	1	0	2	3
1993	0	0	0	0	0	0
1992	0	0	0	0	0	0
1991	1	0	0	0	0	1
1990	0	0	0	0	1	1
1989	0	0	0	1	0	1

²⁵ http://www.epicentro.iss.it/morti_ita.idc

Studi di sorveglianza attiva

Per ampliare le conoscenze sull'incidenza delle malattie invasive da Pneumococco, nel 2002 la Commissione Europea ha promosso e finanziato uno studio denominato "Pneumococcal Disease in Europe" (PNC-EURO) individuando quattro Paesi europei fra cui l'Italia.

Nel nostro paese l'Istituto Superiore di Sanità ha avviato un programma pilota di sorveglianza attiva in due Regioni, Piemonte e Puglia²⁶, identificando 48 laboratori microbiologici ospedalieri in Piemonte e 53 in Puglia, che nel periodo Aprile 2001-Marzo 2002 confermassero la presenza di *S. pneumoniae* nel sangue o nel liquido cerebrospinale di pazienti ricoverati in ospedali di queste due Regioni. Tali laboratori dovevano anche notificare all'ISS nello stesso periodo i casi di IPD e spedire i campioni a laboratori di riferimento dell'ISS per la suscettibilità agli antibiotici e per la tipizzazione. Quando possibile, venivano mandati all'ISS per la PCR campioni negativi di liquido cerebrospinale provenienti da casi sospetti di meningiti batteriche.

Per ogni paziente venivano registrati: area di residenza, età, sesso, presenza di condizioni predisposti.

In un numero limitato di ospedali (6 in Piemonte e 3 in Puglia) veniva condotto uno studio retrospettivo per determinare la proporzione di pazienti con caratteristiche cliniche eleggibili di essere ulteriormente analizzati tramite colture di sangue o liquor cerebrospinale.

Nell'anno di sorveglianza sono stati identificati 159 casi di infezione pneumococcica invasiva, di cui 135 in Piemonte e 24 in Puglia. Il picco di frequenza media mensile si aveva nel mese di Gennaio 2002 (29 casi). Dei 159 casi, 110 (69,2%) erano identificati tramite campione di sangue e 49 tramite liquido cerebrospinale o PCR; 6 pazienti con colture negative ma sospetto clinico di meningite batterica sono stati identificati come casi di IPD con la metodica della PCR.

Il numero relativo di casi identificati con colture di sangue era più alto in Piemonte (100 casi, 74,1%) che in Puglia (10 casi, 41,7%) dove molti casi erano identificati con coltura del liquor o PCR.

Fra i casi di IPD il rapporto maschi/femmine era di 1,8, l'età media di 49,5 anni, la mediana 51,5 anni, con incidenza maggiore fra 70 e 79 anni.

L'incidenza complessiva di IPD era di 3,1/100.000 in Piemonte e 0,6/100.000 in Puglia; nei bambini sotto i 2 anni era 11,3/100.000 in Piemonte e 5,9/100.000 in Puglia. Nel gruppo di età maggiore di 65 anni, l'incidenza era 5,7/100.000 in Piemonte e 0,2/100.000 in Puglia.

Fra le IPD in Piemonte il 48% era costituito dalle polmoniti ed il 30% dalle meningiti, mentre in Puglia il 22% dalle polmoniti ed il 65% dalle meningiti.

²⁶ D'Ancona F. et al "Incidence of vaccine preventable pneumococcal invasive infections and blood culture practices in Italy" *Vaccine* 23 (2005) 2494-2500

L'incidenza di meningite era 9,3/100.000 in Piemonte e 3,7/100.000 in Puglia per tutte le età mentre al di sotto dei 2 anni era di 5,7/100.000 in Piemonte e 4,7/100.000 in Puglia.

93 casi (62%) avevano almeno una condizione riconosciuta come associata ad un rischio aumentato di IPD. Fra i bambini minori di 2 anni, nessuno aveva condizioni di rischio.

Il tasso di letalità era del 26% considerando tutte le età, del 40% in soggetti sopra i 65 anni e 8% in bambini minori di 2 anni. Il maggiore tasso di letalità si aveva in pazienti con sepsi (46%) e valori maggiori della media si osservavano anche in pazienti con cirrosi epatica o con età superiore ai 65 anni.

Le differenze di incidenza fra le due Regioni sono difficilmente attribuibili ad una reale diversità di fattori geografico-ambientali²⁷, ma paiono piuttosto legate in gran parte ad una diversa attitudine diagnostica. Infatti lo studio retrospettivo sull'utilizzo dell'emocoltura ha messo in luce rilevanti differenze tra le due realtà, tanto che, nel periodo di sorveglianza attiva, erano state effettuate sei volte più emocolture in Piemonte che in Puglia.

Naturalmente questo studio, avendo come fonte di dati l'ospedale, non tiene in considerazione tutti quei casi di IPD che non giungono all'osservazione ospedaliera per la manifestazione clinica non abbastanza severa, soprattutto pazienti con batteriemia, per cui ne risulta una sottostima del problema.

La scelta della fonte dei dati comporta una ulteriore distorsione, ossia che i tassi di letalità siano più alti di quelli normalmente osservati perché come già detto vengono presi in considerazione solo i casi più seri di IPD.

Un ulteriore importante contributo è fornito da due studi, presentati ad un simposio internazionale sullo pneumococco e malattie ad esso correlate, svoltosi nel Maggio 2004 in Finlandia²⁸.

Il primo studio, denominato IPD Triveneto²⁹, vede la collaborazione del Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica dell'Università di Verona e della Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP) di Veneto, Friuli Venezia Giulia, e Trentino Alto Adige/Sud Tyrol. Obiettivo dello studio è la definizione della morbosità e dell'incidenza delle infezioni invasive da pneumococco (batteriemia, meningite, polmonite) nei bambini di età da 0 a 36 mesi, usando le SDO e la sorveglianza attiva dei casi di infezione pneumococcica invasiva segnalati e seguiti dai pediatri di famiglia.

E' stato selezionato in maniera random un campione di 114 pediatri di famiglia (10% del totale di quell'area) dei quali 87 hanno accettato di partecipare, prendendo in esame 20.373 bambini sotto i tre anni di età e sottoponendoli ad emocoltura qualora si fossero verificati episodi febbrili importanti.

²⁷ Salmaso S. "Epidemiologia delle infezioni invasive da pneumococco in Italia: dati attuali". Abstract del 40° Congresso Nazionale Società Nazionale Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (S.It.I) Simposio "Le dimensioni socio-sanitarie delle malattie invasive da pneumococco nella popolazione infantile", Cernobbio 10 settembre 2002: 5-10.

²⁸ <http://www.congrex.fi/isppd-4/images/abstracts.pdf>

Dei 39 casi sospetti sui quali è stata eseguita l'emocoltura, 12 sono risultati positivi per pneumococco (7 batteriemie, 2 sepsi, 2 meningiti ed 1 polmonite). I risultati finali indicano un'incidenza cumulativa delle infezioni invasive da pneumococco di 58,9/100.000.

Il secondo studio³⁰ ha visto la collaborazione di ventidue Pediatri di Famiglia della FIMP, i quali hanno preso in esame, sottoponendoli ad emocoltura e tampone, 6.500 bambini sotto i cinque anni residenti nel Distretto di Sassari dell'Unità Sanitaria Locale n.1, area distrettuale omogenea caratterizzata da un relativo isolamento e in assenza di copertura vaccinale.

La definizione di caso comprendeva:

- a) febbre > 38°C o due episodi febbrili consecutivi con febbre > 38°C o conta dei globuli bianchi > 15.000/ml in assenza di infezione localizzata (eccetto polmonite)
- b) polmonite definita clinicamente o radiologicamente
- c) infezione post-chirurgica
- d) episodio febbrile in soggetto con neutropenia

La definizione di caso comprendeva l'isolamento del microrganismo dal sangue.

Durante il periodo di osservazione ci furono 410 casi eleggibili, dei quali solo il 6,5% aveva due campioni di sangue e il 59,2% con almeno un campione del rinofaringe; 6 casi furono confermati microbiologicamente e di queste 4 soddisfacevano i criteri di età e residenza del paziente. L'incidenza della patologia pneumococcica invasiva è risultata pari a 50,4/100.000.

Un ulteriore studio, presentato al 22° Congresso ESPID, ha riguardato la sorveglianza attiva delle batteriemie da *S. pneumoniae* in 10 centri pediatrici italiani su bambini ospedalizzati di 0-60 mesi³¹. I criteri di inclusione per l'esecuzione di emocoltura erano: picco febbrile, con neutrofilia, anche in presenza di localizzazione d'organo; polmonite clinicamente o radiologicamente confermata; complicanze infettive post-chirurgiche; febbre in soggetto neutropenico. Il tasso di positività per *S. pneumoniae* è risultato pari a 14/1.000 con il 75% dei casi rilevati in soggetti di età minore o uguale a 2 anni. Le diagnosi riportate erano polmonite(24%), meningite (21%), sepsi (21%), otite (5%) e batteriemia occulta (3%).

Questi ultimi tre studi non hanno avuto per il momento una pubblicazione e non è pertanto possibile analizzare in dettaglio la metodologia seguita; i risultati ottenuti vengono esposti come riportato dagli autori negli abstract dei congressi.

²⁹Romano G et al "Invasive pneumococcal diseases in age group 0-36 months: results from a perspective surveillance program in Northern-eastern Italy" Abstract ISPPD-4 (4th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases), Helsinki, Finland, May 9-13, 2004

³⁰ Castiglia P et al "Epidemiology of invasive pneumococcal infections in Sardinian children" Abstract ISPPD-4 (4th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases), Helsinki, Finland, May 9-13, 2004

³¹ Tarallo L. et al "Active surveillance of *S. Pneumoniae* bacteriemias in Italian children". Abstracts of the 22° annual meeting of the European society for pediatric infectious disease (ESPID). Tampere (Finland), 26-28 May 2004, n.81.

Mettendo a confronto i dati emersi dalle indagini, si evince che l'incidenza riscontrata in queste esperienze non è distante da quella rilevata in Germania nel 2000 e in Francia nel 2001 ed è superiore, nettamente, all'incidenza emersa in Spagna nel 2002 e di quella rilevata in passato dall'Istituto Superiore di Sanità.

Polmonite pneumococcica

Le polmoniti da *Streptococcus pneumoniae*, come del resto quelle da altri agenti eziologici, hanno un'epidemiologia mal definita dal momento che molto spesso la diagnosi è su base clinica più che eziologica; infatti, soprattutto per quelle non batteriemiche, raramente viene fatta una diagnosi eziologica mediante coltura dell'escreato soprattutto in neonati e bambini piccoli, pazienti da quali è spesso difficoltoso ottenere secrezioni dalle basse vie respiratorie e perché metodologie diagnostiche invasive non possono essere usate di routine.

Inoltre, la possibilità che una terapia antibiotica sia stata instaurata prima del prelievo del materiale biologico, spesso rende impossibile l'identificazione diagnostica.

Fonti sanitarie correnti

A differenza delle meningiti, per le quali esiste un sistema di sorveglianza che, seppur con i limiti sopra esposti, è in grado di stimare il problema, per le polmoniti le uniche fonti sanitarie correnti sono rappresentati dai dati di ricovero ospedaliero (SDO) e dai dati di mortalità. Ovviamente questi rappresentano solo una piccola parte del problema perchè molto spesso le polmoniti non richiedono un'ospedalizzazione.

Per quanto riguarda i dati di ospedalizzazione va anche aggiunto che oltre al codice direttamente rappresentativo di polmonite pneumococcica (ICD IX 481), esistono altri codici meno specifici, compresi tra 480-487, ossia quelli definiti come polmoniti o influenza, fra i quali una parte non definita è anche rappresentata dalle polmoniti pneumococciche.

Le **ospedalizzazioni** da "Polmonite pneumococcica", ottenute interrogando i dati SDO del Ministero della Salute (ICD IX 481)³², negli ultimi 5 anni disponibili (1999-2003) sono ogni anno in media 2443, con degenza media di 10,7 giorni.

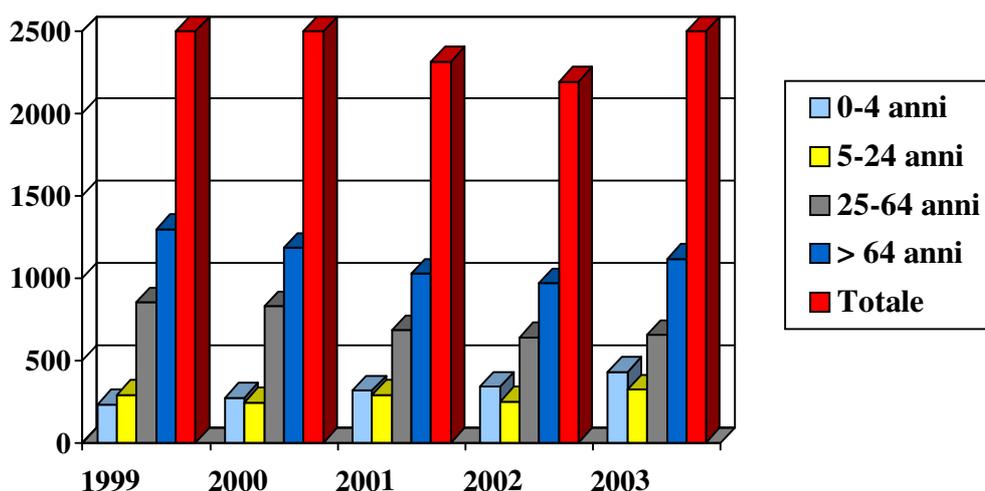
Facendo una suddivisione per fasce d'età si può notare come una grossa percentuale di ospedalizzazioni avvenga in soggetti maggiori di 65 anni, nei quali si concentra oltre il 45% di tutte le ospedalizzazioni per polmonite pneumococcica. In questa fascia d'età si osserva negli ultimi anni una leggera diminuzione di ospedalizzazioni sia in valori assoluti che relativi passando da 1297 nel 1999 costituendo il 48,7% del totale a 1117 nel 2003 costituendo il 44,3% del totale.

³² <http://www.ministerosalute.it/programmazione/sdo/sdo.jsp>

Figura n. 14: ospedalizzazioni per polmonite pneumococcica nel periodo 1999-2003 suddivise per fasce d'età (dati SDO Ministero della Salute ICD IX 481)

	<1 aa	1-4 aa	5-14 aa	15-24 aa	25-44 aa	45-64 aa	65-74 aa	>75 aa	Totale
1999	44 (1,6%)	187 (7%)	198 (7,4%)	91 (3,4%)	344 (12,9%)	506 (18,9%)	511 (19,2%)	786 (29,5%)	2667
2000	52 (2%)	220 (8,7%)	167 (6,6%)	68 (2,7%)	346 (13,7%)	483 (19,2%)	467 (18,5%)	715 (28,4%)	2518
2001	72 (3,1%)	244 (10,5%)	216 (9,3%)	73 (3,15%)	306 (13,2%)	378 (16,3%)	374 (16,2%)	651 (28,1%)	2314
2002	76 (3,5%)	262 (11,9%)	192 (8,7%)	58 (2,6%)	277 (12,6%)	361 (16,5%)	361 (16,5%)	606 (27,6%)	2193
2003	79 (3,1%)	350 (13,9%)	237 (9,4%)	84 (3,3%)	285 (11,3%)	369 (14,6%)	414 (16,4%)	703 (27,9%)	2520
Totale	323 (2,6%)	1262 (10,3%)	1010 (8,3%)	374 (3%)	1558 (12,8%)	2097 (17,2%)	2127 (17,4%)	3461 (28,3%)	12212

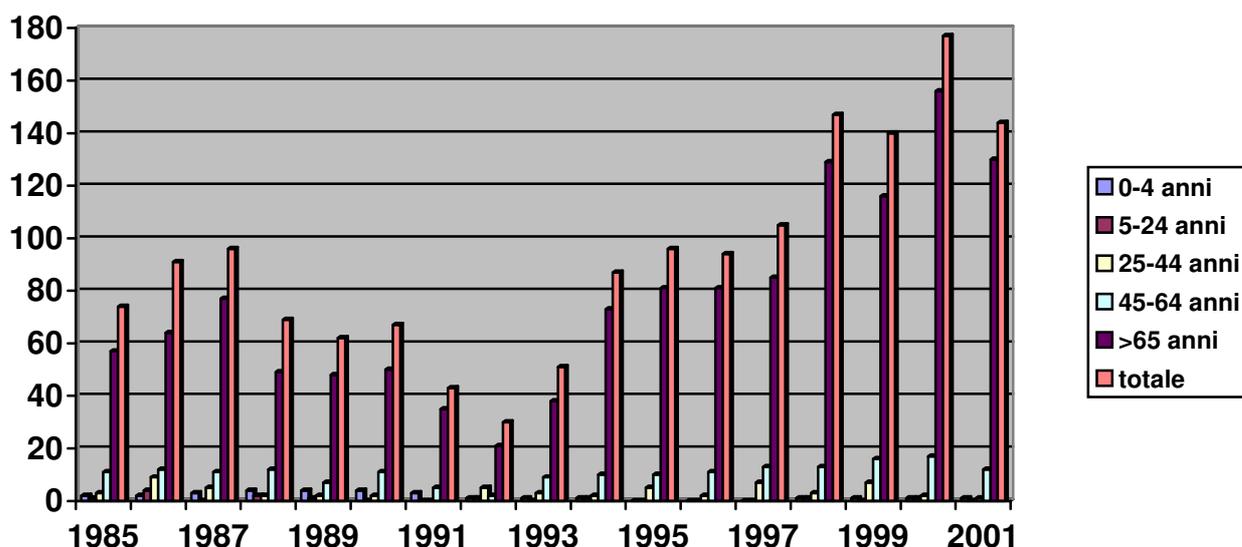
Figura n. 15: ospedalizzazioni in Italia per polmonite pneumococcica anni 1999-2003 per fascia d'età (dati SDO Ministero della Salute ICD IX 481)



Analizzando invece i **dati di mortalità** per polmonite pneumococcica (codice ICD IX 481.0), abbiamo consultato inizialmente i dati dell'Istituto Superiore di Sanità disponibili dall'anno 1989 al 1998;

successivamente abbiamo anche potuto disporre dei dati ISTAT, che forniscono informazioni dall'anno 1985 fino all'anno 2001, con assenza però dei dati relativi all'anno 1989. Vista la quasi completa sovrapposibilità dei dati ricavati dalle due fonti per il periodo 1989-1999, ci è sembrato opportuno utilizzare solo quelli provenienti dall'ISTAT, in modo da poter descrivere un trend temporale più lungo.

Figura n. 16: dati di mortalità per polmonite pneumococcica (ICD IX 481.0) in Italia nel periodo 1989-1998 per fascia d'età (fonte dati ISTAT e I.S.S. per l'anno 1989)



In questo periodo di ben 17 anni è possibile osservare come la mortalità per polmonite pneumococcica sia notevolmente aumentata, soprattutto nell'ultimo decennio. Va aggiunto inoltre come una grossa percentuale dei decessi (dal 70 all'87% a seconda dell'anno preso in considerazione) interessi soggetti di oltre 65 anni.

Comunque i dati sulla mortalità per polmonite pneumococcica sono spesso non esaustivi perché quando il quadro clinico respiratorio viene osservato in presenza di altre malattie o condizioni morbose, in caso di decesso del paziente la polmonite viene interpretata come complicanza della malattia preesistente. L'impossibilità di seguire le persone che emigrano da una regione all'altra, la non completa compilazione della scheda di morte ed interruzioni del flusso informativo possono rappresentare ulteriori fonti di errore.

Da uno studio effettuato in Italia relativo al periodo 1975-94³³, in cui sono stati raccolti tutti i dati riguardanti le morti totali, le morti per polmonite e la popolazione residente in Italia in quegli anni, si ottengono tassi di mortalità per polmonite per l'anno 1994 intorno a 12/100.000, con notevole distinzione per fascia d'età: 2,1/100.000 fra 0-4 anni, 1,1/100.000 fra 5-65 anni e 70/100.000 nella popolazione ultra sessantacinquenne.

³³ D'Alessandro D. et al "Andamento della mortalità per polmoniti in Italia nel periodo 1975-94, Ann Ig 1999; 11:251-260

Si evidenzia come le polmoniti da qualunque agente eziologico rappresentino un terzo dei decessi di origine respiratoria, con una letalità che non oltrepassa il 15% dei casi.

Mediamente l'isolamento dell'agente eziologico è stato effettuato soltanto nell'1,3% dei casi di decesso per polmonite e lo *S. pneumoniae* è stato identificato nel 47,2% dei casi con isolamento.

Altri dati si possono ottenere da un documento³⁴ elaborato dalla Regione Emilia-Romagna, come allegato del Piano Sanitario Regionale 1999-2001, dal titolo "Le infezioni respiratorie non tubercolari. Polmoniti", in cui vengono analizzati i dati di mortalità per polmonite utilizzando le fonti dati ISTAT.

Dal rapporto emerge come la media annua di morti nel periodo 1989-1994 per problemi riferibili all'apparato respiratorio corrisponda ad un numero medio 72.570 casi; di questi il 12,8%, ossia 9.295 morti annui nel periodo considerato è deceduto a causa di infezioni dell'apparato respiratorio (codici 480-486). L'80,1%, ossia 7.742 morti annue, è rappresentato da polmoniti e broncopolmoniti.

E' da notare come solo 56 pazienti dei 7.742, ossia lo 0,6%, ha come causa di morte la polmonite pneumococcica, mentre la quasi totalità, oltre 6.700, risulta avere come cause di morte i codici 485 e 486, ossia broncopolmoniti o polmoniti non specificate. Questo ancora una volta suggerisce come la diagnosi eziologica di polmonite pneumococcica venga fatta solo in un piccolo numero di soggetti, anche se ospedalizzati.

Il numero di morti si rende apprezzabile e aumenta gradualmente nel decennio tra le fasce di età 55-59 anni e 65-69 anni per aumentare poi particolarmente nel decennio 70-74 e 80-84 anni.

Studi di sorveglianza attiva

Studi di sorveglianza attiva svolti in Italia non sono molto numerosi.

Allo scopo di valutare quante fra le polmoniti acquisite in comunità fossero da attribuire allo *Streptococcus pneumoniae*, recentemente è stato condotto uno studio³⁵ nella provincia di Milano su bambini ricoverati per polmonite. Lo studio ha preso in considerazione bambini precedentemente sani di 2-5 anni, ricoverati all'ospedale pediatrico dell'Università di Milano nel periodo Maggio 1998-Aprile 1999 per segni, sintomi e quadro radiologico polmonare compatibili con polmonite. Venivano esclusi bambini con malattie concomitanti severe come neoplasie, malattie epatiche o renali, immunodepressione, malattie cardiovascolari, sindrome da malassorbimento, con infezioni acquisite in ospedale, che avessero fatto uso di antibiotici nelle 48 ore precedenti o che fossero vaccinati contro lo pneumococco. Dopo il ricovero venivano raccolti per ogni paziente dati riguardanti la storia clinica, inclusa la data d'inizio della malattia in questione e dati sull'ascultazione polmonare. Veniva fatta una radiografia polmonare e successivamente valutata da un radiologo esperto, tenendo conto della storia

³⁴http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss059/link/doss59.pdf

³⁵ Esposito S et al.: "Theoretic coverage of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in the prevention of community-acquired pneumonia in children in Italy" *Vaccine* 21 (2003) 2704-07

clinica del paziente o di dati laboratoristici utili a confermare la diagnosi di polmonite. Nel momento dell'ammissione in ospedale e 4-6 settimane dopo, per ogni paziente venivano raccolti campioni ematici per valutare i valori anticorpali verso lo *Streptococcus pneumoniae*.

La diagnosi di infezione pneumococcica acuta veniva posta quando il paziente aveva un aumento di almeno 4 volte la concentrazione di Immunoglobuline G tipo-specifiche verso uno dei 9 sierotipi testati sui campioni di siero.

Dei 196 bambini arruolati, la diagnosi di infezione acuta da *Streptococcus pneumoniae* è stata posta in 57 bambini, ossia nel 29%. Non vengono forniti risultati sulla eziologia degli altri casi di polmonite (139) di origini non pneumococcica.

E' da notare come lo stesso studio, pubblicato dagli stessi autori l'anno precedente su una rivista diversa³⁶, basandosi sullo stesso campione di bambini, ha mostrato come lo *Streptococcus pneumoniae* fosse responsabile di polmoniti in una percentuale più bassa (24,5%), anche se veniva riportata una frazione ulteriore di casi di polmonite (8,2%) dovute a *Streptococcus pneumoniae* in associazione con batteri atipici.

Inoltre ben 86 casi fra i 196 analizzati, ossia il 43,9%, non avevano una diagnosi eziologia definita ma venivano classificati come "undiagnosed cases".

I dati di questo studio, che interessano un numero limitato di bambini, non possono essere utilizzati per avere una stima dell'incidenza della polmonite pneumococcica in questa fascia d'età, anche perché si tratta di casi ospedalizzati, per cui probabilmente di maggior gravità clinica.

In conclusione quindi al momento non è possibile disporre di dati epidemiologici di questa forma clinica causata da *Streptococcus pneumoniae*.

Otiti

Ancora più difficoltosa risulta la disponibilità di dati epidemiologici sulle infezioni delle alte vie respiratorie, come le otiti, causate da *Streptococcus pneumoniae*. Se infatti per le polmoniti la diagnosi su base eziologica con coltura dell'escreato viene eseguita in una piccola percentuale di pazienti, nel caso delle otiti i valori sono ancora più bassi.

Non si dispone per questa patologia di dati provenienti da fonti sanitarie correnti, tuttavia alcuni studi sono stati effettuati sull'argomento.

I pediatri di famiglia della F.I.M.P. (federazione italiana medici pediatrici) hanno condotto un'indagine prospettica sull'epidemiologia delle otiti medie e del carriage da *S. Pneumoniae* in età pediatrica, presentata al XX Congresso Nazionale di antibiotico terapia³⁷, svoltosi a Milano il 23 Novembre 2001,

³⁶ Esposito S et al "Characteristics of Streptococcus pneumoniae and Atypical Bacterial Infections in Children 2-5 years of age with Community-Acquired Pneumonia" CID 2002:35 1 Dicembre

³⁷ XX Congresso Nazionale di antibiotico terapia in età pediatrica, svoltosi a Milano, 23 Novembre 2001

dalla quale si stima che in Italia ogni anno il numero di episodi di otite media diagnosticato in età pediatrica (tra 0 e 5 anni di età) sia almeno 960.000 con incidenza annua di almeno 30.000 nuovi casi ogni 100.000 soggetti.

Altro gruppo di lavoro sempre della F.I.M.P. ha studiato la prevalenza di otite media acuta in una coorte di 15.327 bambini di età inferiore ai 5 anni monitorati per una media di 125 giorni, diagnosticando 1530 episodi di malattia in 1230 soggetti.

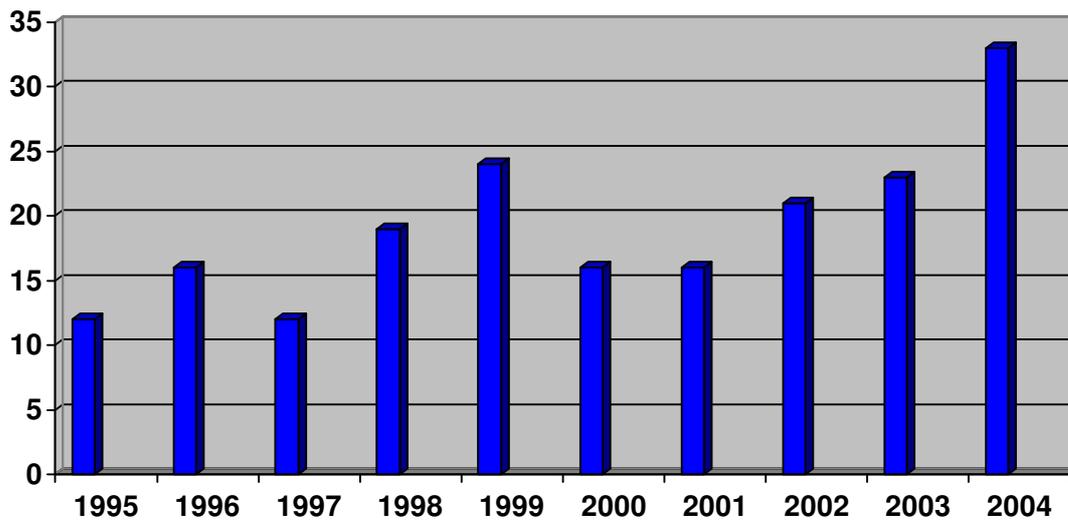
In 1127 episodi di otite media acuta è stato eseguito un tampone nasofaringeo che ha dimostrato lo stato di portatore del bambino malato nel 23% dei casi (20,7% nei bambini mantenuti stabilmente a domicilio e 30,8% in quelli che frequentano l'asilo nido o la scuola materna). Da questo gli autori hanno dedotto che almeno un quinto dei casi otite acuta diagnosticati fosse dovuto allo pneumococco. Anche per questi studi non si dispone al momento di lavori pubblicati su riviste scientifiche che possano meglio definire materiali e metodi degli studi.

1.2.4: Toscana

Infezioni pneumococciche invasive

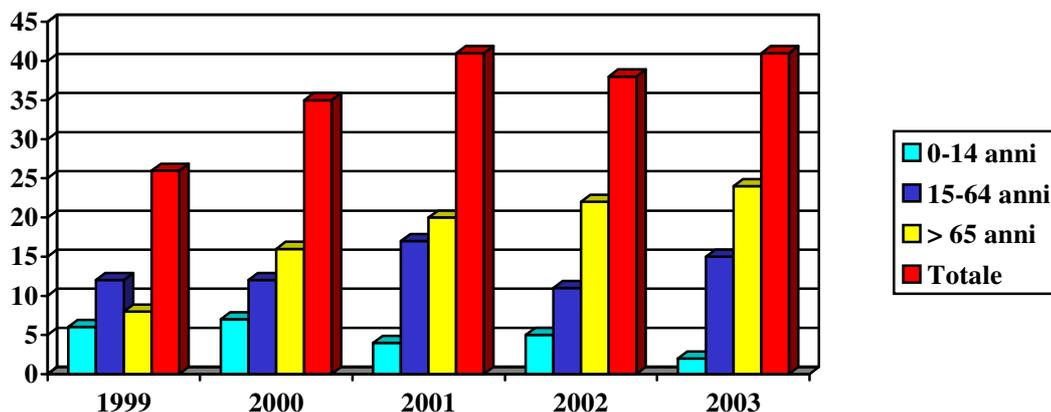
Per quanto riguarda la patologia “meningite pneumococcica”, l'andamento delle **notifiche** riflette il dato nazionale, infatti nel periodo 1995-2004, si è assistito ad un incremento delle stesse, con una media che si attesta intorno ai 19 casi annui.

Figura n. 17: numero di notifiche nella regione Toscana nel periodo 1995-2004 per “meningite pneumococcica” (dati S.I.M.I.)



Analizzando invece i casi di **ospedalizzazione**, sempre per meningite pneumococcica, è possibile notare come questi siano in media circa 40 l'anno; la suddivisione per fasce d'età corrisponde a quella osservata nel contesto nazionale, con una maggior incidenza soprattutto oltre i 65 anni, fascia d'età che comprende la metà dei casi totali.

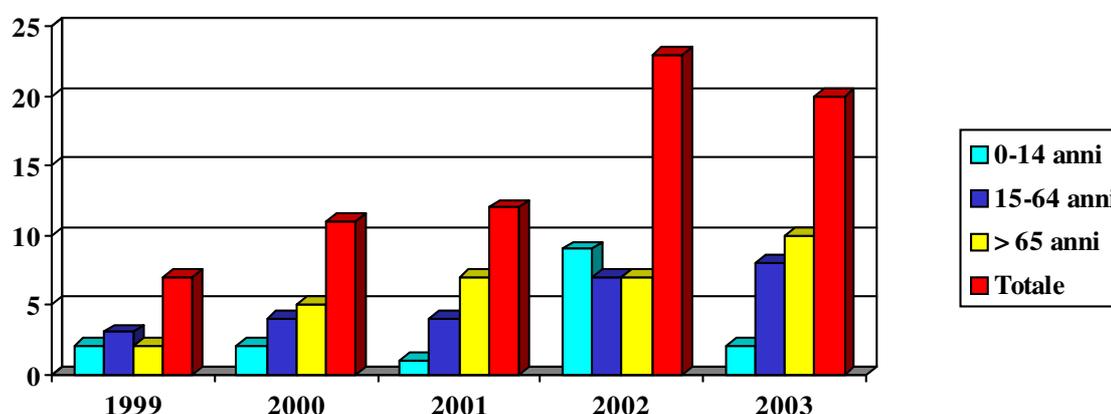
Figura n. 18: ospedalizzazioni in Toscana per meningite pneumococcica nel periodo 1999-2003 per fascia d'età (dati SDO Ministero della Salute ICD IX 320.1)



Si sottolinea come anche in questa regione vi sia una scarsa corrispondenza tra i dati provenienti dalle notifiche e quelli di ospedalizzazione, con un numero di casi notificati che corrisponde circa alla metà di quelli ospedalizzati. La discrepanza fra le due fonti informative è difficilmente spiegabile con una mobilità negli ospedali toscani di pazienti residenti in altre regioni, trattandosi di una patologia che richiede un ricovero immediato, una volta diagnosticata. E' presumibile invece che si tratti, come già documentato nel contesto italiano, di una scarsa tendenza alla notifica di questa malattia.

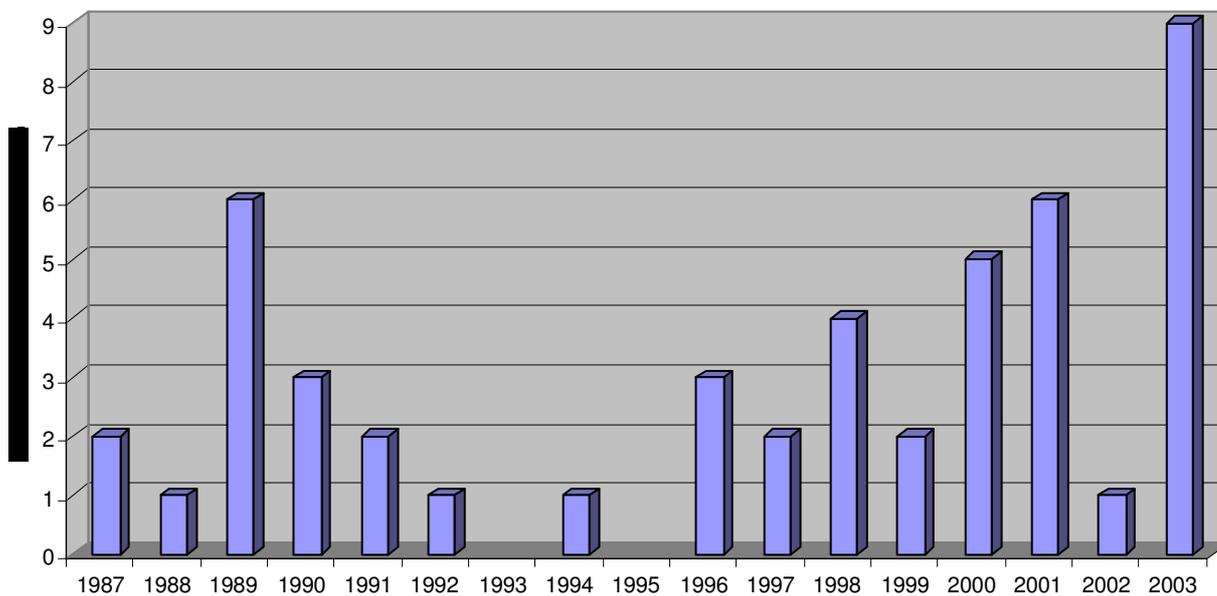
I dati di ospedalizzazione per setticemia pneumococcica, indicano per la regione toscana un numero di casi medio annuo di circa 14, con degenza media di circa 14 giorni. Anche in questo caso è possibile osservare un trend temporale in aumento nel periodo considerato.

Figura n. 19: ospedalizzazioni in Toscana per setticemia pneumococcica nel periodo 1999-2003 per fascia d'età (dati SDO Ministero della Salute ICD IX 0382)



L'andamento della **mortalità** per meningite pneumococcica appare molto variabile nel corso degli ultimi anni, con un numero annuo di morti che si attesta intorno a 2,8, senza poter identificare un trend temporale.

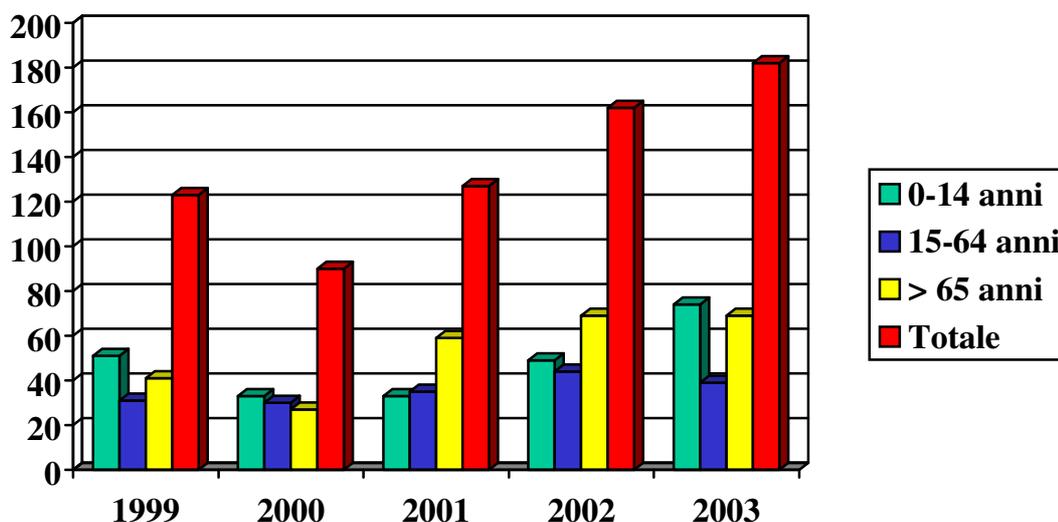
Figura n. 20: mortalità per meningite pneumococcica in Toscana nel periodo 1987-2003 (dati RMR)



Polmonite pneumococcica

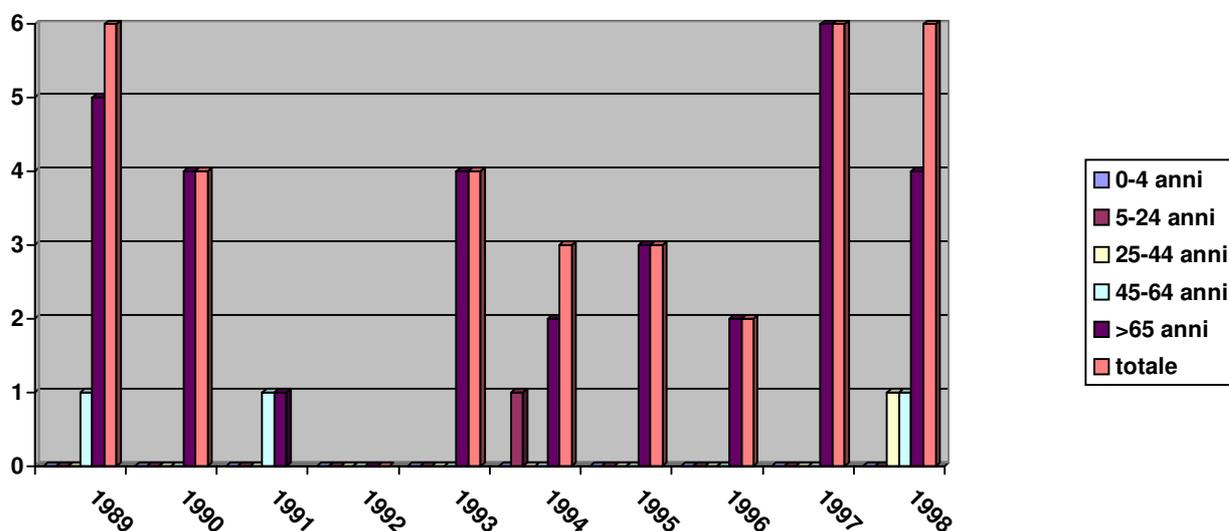
Riguardo invece alla polmonite pneumococcica, è possibile notare come i casi di ospedalizzazione in Toscana siano ogni anno in media 135, con interessamento soprattutto di soggetti di età inferiore ai 14 anni o superiore ai 65 anni.

Figura n. 21: ospedalizzazioni in Toscana per polmonite pneumococcica nel periodo 1999-2003 per fascia d'età (dati Ministero della Salute ICD IX 480.1)



I dati di **mortalità** indicano invece per questa patologia un numero di decessi medio annuo, relativo al periodo 1989-1998, di circa 3,5 casi. Questo dato può essere spiegato sia con una bassa letalità della patologia, certamente minore rispetto a quella della meningite pneumococcica, sia con una difficoltà ad individuare l'agente eziologico, anche perché talvolta il paziente è già ricorso alla terapia antibiotica. Inoltre come per il contesto nazionale, anche in questo caso è possibile che la "polmonite pneumococcica" difficilmente compaia come causa principale di morte, quanto piuttosto una complicanza di una malattia preesistente, soprattutto se si tratta di anziani in cui è abbastanza frequente che il quadro di polmonite si accompagni ad altre patologie croniche preesistenti.

Figura n. 22: mortalità in Toscana per polmonite pneumococcica (dati Ministero della Salute ICD IX 481.0) in Toscana nel periodo 1989-1998 per fasce d'età



Rispetto alla patologia otite, non sono disponibili per la nostra Regione dati esaustivi in grado di poter fornire una stima dell'incidenza.

• 1.2.5: Commento

La possibilità di poter disporre di dati epidemiologici puntuali ed affidabili, è una condizione necessaria qualora si voglia intraprendere un'offerta universale della vaccinazione; infatti solo in questo modo risulta possibile poter successivamente stimare l'impatto della campagna vaccinale stessa.

Tuttavia, sia nel contesto nazionale che regionale, emergono alcune criticità relative a questo aspetto che possono essere così sintetizzate :

- le patologie causate da pneumococco sono spesso sottostimate, sia perché per molte di esse non è previsto un sistema di notifica, sia perché alcune sono di modesta gravità da non richiedere l'ospedalizzazione o addirittura l'intervento del medico o infine perché in alcuni casi viene instaurata la terapia antibiotica, senza permettere di poter fare una diagnosi eziologica
- anche per quelle patologie per le quali è previsto un sistema di notifica (meningite) risulta evidente come tale sistema non sia esaustivo, sia nel contesto nazionale, sia nella nostra Regione.

Come risulta anche dalla letteratura scientifica nazionale ed internazionale, i dati epidemiologici presentano un alto margine di incertezza (Marchetti M. et al; 2005, Merito M. et al, 2007) che rendono difficoltosa la valutazione dell'impatto del programma di vaccinazione anche in un'ottica di costi e benefici e di costi- efficacia (Beuteles P. et al; 2007, Thiry N. et al; 2005). Per tale motivo sarebbe corretto implementare il sistema di sorveglianza per le malattie infettive prevenibili da vaccino, migliorare la qualità delle segnalazioni raccolte dei casi notificati e poter essere in grado di definire l'impatto di queste malattie sulla salute (ricoveri, complicanze, decessi). La standardizzazione quindi della raccolta e archiviazione dei dati, della modalità di esecuzione di alcuni test diagnostici, rappresenterebbe una condizione essenziale per l'introduzione di un programma di vaccinazione.

1.3 Epidemiologia dei sierotipi da *Streptococcus pneumoniae*

In questo paragrafo verrà presa in esame la letteratura riguardante la circolazione dei sierotipi di *S. pneumoniae* nei principali paesi extraeuropei ed europei con particolare riferimento ad alcuni lavori che illustrano la situazione italiana.

Paesi Extraeuropei e Europei

Il lavoro di revisione di letteratura condotto da Hausdorff et al (2000), riassume i risultati dei lavori reperiti riguardanti la tipologia dei sierotipi isolati in pazienti con IPD. I dati sono stati suddivisi in base al paese di provenienza (Oceania, USA e Canada, America latina, Europa, Africa ed Asia) ed all'età dei soggetti interessati (bambini 5-18 anni; adulti > 18 anni).

Nei soggetti giovani, i sierogruppi 6 e 14 sono quelli maggiormente rappresentati in tutti i paesi ad eccezione dell'Asia. Il vaccino 7-valente contiene i 7 più comuni sierogruppi in USA e Canada ed Oceania, 6/7 sierogruppi sono presenti in Europa, 5/7 in America Latina e 4/7 in Africa ed Asia.

Per i soggetti adulti nessun sierogruppo è particolarmente frequente nei diversi paesi esaminati.

I sierogruppi presenti nel vaccino 7-valente (4,6,9,14,18,19,e 23) sono responsabili del 70-88% di IPD nei bambini negli Usa e Canada, Oceania, Africa e Europa; < 65% in America latina ed Asia.

Per quanto riguarda la popolazione più adulta, i sierogruppi presenti nel vaccino 23-valente sono quelli maggiormente responsabili di IPD (~ 90%) a differenza di quelli contenuti nel vaccino coniugato (60%).

Italia

Durante lo studio SEMPRE (Studio Epidemiologico per il monitoraggio dello Pneumococco Resistente, Marchese et al ;2000) svoltosi nel 2000, sono stati sierotipizzati, da 20 laboratori di microbiologia distribuiti uniformemente sul territorio, 491/546 tamponi positivi per *S. pneumoniae*. I sierotipi più diffusi in ordine decrescente erano 23F(20,8%), 3 (10,6%), 19F (9%), 14 (8,2%), 6B (6,1%), 19A (4,5%), 23° (3,9%), 18C (2,9%), 7F (2,5%), 9L (2,5%), 9N (2,3%) e 9V (2%).

Per quanto riguarda la distribuzione per classi di età si può dire che nei **bambini** i sierotipi maggiormente rappresentati sono il 14, il 23F ed il 19F. Questo dato viene confermato anche da uno studio svoltosi recentemente tra il 2002 ed il 2003 che ha coinvolto 10 ospedali pediatrici italiani (Tarallo et al; 2006), nel quale, visto che i sierotipi contenuti nel vaccino 7-valente sono quelli che maggiormente sono stati identificati nei bambini con età < 2 anni e tenendo conto della potenziale reattività crociata esistente fra 3 sierotipi (23A, 6A e 9N), si stima che la “copertura” vaccinale attesa e potenziale siano rispettivamente del 70% e 83% al di sotto dei 2 anni e del 58% e 67% nella fascia compresa tra 2 e 5 anni.

Confrontando la distribuzione dei sierotipi in Europa e in America per quanto riguarda l'età pediatrica è stato visto, grazie ad uno studio di sorveglianza internazionale (PROTEK 1999-2000), che il 60% dei sierotipi isolati sono presenti dal vaccino 7-valente con una “copertura” maggiore negli Stati Uniti rispetto all'Europa (69,6% vs 55,5%, $P= 0.014$)(Farrell et al; 2004).

Il sierotipo che invece maggiormente viene rilevato nei **soggetti anziani** è il 3, la cui importanza aumenta in questa popolazione in quanto associato ad una elevata mortalità (Marchese et al, 2002).Questo risulta piuttosto raro negli altri paesi europei ma comunemente isolato nei soggetti anziani italiani; caratteristica che trova giustificazione nell'uso di un vaccino diverso da quello per l'età pediatrica; si stima infatti che il 96% dei sierotipi in soggetti anziani con IPD sono presenti all'interno del vaccino 23-valente (D'Ancona et al; 2005).

Figura n. 23: Rappresentazione dei sierotipi nella determinazione di IPD in paesi diversi e divisi per età.

Age group, region	1st	2d	3d	4th	5th	6th	7th	8th	9th	10th	11th	12th	13th	14th	15th	16th	Patients with meningitis, %
Young children																	
United States and Canada	14 (27.8)	6 (17)	19 (14.3)	18 (8.6)	23 (7.4)	9 (7.3)	4 (6.3)	7 (1.4)	3 (1.2)	1 (1.1)	15 (1.1)	12 (0.6)	22 (0.6)	11 (0.5)	10 (0.5)	33 (0.5)	10.4
Asia	1 (11.7)	19 (10.8)	6 (9.9)	5 (9.1)	14 (8)	7 (6.4)	23 (5.3)	12 (4.1)	9 (3.9)	2 (3.8)	15 (3.7)	18 (3.5)	3 (2.7)	31 (1.8)	16 (1.8)	4 (1.7)	29.5
Africa	6 (23.8)	14 (18.9)	1 (12.7)	19 (11.7)	23 (4.2)	5 (4)	15 (3.8)	18 (3.6)	4 (3)	7 (2.6)	9 (2.1)	8 (1.6)	20 (1.6)	12 (1.4)	2 (1.3)	29 (1.2)	40.1
Europe	14 (18.7)	6 (15.4)	19 (12.7)	18 (9.6)	23 (8.1)	9 (6.3)	1 (6.1)	7 (4.7)	4 (3.6)	5 (2.1)	3 (1.8)	24 (1.3)	15 (1.3)	33 (0.8)	10 (0.7)	38 (0.6)	25.8
Latin America	14 (22)	6 (13.9)	5 (9.2)	1 (8.2)	19 (7.9)	23 (7.9)	18 (5.5)	9 (4.4)	7 (3.8)	3 (2.1)	4 (1.8)	15 (1.6)	10 (1.2)	16 (0.8)	8 (0.8)	12 (0.8)	45.1
Oceania	14 (24)	6 (15.9)	19 (14.2)	18 (6.6)	23 (6.4)	9 (6.3)	4 (4.2)	7 (4.1)	1 (2.9)	33 (1.9)	8 (1.5)	5 (0.9)	22 (0.9)	45 (0.8)	3 (0.6)	12 (0.6)	19.8
Older children and adults																	
United States and Canada	4 (12.4)	14 (12.1)	9 (10.2)	6 (8.1)	12 (7.1)	19 (6.7)	23 (6.5)	1 (4.8)	3 (4.5)	18 (3.7)	8 (3.2)	7 (3.1)	22 (2.5)	11 (1.4)	15 (1.3)	20 (1)	6.7
Asia	1 (19.2)	3 (7.8)	5 (7.1)	6 (5.6)	19 (6.7)	7 (6.1)	14 (5.3)	23 (5.3)	12 (3.8)	4 (3.4)	10 (2.9)	9 (2.8)	16 (2.3)	34 (2.2)	15 (2.1)	18 (1.8)	13.4
Africa	1 (28.6)	19 (8.9)	14 (8.2)	6 (6.3)	3 (5.4)	12 (4.8)	7 (4.7)	5 (4.4)	4 (3.7)	25 (3.6)	9 (3.2)	18 (3.1)	15 (2.6)	29 (2.6)	8 (2.2)	10 (2)	15.1
Europe	14 (10.3)	3 (8.9)	9 (8.6)	19 (8)	1 (7.6)	6 (7.5)	23 (6.6)	7 (6.6)	4 (6.3)	8 (4.5)	18 (2.9)	12 (2.5)	5 (2.5)	22 (1.9)	15 (1.9)	11 (1.9)	10.4
Oceania	14 (12.6)	4 (9.4)	19 (9.4)	9 (9)	1 (8)	6 (7.1)	3 (6.5)	7 (6.5)	23 (6)	22 (3.7)	18 (3.5)	8 (3.1)	33 (1.5)	12 (1.3)	11 (0.5)	20 (0.5)	6.1

Parte prima:
Revisione sistematica di letteratura scientifica

- **Prove di efficacia**

1.4: Introduzione

In questo capitolo verranno affrontate le strategie con cui è stata effettuata la ricerca di letteratura riguardante la vaccinazione pneumococcica e ne verranno riferiti i risultati.

Nel paragrafo “Quadro epidemiologico” (capitolo 1 Parte prima) è stato chiarito come l’argomento “vaccinazione pneumococcica” vada scomposto in vari sottocapitoli, tenendo conto sia del target di popolazione a cui il vaccino si rivolge, sia della patologia che il vaccino intende prevenire.

In quest’ottica la nostra ricerca si è concentrata:

- sul target di popolazione che dal quadro epidemiologico risulta quello che maggiormente può beneficiare della vaccinazione, anche tenendo conto dei Paesi in cui la vaccinazione è offerta a livello universale, ossia i **bambini** e gli **anziani**;
- su quelle patologie che, per gravità o per diffusione, risultano di maggior interesse, ossia le **infezioni pneumococciche invasive** (comprendenti **meningiti** e **batteriemie**), le **polmoniti** e le **otiti**.

La scelta di occuparsi solo di questi due target di popolazione non esclude che la vaccinazione possa essere efficace anche nel soggetto adulto, tuttavia è sembrato opportuno limitare la ricerca a questi ambiti, visto che la maggior parte degli studi, nonché le offerte vaccinali, interessano proprio i bambini e gli anziani.

Anche la scelta di occuparsi delle patologie causate da pneumococco sopra descritte può non essere completamente esaustiva, ma abbiamo ritenuto ragionevole escludere quelle patologie che dal quadro epidemiologico sono risultate di impatto poco rilevante sia per gravità, sia soprattutto per diffusione (artrite settica, cellulite periorbitale, cellulite).

1.5: Materiali e metodi

Abbiamo inizialmente deciso di orientarci sull'aspetto dell'efficacia vaccinale ed abbiamo condotto la ricerca su PubMed focalizzandoci sulle **revisioni di letteratura** e successivamente aggiornandole con gli studi primari pubblicati dopo le revisioni stesse. La ricerca è iniziata con l'individuazione dei termini che potevano essere presenti nei documenti di interesse: "pneumococcal vaccine", "efficacy", "effectiveness", etc. Non sono stati posti limiti né di lingua né temporali.

E' opportuno precisare come per "efficacia vaccinale" noi identifichiamo l'efficacia del vaccino in termini di modificazione di outcome clinici (come la riduzione di incidenza di malattie causate dal microorganismo o la riduzione del tasso di ospedalizzazione o di mortalità), mentre non abbiamo preso in considerazione l'efficacia del vaccino in termini di modificazione del titolo anticorpale.

Considerando che con il termine revisione vengono classificate sia revisioni sistematiche che tradizionali o narrative e tenendo conto della differente qualità di questi due tipi di lavori, ci siamo prima indirizzati solo sulle revisioni sistematiche, ottenendo 36 articoli rispondenti a questi criteri.

Per ogni articolo così individuato è stato letto titolo, abstract o full-text e sono stati esclusi quei lavori in cui la popolazione target era rappresentata da gruppi a rischio come soggetti con HIV, asma, immunodepressi (6 in totale) o che valutavano l'aspetto costo-efficacia della vaccinazione (2) o che non erano revisioni ma studi primari (2); altri valutavano l'uso di trattamenti diversi dalle vaccinazioni, come gli antibiotici (2). Nei casi in cui vi erano aggiornamenti delle revisioni (1) veniva considerato il contributo più recente. In altri casi (4) non si trattava di revisioni sistematiche ma di linee guida o di raccomandazioni e, seppur provenienti anche da fonti autorevoli (MMWR), sono state escluse da questo capitolo.

In alcuni casi gli articoli reperiti non erano revisioni sistematiche ma narrative; abbiamo comunque deciso di considerarle anche se per queste non è stata fatta un'analisi dettagliata come per le revisioni sistematiche.

Le revisioni di letteratura individuate (19) possono essere così suddivisi: 6 rivolti ai bambini e 13 agli adulti o anziani; la maggior parte di esse appartengono alla categoria delle revisioni sistematiche (13) e di queste 2 sono rivolte ai bambini e 11 agli adulti.

La ricerca è stata successivamente estesa consultando la **Cochrane Library** ed il **Database of Abstracts of Reviews and Effects (DARE)**, che non hanno fornito risultati ulteriori rispetto a quelli ottenuti in precedenza. Inoltre per completare la raccolta di materiale documentativo, analoga strategia è stata applicata sui database EMBASE e CINHALL. I risultati di queste due ricerche non hanno aggiunto alcuna voce bibliografica a quelle reperite precedentemente.

Infine la ricerca è stata completata con il motore di ricerca **Vivisimo**, usando come parole chiave le stesse usate in precedenza. In questo modo sono stati individuati 180 contributi, fra i quali vi erano altre 2 revisioni del tipo narrativo che non comparivano con la ricerca precedente.

Figura n. 24: database utilizzati per la ricerca di letteratura e risultati

Database	Risultati	Lavori selezionati
Pub Med	36 lavori	19 revisioni
Cochrane Library	10 lavori	3 revisioni
DARE	21 lavori	11 revisioni
Motori di ricerca generici (vivisimo)	180 lavori	2 revisioni
Totale		21 revisioni di cui 13 revisioni sistematiche

Di seguito vengono analizzate in maniera descrittiva le revisioni di letteratura che valutano l'efficacia della vaccinazione antipneumococcica, suddivise per tipo di vaccino (coniugato o polisaccaridico), per popolazione interessata (bambini, adulti o anziani) e per ogni gruppo di popolazione verrà indicata la patologia verso la quale si vuole dimostrare l'efficacia del vaccino.

Per ogni revisioni sistematica in appendice è stata predisposta una tabella (**appendice A** per i bambini o **appendice E** per gli adulti) con le principali caratteristiche del lavoro: nazione di appartenenza, database bibliografico interrogato e periodo preso in considerazione, numero di studi inclusi nella revisione, criteri di inclusione, principali outcome valutati con i rispettivi risultati.

La qualità delle revisioni sistematiche è stata valutata utilizzando il QUOROM statement³⁸, da noi in parte modificato. Tale approccio prevede l'uso di una check-list (vedi figura n. 24) mirata a valutare la completezza del reporting, in particolare prende in considerazione alcuni elementi essenziali presenti nel titolo, nell'abstract, nell'introduzione, nella parte metodologica, in quella dei risultati e nella discussione.

In questo modo viene assegnato ad ogni revisione un punteggio, da noi convertito in un giudizio con le possibili valutazioni di insufficiente, sufficiente, buono, ottimo.

Le 13 revisioni sistematiche da noi analizzate con questa metodica risultano nel complesso di buona qualità, infatti solo due di esse non raggiungono un punteggio sufficiente. Il nostro giudizio è confermato anche da quello del CRD (Centre for Review and Dissemination) che per queste due revisioni non fornisce un commento perché non considerate rispondenti ai loro criteri. Le altre 11 sono per la maggior parte di buon livello (7/11), ed alcune (2/11) di ottimo livello. Per le revisioni da

³⁸ Moher D. et al "Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement" The Lancet Vol 34 November 27, 1999

noi considerate di livello almeno sufficiente, il CRD aveva fornito un commento dettagliato o qualora il commento fosse stato assente, le definiva comunque come rispondenti ai loro criteri di qualità.

Figura n. 25: “QUOROM statement check-list”

Heading	Subheading	Descriptor	Reported? (Y/N)	Page number
Title		Identify the report as a meta-analysis [or systematic review] of RCTs ²⁶		
Abstract		Use a structured format ²⁷		
	Objectives	Describe The clinical question explicitly		
	Data sources	The databases (ie, list) and other information sources		
	Review methods	The selection criteria (ie, population, intervention, outcome, and study design); methods for validity assessment, data abstraction, and study characteristics, and quantitative data synthesis in sufficient detail to permit replication		
	Results	Characteristics of the RCTs included and excluded; qualitative and quantitative findings (ie, point estimates and confidence intervals); and subgroup analyses		
	Conclusion	The main results		
		Describe		
Introduction		The explicit clinical problem, biological rationale for the intervention, and rationale for review		
Methods	Searching	The information sources, in detail ²⁸ (eg, databases, registers, personal files, expert informants, agencies, hand-searching), and any restrictions (years considered, publication status, ²⁸ language of publication ^{28,31})		
	Selection	The inclusion and exclusion criteria (defining population, intervention, principal outcomes, and study design) ³²		
	Validity assessment	The criteria and process used (eg, masked conditions, quality assessment, and their findings ³³⁻³⁶)		
	Data abstraction	The process or processes used (eg, completed independently, in duplicate) ^{35,38}		
	Study characteristics	The type of study design, participants' characteristics, details of intervention, outcome definitions, &c, ³⁷ and how clinical heterogeneity was assessed		
	Quantitative data synthesis	The principal measures of effect (eg, relative risk), method of combining results (statistical testing and confidence intervals), handling of missing data; how statistical heterogeneity was assessed; ³⁸ a rationale for any a-priori sensitivity and subgroup analyses; and any assessment of publication bias ³⁹		
Results	Trial flow	Provide a meta-analysis profile summarising trial flow (see figure)		
	Study characteristics	Present descriptive data for each trial (eg, age, sample size, intervention, dose, duration, follow-up period)		
	Quantitative data synthesis	Report agreement on the selection and validity assessment; present simple summary results (for each treatment group in each trial, for each primary outcome); present data needed to calculate effect sizes and confidence intervals in intention-to-treat analyses (eg 2×2 tables of counts, means and SDs, proportions)		
Discussion		Summarise key findings; discuss clinical inferences based on internal and external validity; interpret the results in light of the totality of available evidence; describe potential biases in the review process (eg, publication bias); and suggest a future research agenda		

Quality of reporting of meta-analyses

Per le revisioni sistematiche sugli anziani che si concludono in metanalisi (9/11), è stato elaborato anche un quadro sinottico per ogni outcome valutato dalla revisione stessa (**appendice C**), che prende in considerazione la popolazione oggetto dello studio, il numero ed il tipo di studi inclusi nella revisione, i risultati principali con le relative misure statistiche, i limiti dello studio, il giudizio proveniente dalla valutazione qualitativa effettuata con il QUOROM statement, la valutazione del CRD (rispondenza ai requisiti qualitativi del CRD e presenza di un abstract strutturato prodotto dal CRD stesso) e le eventuali fonti di finanziamento dello studio.

Dopo aver esaminato le revisioni di letteratura inerenti la vaccinazione pneumococcica nei bambini e negli anziani, la nostra ricerca è stata estesa agli **studi primari** pubblicati successivamente ai lavori presi in considerazione dalle revisioni.

La ricerca sul database MedLine ha usato come parole chiave “pneumococcal vaccine”; abbiamo utilizzato una strategia che puntasse alla massima sensibilità, aumentando in tal modo il numero degli articoli da esaminare. I limiti da noi utilizzati sono stati quelli relativi al tipo di studio, essendo interessati agli studi di tipo **RCT** (Randomized Control Trial) e al periodo di pubblicazione. Infatti abbiamo preso in considerazione i lavori pubblicati negli ultimi 4 anni, dal momento che sia le revisioni sull'efficacia della vaccinazione nei bambini che negli anziani erano abbastanza recenti ed avevano come limite temporale nella ricerca di letteratura entrambe Giugno 2003. Riguardo al tipo di studio, abbiamo preferito consultare gli RCT in quanto sono considerati, nella gerarchia dei vari disegni di studio, quelli che sono in grado di fornire il massimo grado di evidenza.

La nostra strategia con i limiti appena descritti ha dato come risultato 82 studi primari; di questi è stato letto il titolo e/o l'abstract e siamo arrivati ad un numero limitato di 4 articoli da valutare mediante la lettura del full-text.

Gli studi da noi esclusi valutavano per la maggior parte l'efficacia della vaccinazione pneumococcica tramite il dosaggio degli anticorpi specifici o la riduzione dei portatori nasofaringei dello pneumococco; altri invece valutavano l'efficacia di metodiche per aumentare la copertura vaccinale (richiami telefonici, ecc.) ed alcuni infine, seppur rispondevano ai nostri criteri, erano già stati presi in considerazione dalle revisioni sistematiche.

Dei 4 RCT di interesse, nessuno valutava l'efficacia della vaccinazione negli adulti, tutti avevano come popolazione di studio i bambini e gli outcome di interesse erano nella maggior parte le otiti medie (3/4) o le polmoniti (1/4).

Vista l'assenza di studi primari che avessero come target la popolazione anziana, la ricerca è stata successivamente estesa per questa popolazione ad altri tipi di disegno di studio. Infatti anche le revisioni di letteratura rivolte a questo gruppo prendevano in considerazione, oltre agli RCT, anche studi osservazionali. In questo caso è stata utilizzata la strategia di ricerca usata precedentemente (“pneumococcal vaccine”), ma i limiti relativi al tipo di studio sono stati omessi ed è stato inserito il

limite relativo al target di popolazione (adulti di oltre 65 anni), mantenendo sempre lo stesso limite temporale. Abbiamo ottenuto 195 articoli con disegni di studio molto eterogenei; quelli classificati come revisioni, metanalisi, lettere o editoriali sono stati esclusi. Dei restanti è stato letto il titolo e/o l'abstract ed abbiamo ottenuto 10 articoli di interesse. La maggior parte di essi aveva come outcome le infezioni pneumococciche invasive (6/10) o le polmoniti (3/10).

Come è stato fatto per le revisioni sistematiche, anche per ogni studio primario (sia RCT che studi osservazionali) è stata prodotta una tabella (**appendice B** per i bambini e **appendice F** per gli adulti) con le principali caratteristiche: autore, disegno dello studio, nazione, caratteristiche dello studio, outcome considerato e relative misure statistiche, commento.

Inoltre per gli studi osservazionali è stata aggiunta anche una tabella riassuntiva (**appendice D**).

1.6: Vaccino pneumococcico coniugato

Per il vaccino pneumococcico coniugato sono state reperite 6 revisioni di letteratura, di differente qualità e 4 RCT.

Delle 6 revisioni di letteratura, tre corrispondono allo standard delle **revisioni sistematiche di letteratura**, in cui vengono presentati i passi svolti per arrivare a selezionare i lavori finali, esplicitando i criteri di inclusione e definendo in modo chiaro gli outcome misurati. Tutte appartengono alla categoria delle metanalisi, pertanto utilizzano metodi statistici per giungere a delle raccomandazioni. Forniscono anche riferimenti bibliografici sia degli studi inclusi nell'analisi, sia di quelli esclusi.

Due delle tre revisioni sono condotte dallo stesso gruppo di autori ed entrambe valutano l'efficacia della vaccinazione nella prevenzione delle otiti; sono pubblicate in due anni consecutivi: quella più recente, del 2004, probabilmente è un aggiornamento di quella del 2003³⁹, infatti nella prima vengono presi in considerazione gli stessi 11 studi della seconda ed in più altri 2 pubblicati più recentemente. Visto che le conclusioni a cui giungono queste due metanalisi sono le stesse, verranno considerate come unico contributo.

Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and pneumonia with consolidation on x-ray in children under two years of age (Review)- Lucero et al⁴⁰

Questa revisione Cochrane, pubblicata nel 2004, ha lo scopo di valutare l'efficacia del vaccino pneumococcico coniugato (PCV) nel ridurre l'incidenza della malattia pneumococcica invasiva (IPD) dovuta a sierotipi vaccinali e nel ridurre l'incidenza di polmonite confermata da esame radiologico senza una specifica eziologia, nei bambini con meno di 1 anno che ricevono la vaccinazione.

Viene concluso che il vaccino pneumococcico coniugato (PCV) è efficace nel ridurre l'incidenza di malattia pneumococcica invasiva (IPD) causata da tutti i sierotipi con efficacia del 66% (46-79% con intervallo di confidenza al 95%), ma l'effetto maggiore si ha nel ridurre IPD da sierotipi compresi nel vaccino con efficacia dell'88% (73-94% con intervallo di confidenza al 95%).

Sebbene il vaccino pneumococcico coniugato (PCV) sia anche efficace nel ridurre l'incidenza di polmonite confermata radiologicamente con efficacia del 22% (IC 95%:11-31%), ci sono ancora incertezze sulla definizione di questo outcome, per cui gli autori suggeriscono che, prima di giungere a conclusioni, sono necessari risultati di altri trials.

³⁹ Straetemans M et al "Review of randomised controlled trials on pneumococcal vaccination for prevention of otitis media" *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:515-24

⁴⁰ Lucero MG et al "Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and pneumonia with consolidation on x-ray in children under two years of age (Review)" *Cochrane Database Syst Rev.* 2004 Oct 18; (4):CD004977

Gli autori aggiungono anche alcune implicazioni pratiche, ossia che fattori importanti da essere presi in considerazione per includere questo vaccino in un programma vaccinale nazionale sono l'impatto di malattie causate da specifici sierotipi e l'antibiotico resistenza specifica in un certo contesto territoriale oltre al costo del vaccino.

La revisione, da noi valutata mediante il QUOROM statement, risulta di buon livello, infatti vengono descritti in maniera esaustiva sia i metodi di ricerca, sia i criteri di selezione e di valutazione della qualità degli articoli presi in considerazione dagli autori. Anche la metodologia utilizzata per l'estrazione dei dati dagli studi, nonché l'analisi statistica risultano rigorosi. Gli unici item che non sono stati affrontati sono quelli relativi alla "sensitivity analyses", alla "subgroup analyses" e alla discussione del "publication bias".

Pneumococcal vaccines for preventing otitis media (Review)- Straetemans et al⁴¹

Anche questa revisione è stata pubblicata dalla Cochrane Collaboration nel 2004; valuta l'efficacia della vaccinazione pneumococcica nel prevenire le otiti medie acute (OMA) in bambini con meno di 1 anno, sia facendo uso del vaccino PPV che PCV separatamente, per determinare se vi siano differenze di efficacia nei diversi gruppi di età ed a seconda del numero di episodi pregressi di OMA.

Dall'analisi di 12 contributi, comprendenti 8 trial sul vaccino pneumococcico polisaccaridico 8-14 valente (PPV) e 4 trial sul vaccino pneumococcico coniugato 7-9 valente (PCV), gli autori concludono che il *vaccino polisaccaridico (PPV)* ha maggiore efficacia nei bambini con più di 24 mesi con RR di 0,779 (IC 95%: 0,625-0,970) e in bambini con pregressi episodi di OMA con RR di 0,849 (IC 95%: 0,737-0,979) rispetto ai bambini precedentemente sani (RR di 0,918 con IC 95% di 0,854-0,988); inoltre nei bambini con pregressi episodi di OMA l'effetto maggiore riguarda quelli con più di 24 mesi (RR di 0,744 con IC 95% 0,615-0,900). Per il *vaccino coniugato (PCV)*, i risultati aggregati dei 4 studi considerati indicano che il vaccino comporta un modesto effetto nella prevenzione delle OMA con RR dei vaccinati di 0,921 (IC 95% 0,894-0,950) e considerando due studi che includono bambini con pregressi episodi di OMA, il vaccino ridurrebbe del 9% (IC 95%: 4-14% o 12-27% a seconda dello studio) il numero di bambini con OMA.

Se invece vengono considerati solo gli studi che hanno come outcome la prevenzione di OMA da sierotipi compresi nel vaccino polisaccaridico, si hanno risultati non statisticamente significativi, ossia il vaccino non si rivela efficace verso questo outcome. I risultati del vaccino coniugato sono più promettenti con valori di RR di 0,430 (IC 95%: 0,344-0,537).

Gli autori concludono che gli effetti di PPV e PCV nella prevenzione delle Otitis Medie Acute sono minimi. Senza considerare l'età, il PPV potrebbe prevenire il 10% degli episodi di Otitis Media Acuta

⁴¹ Straetemans M et al "Pneumococcal vaccines for preventing otitis media (Review)" Cochrane Database Syst Rev. 2004;(1):CD001480

ed il PCV l'8%. Approssimativamente dovrebbero essere vaccinati 32 bambini con uno dei due vaccini per prevenire in un bambino un episodio di OMA durante un anno. Per prevenire OMA in un bambino con meno di 2 anni, dovrebbero essere vaccinati 57 bambini con PCV. Il vaccino PCV appare essere un po' più efficace, ma è comunque necessario vaccinare 33 bambini per prevenire un caso di OMA. Anche questa revisione ha una buona qualità: i metodi di ricerca della letteratura scientifica sono molto dettagliati e le procedure di estrazione dei dati e di valutazione della qualità dei singoli studi sono ben condotte. L'unico punto che a nostro avviso non risulta completamente sviluppato è quello relativo alla valutazione dell'eterogeneità statistica, infatti nonostante nei forest plot relativi ai vari outcome venga valutato il test dell'eterogeneità, nel testo non ne vengono discussi i risultati. Anche l'analisi dei sottogruppi non viene discussa.

Ben diversa è la qualità degli altri tre studi, che possono essere definiti **revisioni tradizionali o narrative**, in cui l'uso di tecnologie elettroniche per reperire gli articoli ha semplicemente sostituito il lavoro manuale e in cui non sempre sono chiare le strategie di ricerca, i criteri di inclusione e/o di esclusione.

Nel lavoro di *Mackenzie*⁴², vengono indicati i criteri di inclusione degli studi, ossia trial randomizzati controllati in doppio cieco e revisioni sistematiche, che valutano l'efficacia della vaccinazione nei bambini. Vengono anche indicati i database usati, i limiti e le strategie di ricerca manuali, i criteri di esclusione. Vengono presi in considerazione 75 studi, che vengono suddivisi per tipo di vaccino utilizzato e per gli outcome valutati. Tuttavia mancano i criteri di inclusione o esclusione degli articoli, per cui non è chiaro in che modo vengono selezionati.

Nel lavoro di *Selman*⁴³ viene descritta la strategia di ricerca utilizzata per reperire gli studi, indicando i database consultati (MedLine, HealthStar database 1997-Aprile 2000 e successivamente CDC WebSite), le parole chiave ed i limiti. Successivamente però gli autori si concentrano su 3 studi (appartenenti alla categoria dei randomised double-blind trials), senza indicare il motivo per cui siano stati inclusi, né il numero di studi ottenuti con le strategie di ricerca o il numero di studi esclusi.

Infine nel lavoro di *Bernatoniene e Finn*⁴⁴, non si fa riferimento alla metodologia usata per la ricerca degli articoli presi in considerazione.

Queste ultime tre revisioni, per i motivi sopra descritti, non vengono analizzate in dettaglio anche perché non forniscono ulteriori elementi, infatti trattano gli stessi outcome delle revisioni sistematiche.

⁴² Mackenzie A et al "Current issues regarding the use of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines in Australian children" Journal of Pediatrics and Child Health Vol 41 Issue 4 page 201-218 Aprile 2005

⁴³ Selman S et al "Pneumococcal Coniugate Vaccine for Young Children" Managed Care 2000 Sep; 9(9):49-52,54,56-7 passim.

⁴⁴ Bernatoniene J et Finn A "Advances in Pneumococcal Vaccines" Drugs 2005;65(2):229-55

Figura n. 26: valutazione delle revisioni sistematiche che hanno come target i bambini secondo il QUOROM statement (modificato)

		Straetemans (2004)	Lucero (2005)
Titolo		+++	+++
Abstract	Usa un formato strutturato	+++	+++
	Oggetto	+++	+++
	Fonte dei dati	+++	+++
	Metodo della revisione	++	+++
	Risultati	++	+++
	Conclusioni	+++	+++
Introduzione		+++	+++
Metodi	Ricerca	+++	+++
	Selezione	+++	+++
	Valutazione della qualità	++	+++
	Estrazione dei dati	+++	+++
	Caratteristiche dello studio	+	+++
	Sintesi quantitativa dei dati	++	++
Risultati	Diagramma di flusso	++	++
	Caratteristiche dello studio	+++	+++
	Sintesi quantitativa dei dati	+++	+++
Discussione		++	+
Punteggio finale		Buono	Buono

Gli RCT reperiti hanno come outcome le otiti medie acute (3/4) e le polmoniti (1/4). E' interessante notare come in questi ultimi anni nessun RCT abbia valutato come outcome le IPD, probabilmente perché dai risultati ottenuti con le revisioni pubblicate recentemente viene dato come scontato che il vaccino sia efficace nel ridurre il rischio di contrarre questa patologia; gli studi pubblicati recentemente valutano invece quegli outcome per i quali, al momento, i risultati sono contrastanti. Di seguito ne vengono analizzate le loro caratteristiche e per ognuno in appendice viene riportata una scheda riassuntiva.

The Seven-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Reduces Tympanostomy Tube Placement in Children – Arto et al (2004) ⁴⁵

Scopo dello studio è la valutazione dell'efficacia del vaccino pneumococcico coniugato eptavalente nel prevenire la timpanostomia in bambini di età compresa fra i 2 e i 24 mesi e, successivamente, a 4-5 anni. Il lavoro utilizza i dati provenienti dal Finnish Otitis Media (FinOM) Vaccine Trial, che è stato condotto dal 1995 al 1999 ed ha interessato 2497 bambini. Di questi, 1662 sono stati randomizzati nel gruppo di trattamento (vaccino pneumococcico) o nel gruppo di controllo (vaccino contro l'epatite B); sono stati seguiti dai 2 ai 24 mesi per verificare la presenza di episodi di OMA (Otitis Media Acuta) e nel Febbraio 2001, 756 bambini dell'età di 4-5 anni hanno partecipato ad un secondo periodo di follow-up, costituendo la popolazione di studio di questo articolo. Dei 756 bambini, 403 avevano ricevuto la vaccinazione pneumococcica mentre i restanti 353 provenivano dal gruppo di controllo.

Se si considera l'outcome "diagnosi di OMA", la differenza fra i due gruppi nella percentuale di bambini di oltre 2 anni con almeno un episodio di OMA non risulta statisticamente significativa. Se invece si considerano le OMA ricorrenti (almeno 3 episodi di OMA l'anno) la differenza diviene statisticamente significativa con un'efficacia del vaccino del 18%.

Analizzando invece l'outcome "timpanostomia" si hanno risultati a favore della vaccinazione solo quando il follow-up viene eseguito nei bambini di 4-5 anni e non prima dei 24 mesi. Nel primo caso infatti il tasso di timpanostomie risultava di 3,5/100 py nel gruppo dei trattati e 5,7/100 py nei controlli dimostrando un'efficacia vaccinale del 39%. Considerando invece solo le timpanostomie in bambini con otite media cronica con secrezione l'efficacia del vaccino era del 49%, ma il risultato non era statisticamente significativo.

Dal momento che i bambini partecipanti al secondo periodo di follow-up sembrano più prone a sviluppare la patologia oggetto di studio, gli autori, attraverso le schede di dimissione ospedaliera,

⁴⁵ Arto et al "The Seven-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Reduces Tympanostomy Tube Placement in Children" *Pediatr Infect Dis J* 23(8) 2004

seguono anche i bambini che hanno fatto parte del Finnish Otitis Media (FinOM) Vaccine Trial, ma che non hanno risposto successivamente al follow-up. Considerando nell'insieme i due gruppi, l'efficacia del vaccino nel ridurre le timpanostomie risulta del 44% e nei bambini con otite media cronica con secrezioni del 63%.

Effect of pneumococcal vaccination on quality of life in children with recurrent acute otitis media: a randomized, controlled trial – Brouwer et al (2005) ⁴⁶

Questo articolo, che ha come target bambini da 1 a 7 anni con episodi ricorrenti di otite media acuta, si propone di valutare l'effetto della vaccinazione sulla qualità di vita (HRQoL: Health-Related Quality of Life) e sullo stato funzionale di salute (FHS: Functional Health Status).

Per essere inclusi nello studio i bambini, oltre ad avere i requisiti dell'età, dovevano aver avuto nell'anno precedente almeno due episodi di OMA diagnosticati dal medico. Venivano esclusi bambini con immunodeficienze, fibrosi cistica, sindrome di Down, ecc.

I bambini venivano assegnati al gruppo di trattamento (vaccinazione prima con 7-PCV e successivamente con 23-PPV) o al gruppo di controllo (vaccinazione contro l'epatite B) ma sia i genitori, che i bambini o i medici erano all'oscuro del tipo di trattamento ricevuto. Al momento dell'arruolamento e durante due follow-up i genitori completavano alcuni questionari per valutare l'FHS, alcune malattie specifiche connesse allo stato di salute ed un questionario che teneva conto della funzione familiare correlata alle infezioni auricolari del bambino.

Gli autori randomizzano i due gruppi tenendo conto dell'età e degli episodi precedenti di OMA; inoltre considerano come possibili modificatori d'effetto diverse variabili (l'età al momento dell'arruolamento, il numero di episodi di OMA, infezioni pregresse del tratto respiratorio superiore, sintomi auricolari, difficoltà di linguaggio, ecc.) che vengono testate con il modello di regressione lineare.

Dopo i follow-up a 14 e 26 mesi, i questionari utilizzati non mostrano nessuna differenza statisticamente significativa fra il gruppo dei vaccinati e quello dei controlli indicando che la vaccinazione non influisce sulla qualità di vita di questi soggetti; tali risultati sono in accordo con quelli di altri RCT che valutano l'effetto della vaccinazione su alcuni outcome clinici delle OMA.

Effect of combined pneumococcal conjugate and polisaccaride vaccination on recurrent otitis media with effusion – Heerbeek et al (2006) ⁴⁷

Questo lavoro, pubblicato recentemente da alcuni autori olandesi, si caratterizza per il particolare target di popolazione, rappresentato da bambini che soffrono di episodi ricorrenti di otite media

⁴⁶ Brouwer CN. Et al "Effect of pneumococcal vaccination on quality of life in children with recurrent acute otitis media: a randomized, controlled trial" Pediatrics Feb 2005 Vol 115 n.2 pag 273-9

⁴⁷ Heerbeek N. et al "Effect of combined pneumococcal conjugate and polisaccaride vaccination on recurrent otitis media with effusion" Pediatrics March 2006, Vol117 n.3 pag 603-8

secretoria. Vengono specificati in modo molto dettagliato i criteri di inclusione, ossia bambini fra i 2 e gli 8 anni con otite media con secrezioni per più di tre mesi la cui diagnosi sia stata effettuata mediante timpanostomia o misurazione della pressione dell'orecchio medio. Vengono invece esclusi bambini con condizioni di rischio come quelli con sindrome di Down, disordini immunologici, che fanno uso di corticosteroidi o antiallergici.

Al gruppo dei trattati viene somministrato il vaccino pneumococcico coniugato 7-valente e successivamente sia nei bambini appartenenti al gruppo dei trattati che dei controlli viene inserito in entrambe le orecchie un tubo per timpanostomia, viene eseguita una biopsia delle adenoidi e un prelievo ematico. Il primo gruppo viene poi vaccinato con il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente e per entrambi i gruppi vengono ripetute le stesse procedure. Il principale end point consiste nel valutare la presenza di episodi di otite media secretoria durante un periodo di follow-up di 6 mesi dopo estrusione del tubo per timpanostomia.

Gli autori concludono che nonostante la vaccinazione con i due tipi di vaccino (7-PCV e 23-PPV) induca un significativo aumento del titolo anticorpale verso i sierotipi di pneumococco compresi nei vaccini, questo effetto non si traduce con una riduzione del rischio di episodi ricorrenti di otite media secretoria. Le possibili cause della mancanza di efficacia clinica della vaccinazione vengono spiegate nei seguenti modi:

- fenomeno del "serotype replacement": il vaccino induce una riduzione di prevalenza dei sierotipi di *Streptococcus pneumoniae* compresi nel vaccino ed un aumento di quelli non compresi
- replacement dovuto ad altri microrganismi: la riduzione di prevalenza del patogeno *Streptococcus pneumoniae* può causare un aumento di prevalenza di altri microrganismi causa di otite
- episodi ricorrenti di otite media secretoria potrebbero essere causati non da reinfezioni pneumococciche ma dalla presenza di batteri morti o sostanze non batteriche responsabili di continui processi infiammatori nella mucosa dell'orecchio medio

Risulta singolare come, dei tre RCT appena analizzati che hanno come outcome le otiti medie, l'unico che dimostra una qualche efficacia vaccinale sia anche quello in cui gli autori dichiarano che i trial sono stati finanziati da alcune case farmaceutiche e che loro stessi hanno ricevuto compensi dalle ditte produttrici di vaccini.

A role for Streptococcus pneumoniae in virus-associated pneumonia – Madhi SA et al (2004)⁴⁸

Lo studio, randomizzato, controllato, in doppio cieco, analizza l'efficacia del vaccino pneumococcico nel prevenire, non solo le IPD e le polmoniti confermate radiologicamente, come già molti altri studi

hanno fatto, ma anche nel ridurre il rischio di contrarre polmoniti da tutte le cause, diagnosticate radiologicamente, comprese quelle di origine virale.

La popolazione dello studio consiste in 39.836 bambini del Sud Africa di cui 18.245 ricevono la vaccinazione con vaccino pneumococcico coniugato 7-valente e 18.268 ricevono il placebo; i bambini sono ulteriormente suddivisi a seconda che siano HIV negativi o positivi.

Fra i bambini HIV negativi, la vaccinazione comportava una riduzione del 25% delle polmoniti con consolidamento alveolare mentre per tutti i bambini (HIV positivi e negativi) era responsabile di una riduzione del 20% del primo episodio di polmonite clinica da tutte le cause (23% negli HIV-negativi e 14% negli HIV-positivi), del 14% di polmonite senza identificazione virale e del 31% di polmonite associata all'identificazione di un virus; in particolare per il virus influenzale A si aveva una riduzione del 45%, per i virus parainflenzali del 44% e per il virus respiratorio sinciziale del 22% (valore non statisticamente significativo). Questo studio fornisce nuovi spunti nella valutazione dell'efficacia vaccinale; secondo gli autori infatti, oltre ai vantaggi diretti della vaccinazione riconducibili ad una riduzione delle infezioni da *Streptococcus pneumoniae*, andrebbero considerati anche i vantaggi derivanti da una riduzione delle infezioni virali ad esso associate.

⁴⁸ Madhi SA. et al "A role for *Streptococcus pneumoniae* in virus-associated pneumonia" Nature Medicine Vol. 10 n.8 August 2004 pag 811-3

1.7: Vaccino pneumococcico polisaccaridico

Per questo tipo di vaccinazione le revisioni di letteratura sono numerose, infatti ne sono state reperite 15, la maggior parte dal database MEDLINE (13) e le altre (2) dal motore di ricerca vivissimo; le *revisioni sistematiche* costituiscono la maggior parte dei contributi (11). L'aggiornamento delle revisioni con la ricerca degli studi primari, ha dato come risultato 10 lavori.

Riguardo le **revisioni sistematiche di letteratura**, va ricordato come i lavori da noi considerati differiscono fra loro per diversi aspetti:

- target di popolazione: talvolta è rappresentato da adulti sopra i 16 anni, altre volte da adulti sopra i 55 anni o anziani (oltre i 65 anni); inoltre non sempre si tratta della popolazione generale, alcune volte vengono inclusi gruppi a rischio (HIV positivi, immunodepressi a causa di differenti patologie,...)
- tipo di vaccino: talvolta viene utilizzato il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente, lo stesso commercializzato nel nostro paese, altre volte il vaccino polisaccaridico di tutte le valenze, comprendendo sia il 23-valente, sia vaccini utilizzati in altri paesi
- paese in cui è effettuato lo studio e gruppi etnici coinvolti: come risulta ormai accertato da diversi studi, la diffusione del microrganismo e la distribuzione dei vari sierotipi, con maggior o minore patogenicità, nonché alcune situazioni endemiche, sono strettamente correlate alle caratteristiche geografiche ed etniche
- outcome usato per valutare l'efficacia del vaccino: l'eterogeneità si ha soprattutto per l'outcome polmonite; secondo l'opinione di alcuni studiosi, risulta più appropriato valutare tutte le polmoniti nel loro complesso, mentre secondo altri il metodo migliore consiste nel valutare solo le polmoniti pneumococciche. I sostenitori della prima misura di outcome ritengono che in questo modo si tenga conto dei benefici complessivi che la vaccinazione comporta, in quanto la vaccinazione pneumococcica, accanto ad una riduzione di incidenza di polmonite pneumococcica, può causare un aumento di polmoniti dovute ad altri microrganismi ed inoltre il fatto di essere positivi allo *Streptococcus pneumoniae* ed avere sintomi respiratori non necessariamente significa avere polmonite pneumococcica, ma può significare essere portatore del microorganismo; i sostenitori del secondo outcome ritengono invece che stimare solo le polmoniti causate da *streptococcus pneumoniae* sia il metodo più appropriato per valutare l'efficacia vaccinale.

In alcuni studi l'outcome polmonite pneumococcica viene ulteriormente scomposto, considerando solo i casi dovuti a sierotipi vaccinali, escludendo quelli dovuti a sierotipi non compresi nel vaccino. Anche in questo caso il dibattito è aperto perché, se da una parte

vengono stimati gli effettivi benefici apportati dal vaccino ed il metodo appare quindi dotato di alta specificità, allo stesso tempo non viene preso in considerazione il fatto che potrebbe esserci un “rimpiazzo” da parte dei sierotipi non vaccinali

- metodiche diagnostiche: nel caso della polmonite per alcuni è necessario l'accertamento radiologico, secondo altri l'esame colturale associati o meno alla presenza di condizioni cliniche compatibili con la polmonite. Per la malattia pneumococcica invasiva (IPD) le difficoltà sono dovute al fatto che solo in pochi casi viene effettuato l'esame colturale, per cui può esserci una sottostima del problema,
- tipo di studio epidemiologico: secondo alcuni autori lo studio più appropriato per poter valutare i diversi outcome è l' RCT, per altri autori, considerata la bassa incidenza di alcuni outcome (IPD con incidenza nella popolazione generale di 10-20/100.000), sarebbero necessari target troppo ampi di popolazione, per cui spesso risulta necessario ricorrere a studi di tipo osservazionale.

Dalla lettura delle revisioni sistematiche prese in considerazione ed analizzate in dettaglio nelle pagine successive, emergono alcuni punti chiave, esplicitati o meno dagli autori, che possono essere sintetizzati con le seguenti domande:

- verso quali outcome la vaccinazione si dimostra efficace?
- per gli outcome per i quali la vaccinazione risulta efficace, vi sono differenze tra popolazione generale, soggetti a rischio o anziani?
- vi sono differenze fra i risultati ottenuti da studi primari che fanno ricorso a RCT rispetto a quelli che usano studi osservazionali?
- vi sono differenze fra i risultati ottenuti in alcuni paesi rispetto ad altri (per esempio paesi industrializzati verso paesi a basso livello di industrializzazione)?

Alcune revisioni si propongono di rispondere ad una delle precedenti domande, altre ne analizzano contemporaneamente più di una nello stesso lavoro.

Efficacy of pneumococcal vaccination in adults (a meta-analysis of randomised controlled trials) – Fine MJ. et al (1994)⁴⁹

Questa revisione, nonostante sia stata pubblicata nel 1994, affronta un tema ancora attuale e non chiarito, ossia se la vaccinazione pneumococcica negli adulti sia efficace nel ridurre la polmonite pneumococcica accertata o presunta sia dovuta a sierotipi di *Streptococcus pneumoniae* compresi nel vaccino che da tutti i sierotipi. Gli autori, partendo da oltre 150 articoli, includono nella revisione 9 RCT che rispondono ai loro criteri di selezione. Dall'analisi statistica risulta che non vi è una riduzione di

rischio statisticamente significativa per gli outcome oggetto di studio; andando invece a considerare separatamente i soggetti ad alto e basso rischio, per quest'ultimo gruppo era possibile dimostrare un effetto protettivo statisticamente significativo verso la polmonite pneumococcica accertata (rate difference: 11; IC 95%: 2-19; $p < 0.005$), verso la polmonite pneumococcica sospetta da tutti i sierotipi (rate difference: 41; IC 95%: 29-54; $p < 0.005$) e verso la polmonite pneumococcica sospetta da sierotipi compresi nel vaccino (rate difference: 25; IC 95%: 13-35; $p < 0.005$). Nel gruppo ad alto rischio invece non era possibile osservare un effetto protettivo verso nessuno dei precedenti outcome. Gli autori concludono che per questi pazienti la vaccinazione pneumococcica sia inappropriata.

Viene anche valutato l'outcome mortalità per tutte le cause, per polmonite o per infezione pneumococcica, ma in nessuno dei due gruppi si ha un effetto protettivo della vaccinazione.

Lo studio appare di ottimo livello, soprattutto per la metodologia usata nei processi di ricerca e selezione degli studi primari, nella valutazione della loro qualità e nell'estrazione dei dati. Anche l'analisi statistica è ben condotta: viene calcolato sia l'odds ratio che il rate difference, con i rispettivi intervalli di confidenza, e vengono valutati sia il "publication bias" che la "sensitivity analysis".

La revisione presenta il commento del CRD.

Clinical effectiveness of pneumococcal vaccine – Hutchinson BG. et al (1999)⁵⁰

Altra revisione sistematica del tipo metanalisi, pubblicata nel 1999, è quella di Hutchinson et al. che prende in considerazione 13 studi che hanno come outcome la malattia pneumococcica invasiva, la polmonite pneumococcica e le infezioni pneumococciche da sierotipi non vaccinali, in modo da valutare anche il fenomeno del replacement. Gli autori concludono che il vaccino riduce dell'83% il rischio di malattia pneumococcica sistemica da sierotipi vaccinali, mentre per le infezioni pneumococciche sistemiche dovute a qualsiasi sierotipo la riduzione risulta più bassa (73%). Invece per l'outcome polmonite pneumococcica, sia da sierotipo vaccinale che non, si hanno risultati inconsistenti ed il test dell'eterogeneità risulta statisticamente significativo.

A nostro giudizio la revisione risulta di buon livello, infatti vengono ben esplicitati i criteri di inclusione, ossia il target di popolazione, rappresentato da adulti, il tipo di intervento, l'outcome clinico ed il disegno dello studio. Viene anche condotta un'analisi dei sottogruppi prendendo in considerazione la popolazione anziana e quella con patologie croniche. Viene inoltre valutata l'analisi dei sottogruppi e la "sensitivity analysis". Tuttavia riguardo alla ricerca di letteratura, nonostante vengano interrogati diversi database (MedLine, EMBASE, Index Medicus, SciSearch) non viene spiegata nel dettaglio la strategia di ricerca e le parole chiave utilizzate.

⁴⁹ Fine MJ et al "Efficacy of pneumococcal vaccination in adults (a meta-analysis of randomised controlled trials)" Arch Intern Med. 1994 Dec 12-26;154(23):2666-77

⁵⁰Hutchinson BG. Et al "Clinical effectiveness of pneumococcal vaccine" Canadian Family Physician 1999; 45: 2381-2393

Questo lavoro viene valutato dal CRD (Centre for Reviews and Dissemination) come rispondente ai loro criteri qualitativi.

Are the pneumococcal polysaccharide vaccines effective? Meta-analysis of the prospectives trials – Moore RA et al (2000)⁵¹

Anche lo studio di Moore valuta diversi outcome (tutte le polmoniti, polmoniti pneumococciche, infezioni delle basse vie respiratorie, morte per polmonite, batteriemia, eventi avversi) sia in soggetti immunocompetenti che in quelli con un sistema immunitario danneggiato, in tutte le popolazioni. Per alcuni outcome viene dimostrata l'efficacia della vaccinazione nella popolazione generale ma non nei gruppi a rischio; questo è il caso dell'outcome "tutte le polmoniti" (popolazione generale: RR 0,56 e il NNT (*number-needed-to-treat*) = 29; anziani o pazienti ad alto rischio: RR= 1,08), "polmoniti pneumococciche" (immunocompetenti: RR= 0,16 ed il NNT= 38; anziani o pazienti ad alto rischio: RR = 0,88), "morte per polmonite" (adulti sani: RR= 0,7 , NNT= 213; negli anziani o pazienti a rischio: RR= 0,93) o "batteriemia" (negli adulti immunocompetenti: RR= 0,18 , NNT =32; anziani o soggetti ad alto rischio la vaccinazione non ha nessun effetto). Invece per l'outcome "infezioni delle basse vie respiratorie" non viene dimostrata efficacia della vaccinazione né nei soggetti a rischio, né nella popolazione generale. Nonostante in alcuni paesi Occidentali la vaccinazione pneumococcica sia universalmente raccomandata per adulti ad alto rischio o per tutti gli anziani, dalla metanalisi che ha analizzato 10 studi che coinvolgevano 24.000 adulti ad alto rischio, non è stato dimostrato alcun beneficio della vaccinazione. Gli autori ritengono che sia necessario rivalutare i programmi di vaccinazione pneumococcica di massa.

Anche questa revisione raggiunge un giudizio sufficiente; nonostante vengano ben definiti i criteri di inclusione ed esclusione dei singoli studi, ben riassunti anche in tabella, e i processi usati per la valutazione della loro qualità, non si fa alcun riferimento al processo di estrazione dei dati. Inoltre nella sintesi quantitativa dei dati manca la valutazione dell'eterogeneità statistica, l'analisi dei sottogruppi e la valutazione del bias di pubblicazione.

Il CRD considera la revisione come rispondente ai loro criteri qualitativi e fornisce un abstract strutturato nel quale vengono messe in evidenza le stesse carenze da noi rilevate.

⁵¹Moore et al "Are the pneumococcal polysaccharide vaccines effective? Meta-analysis of the prospectives trials" BMC Family Practice 2000, 1:1. Epub 2000 Oct 4

Efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccine in immunocompetent adults: a meta-analysis of randomized trials – Cornu C. et al (2001)⁵²

La metanalisi di Cornu, inizialmente si propone di valutare le revisioni sistematiche di trial randomizzati in adulti immunocompetenti rispetto a diversi outcome (polmonite pneumococcica confermata radiologicamente o clinicamente con isolamento proveniente da sangue o da altro sito sterile; polmonite da tutte le cause confermata radiologicamente o clinicamente; polmonite pneumococcica sospetta, confermata radiologicamente o clinicamente con isolamento di *S. pneumoniae* da tampone nasale o dallo sputo; mortalità attribuita allo pneumococco; mortalità da tutte le cause), ma successivamente analizza anche un sottogruppo di pazienti definiti ad alto rischio.

Per quanto riguarda la popolazione generale viene concluso che vi sia significativa evidenza di efficacia verso: polmonite pneumococcica accertata (OR = 0,29; IC 95%:0,2-0,42), mortalità per polmonite (OR= 0,68; IC 95%: 0,51-0,92) e, seppur con valori più bassi, un effetto protettivo viene trovato anche per polmonite pneumococcica sospetta (OR= 0,60; IC 95%: 0,37-0,96). Non vi sono invece valori di efficacia statisticamente significativi per polmonite da tutte le cause (OR= 0,78; IC 95%: 0,58-1,07) e mortalità da tutte le cause.

Invece per il sottogruppo di pazienti ad alto rischio (7907 di cui 3983 vaccinati e 3924 controlli) per la presenza di una o più patologie croniche (diabete, patologie renali, respiratorie o epatiche, tumori), indipendentemente dall'età, il vaccino non mostra avere un effetto protettivo; infatti per gli outcome polmonite pneumococcica accertata o mortalità per polmonite vi è un rischio più basso rispetto ai controlli, ma non statisticamente significativo (OR= 0,58; IC 95%: 0,18-1,0 e OR= 0,69; IC 95%: 0,28-1,27), mentre per gli outcome polmonite da tutte le cause o polmonite pneumococcica non accertata il rischio dei vaccinati è uguale a quello dei controlli. Comunque aggiungono che il potere statistico di quest'analisi è debole per il piccolo numero di eventi.

In conclusione questa metanalisi conferma l'alta efficacia del vaccino nel ridurre l'incidenza di polmonite pneumococcica accertata (batteriemica), polmonite pneumococcica presunta e mortalità da polmonite pneumococcica. Tuttavia non fornisce ulteriori dati per dimostrare l'efficacia del vaccino nella popolazione anziana, che corrisponde ad il target attuale di questo vaccino. Gli autori per questo outcome ritengono che siano necessari nuovi trial su larga scala.

Nel complesso la revisione risulta di buon livello, sia per la dettagliata esposizione dei criteri di inclusione ed esclusione dei singoli studi, sia per il processo di valutazione della qualità e di estrazione dei dati anche se non si fa riferimento a quanti revisori partecipino alla valutazione. Inoltre

⁵² Cornu C. et al "Efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccine in immunocompetent adults: a meta-analysis of randomized trials" *Vaccine*. 2001 Sep 14;19(32):4780-90

gli autori analizzano le differenze tra i vari studi valutando l'eterogeneità e conducono sia la "sensitivity analyses", sia la "subgroup analyses".

Anche per questa revisione è presente il commento del CRD.

Pneumococcal vaccine effectiveness in the elderly. Systematic review and meta-analysis – Barberà JP. et al (2002)⁵³

Nello studio di questi autori spagnoli si cerca di chiarire la controversia esistente sin dagli anni '80 sulla mancata efficacia della vaccinazione negli anziani, valutata tramite RCT, rispetto all'efficacia dimostrata da studi osservazionali; a questo scopo viene condotta una revisione di letteratura che include entrambi i tipi di studio, ossia 11 trial clinici e 9 studi osservazionali.

Riguardo all'outcome "polmonite pneumococcica da sierotipi vaccinali", tutti gli RCT, eccetto uno, concludevano che la vaccinazione non forniva un effetto protettivo (efficacia del 14%, senza significatività statistica) ed il NNT per prevenire un caso di polmonite era 1197.

Su 10 studi che valutavano l'efficacia della vaccinazione verso la "malattia pneumococcica invasiva da sierotipi vaccinali", solo 3, peraltro ritenuti dagli autori avere limiti importanti, concludevano che la vaccinazione era significativamente superiore al placebo. Considerando solo gli studi che rispondevano a pieno ai criteri qualitativi, l'efficacia della vaccinazione scendeva al 32%, senza significatività statistica ed il NNT per prevenire un caso di IPD risultava 785; risultava comunque presente una forte eterogeneità. Gli autori concludono che al momento non vi sono prove che la vaccinazione negli anziani sia efficace nel ridurre polmoniti o IPD da sierotipi pneumococcici vaccinali.

A nostro giudizio questa revisione è di ottimo livello, sia per la metodologia utilizzata nella ricerca di letteratura, sia per la dettagliata definizione dei criteri di inclusione ed esclusione e delle caratteristiche degli studi analizzati nella revisione. Inoltre risultano particolarmente rigorosi i processi usati per la valutazione della qualità degli studi e per l'estrazione dei dati.

La revisione è stata valutata anche da un revisore del CRD (Centre for Reviews and Dissemination), che la giudica come potenzialmente rispondente ai loro criteri qualitativi.

Pneumococcal polysaccharide vaccine: a systematic review of clinical effectiveness in adults – Watson L. et al (2002)⁵⁴

Il lavoro di Watson tenta di riesaminare le evidenze disponibili sull'efficacia sul campo del vaccino, conducendo un aggiornamento delle revisioni sistematiche e metanalisi, concentrandosi soprattutto su

⁵³Barberà JP et al "Pneumococcal vaccine effectiveness in the elderly. Systematic review and meta-analysis" *Aten Primaria*. 2002 Sep 30;30(5):269-81

⁵⁴Watson L. et al "Pneumococcal polysaccharide vaccine: a systematic review of clinical effectiveness in adults" *Vaccine*. 2002 May 22;20(17-18):2166-73

quei gruppi in cui la vaccinazione è raccomandata dalle linee guida del Regno Unito e degli Stati Uniti. E' l'unico contributo che cerca anche di esaminare se differenze nell'epidemiologia dell'infezione pneumococcica in paesi con diverso livello di industrializzazione possano influire sull'efficacia del vaccino.

Sono stati identificati 16 studi rispondenti ai criteri di inclusione. Le conclusioni vengono suddivise dagli autori per livello di industrializzazione dell'area in cui è condotto il trial.

Nelle aree industrializzate per gli outcome mortalità globale, polmonite da tutte le cause e polmonite pneumococcica gli autori concludono che non vi sia effetto protettivo del vaccino; per l'outcome batteriemia invece vi è una riduzione anche se non statisticamente significativa. Considerando solo i pazienti con fattori di rischio o gli anziani, senza suddivisione per fattore di rischio, i risultati non cambiano. Non si avevano differenze neanche qualora venivano esclusi quegli studi valutati dai revisori con punteggio minore di 3.

Per quanto riguarda invece i trial condotti in paesi meno industrializzati, è stato trovato un effetto protettivo nel gruppo vaccinato per tutte le cause di polmonite ed il risultato non cambiava se non venivano considerati gli studi più deboli (con punteggio minore di 3). Il NNT per questo outcome risultava 69. Un trial mostra anche effetto protettivo per la mortalità con NNT di 169.

Alcune supposizioni vengono fatte per spiegare la diversa efficacia del vaccino in contesti diversi di industrializzazione: nei paesi non industrializzati la popolazione era abbastanza giovane ed in buono stato di salute, per cui è da aspettarsi una ottimale risposta immunitaria al vaccino, mentre nei paesi industrializzati possono essere più rappresentate persone con malattie gravi o anziani con sistema immunitario compromesso; inoltre ambienti chiusi e affollati potrebbero essere responsabili di un aumento di polmoniti dovute a *Streptococcus pneumoniae* e anche il tasso di portatori di sierotipi specifici potrebbe essere alto in questa realtà.

Questa revisione risulta di buon livello e risultano molto rigorosi i metodi utilizzati per la valutazione della qualità dei singoli studi e l'estrazione dei dati. Anche la sintesi quantitativa dei dati della metanalisi è ben condotta. Unica carenza può essere individuata nella discussione in cui non vengono analizzati i bias potenziali nel processo di revisione come il publication bias.

Anche il CRD concorda sul fatto che la revisione sia ben condotta e presentata in maniera chiara.

Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults (Review)- Dear et al (2003)⁵⁵

Questa revisione sistematica della Cochrane, valuta dieci diversi outcome (polmonite pneumococcica accertata, polmonite pneumococcica accertata da sierotipi vaccinali, polmonite pneumococcica sospetta, polmonite pneumococcica sospetta da sierotipi vaccinali, malattia pneumococcica, polmonite

⁵⁵ Dear K et al " Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults (Review)" Cochrane Database Syst Rev. 2003;(4):CD000422

da tutte le cause, bronchite, mortalità da tutte le cause, mortalità da polmonite, mortalità da infezione pneumococcica) suddividendo i risultati rispetto al tipo di studio: RCT o studio osservazionale. Gli autori concludono che, mentre dall'analisi di trial randomizzati il vaccino 23 valente o PPV non dimostra ridurre l'incidenza degli outcome considerati negli adulti con o senza malattie croniche o negli anziani (oltre i 55 anni), da studi non randomizzati vi sono evidenze che il vaccino è efficace nel ridurre l'incidenza di malattia pneumococcica invasiva (IPD) fra gli adulti e gli anziani immunocompetenti (oltre 55 anni) con efficacia del 53% (IC: 41-63%). In altre parole è necessario trattare 20.000 soggetti mediante la vaccinazione per prevenire un caso di infezione (IPD) e 50.000 per prevenire un caso di morte.

Gli autori suggeriscono che mettere a punto altri trial randomizzati in popolazioni a rischio (soprattutto anziani) potrebbe creare problemi etici. La questione se questa classe di vaccini previene le polmoniti o le morti in maniera significativa, potrebbe essere valutata solo attraverso studi ecologici, paragonando intere popolazioni che hanno differenti politiche vaccinali.

Questa revisione risulta di buon livello, infatti viene descritta in maniera esaustiva la metodologia utilizzata per la ricerca di letteratura, i criteri di selezione e la valutazione della qualità dei singoli studi. Inoltre viene svolta la "sensitivity analyses", la "subgroup analyses" e valutato il "publication bias". Riguardo all'item "estrazione dei dati", nonostante gli autori descrivano quali dati abbiano estratto dai singoli studi, non viene chiarito il processo usato, ossia se l'estrazione dei dati viene condotta dagli autori in modo indipendente o in duplicato.

The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccines in adults: a systematic review of observational studies and comparison with results from randomised controlled trials – Conaty S. et al (2004)⁵⁶

Anche la metanalisi di Conaty, si propone di fare una revisione critica degli studi osservazionali che valutano l'efficacia della vaccinazione antipneumococcica verso la polmonite negli adulti e nella popolazione a rischio, confrontando i risultati con quelli ottenuti da RCT; infatti, nonostante tre metanalisi delle cinque fino a quel momento prodotte, abbiano mostrato l'assenza di efficacia, la politica vaccinale degli Stati Uniti e della Gran Bretagna non è stata influenzata da questi risultati, dal momento che in entrambi i paesi la vaccinazione è offerta ai gruppi a rischio e negli Stati Uniti anche agli anziani sopra i 65 anni.

Per l'outcome "malattia pneumococcica invasiva" i 13 studi osservazionali concludono che l'efficacia protettiva del vaccino sia del 53% (o 55% se venivano esclusi gruppi a rischio per condizioni cliniche

⁵⁶ Conaty S. et al "The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccines in adults: a systematic review of observational studies and comparison with results from randomised controlled trials" *Vaccine* 22 (2004) 3214-24

(HIV positivi) o etniche (nativi del Navajo); dagli RCT l'efficacia risultava invece del 38% (o 49% escludendo gruppi a rischio).

Per l'outcome "polmonite da tutte le cause" dall'analisi degli studi osservazionali risulta un'efficacia del 32% (o escludendo uno studio in cui la vaccinazione antipneumococcica è somministrata insieme a quella antinfluenzale o considerando solo la popolazione HIV positiva si ottengono valori del 35% e 49% rispettivamente) mentre dagli RCT del 3% (o escludendo gli studi condotti nei paesi sviluppati con alti tassi di incidenza o nella popolazione giovane del -3%).

Appare chiaro come i risultati della valutazione dell'outcome "malattia pneumococcica invasiva", negli studi osservazionali siano consistenti ed omogenei, supportati anche dai risultati degli RCT. Ben diversi sono i risultati dell'altro outcome, "polmonite da tutte le cause", in cui ci sono maggiori difficoltà di confrontabilità fra gruppi vaccinati e non, e dove i risultati ottenuti dagli RCT sono deboli.

A nostro parere la revisione raggiunge un giudizio sufficiente, infatti, risultano ben condotte le metodiche usate nella ricerca di letteratura e nella selezione dei lavori presi in considerazione, come anche la valutazione della qualità degli studi. Anche l'oggetto della revisione è espresso chiaramente, anche in termini di criteri di inclusione ed esclusione, la sintesi quantitativa dei dati è appropriata e viene valutata l'eterogeneità statistica.

Tuttavia non viene indicata la modalità con cui è effettuato il processo di estrazione dei dati dai singoli studi e neanche si specifica quanti revisori partecipano a tale processo. Inoltre gli autori non includono la valutazione del "publication bias", nonostante accennino alla possibilità che vi sia una sottostima dei lavori inclusi, che reperiscono interrogando solo il database MedLine o attraverso contatti con le case farmaceutiche.

Anche per il CRD la revisione risponde ai loro criteri qualitativi, nonostante le carenze sovraesposte.

Pneumococcal vaccination for the elderly in the Netherlands? Assessment of the quality and content of available comparative studies – Assendelft WJJ. et al (2004) ⁵⁷

La revisione di Assendelft, messa a punto in Olanda, ha lo scopo di valutare se abbia senso introdurre in questo Paese una vaccinazione su scala nazionale per gli anziani che stanno ricevendo la vaccinazione antinfluenzale. Sono state analizzate 4 revisioni sistematiche, 2 RCT e 1 studio di coorte retrospettivo.

Dall'analisi delle revisioni sistematiche gli autori evidenziano una grande eterogeneità rappresentata dai diversi sottogruppi presi in considerazione, dalle misure di outcome, dalla valenza dei vaccini, dalla durata del follow-up, dall'associazione della vaccinazione pneumococcica con quella influenzale. Comunque nonostante questa disomogeneità, concludono che la vaccinazione è più efficace in gruppi

⁵⁷ Assendelft WJJ et al. "Pneumococcal vaccination for the elderly in Netherlands? Assessment of the quality and content of available comparative studies" Neth J Med. 2004 Feb;62(2):36-44

a basso rischio e nei paesi non industrializzati; invece la vaccinazione non mostra efficacia nei pazienti ad alto rischio e negli anziani.

L'analisi dei trial clinici randomizzati viene discussa separatamente dalle revisioni, perché tali studi non sono compresi nelle revisioni stesse. La maggior parte delle misure di outcome di questi studi non mostra un effetto positivo.

Gli autori concludono che non vi sia sufficiente evidenza a favore dell'introduzione della vaccinazione pneumococcica negli anziani in associazione alla vaccinazione influenzale.

A nostro parere questa revisione non raggiunge un giudizio sufficiente, infatti, nonostante la metodologia utilizzata per la ricerca di letteratura sia ben condotta e venga descritta in dettaglio la strategia di ricerca, non si fa riferimento ai criteri di inclusione e di esclusione utilizzati per selezionare gli studi, né ai processi usati per l'estrazione dei dati.

In accordo con il nostro giudizio, anche quello del CRD, che per questa revisione non fornisce un commento, perché considerata come non rispondente ai loro criteri di qualità.

The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Part I. Efficacy of PPV in the elderly: a comparison of meta-analyses – Melegaro A. et al (2004)⁵⁸

La metanalisi di Melegaro, pubblicata recentemente (2004), tenta di valutare l'efficacia del vaccino pneumococcico polisaccaridico, verso malattie invasive e non, sia nella popolazione generale adulta, sia nella popolazione adulta a rischio. Gli autori concludono come per gli outcome "polmonite pneumococcica" e "malattia pneumococcica invasiva (IPD)" nella popolazione generale vi sia un effetto protettivo della vaccinazione, anche se non statisticamente significativo (efficacia rispettivamente del 16% (IC -50/53%) e del 65% (IC -49/92%); nella popolazione a rischio invece l'effetto del vaccino è negativo o assente per i due outcome in oggetto (efficacia del -20% (IC -92/25%) e del 20% (IC -188/78%).

Viene inoltre sviluppata anche una "sensitivity analysis", disaggregando per tipo di studio (solo RCT o entrambi i tipi compresi nei criteri di inclusione), per tipo di popolazione target (adulti, adulti a rischio o entrambi) ed includendo o meno alcuni studi valutati come metodologicamente deboli, senza tuttavia giungere a conclusioni differenti dalle precedenti.

Gli autori concludono che la vaccinazione offre un importante grado di protezione verso la malattia pneumococcica invasiva (IPD) nella popolazione adulta generale ed un effetto moderato nella popolazione adulta ad alto rischio. Il vaccino mostra avere bassa o nessuna efficacia verso la polmonite.

⁵⁸ Melegaro A. et al "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

La nostra valutazione della revisione con il QUOROM statement assegna un giudizio di sufficienza; alcune carenze sono dovute al fatto che non è presente un abstract strutturato ed in esso non vengono esplicitate le metodiche usate nella ricerca di letteratura, né i criteri per valutare gli studi. Nell'articolo, inoltre, non si fa riferimento al numero di articoli reperiti inizialmente per arrivare poi a quelli oggetto di studio. Tuttavia viene ben esplicitata la metodologia utilizzata per la valutazione della qualità degli studi ed il processo di estrazione dei dati anche se non viene chiarito se gli autori svolgono il processo in maniera completamente indipendente o in duplicato.

La revisione è stata valutata da un revisore del CRD come rispondente ai loro criteri qualitativi; il relativo abstract strutturato è in corso di pubblicazione.

Pneumococcal immunization in older adults: implications for the long-term-care setting – Loeb M. et al (2004)⁵⁹

Anche la revisione di Loeb viene messa a punto con l'intento di poter chiarire i risultati discordanti, ottenuti da RCT e studi osservazionali, sull'efficacia della vaccinazione pneumococcica negli anziani a rischio. Infatti i promotori della vaccinazione fondano la loro convinzione sui risultati ottenuti dagli studi epidemiologici osservazionali, mentre gli oppositori sostengono che non ci sono sufficienti evidenze dagli RCT, tali da giustificare l'utilizzo. In questo scenario gli autori intendono fare una revisione degli studi esistenti per chiarire i contrasti evidenziati, valutando anche l'opportunità di offerta della vaccinazione a soggetti istituzionalizzati.

Le 5 revisioni sistematiche, che includono 13 RCT e 3 trial quasi randomizzati, vengono analizzate dagli autori, considerando i limiti delle stesse. Anche per i 12 studi osservazionali è stata seguita la stessa metodologia, e per ognuno di essi sono stati valutati: popolazione target, disegno dello studio, outcome e corrispondente efficacia, limiti o altre considerazioni.

I vari studi, RCT ed osservazionali, vengono riassunti in un quadro sinottico per una lettura più immediata e per avere un facile confronto dei risultati, nonché delle diverse variabili considerate.

Dall'analisi di tutti gli studi gli autori concludono che vi sia evidenza circa l'efficacia della vaccinazione nella popolazione a rischio; suggeriscono inoltre l'importanza di effettuare trial randomizzati nella popolazione di anziani istituzionalizzati e, nonostante la limitatezza dei dati finora disponibili, ritengono che clinici e decisori politici debbano essere supportati nell'utilizzo del vaccino verso questa popolazione particolarmente a rischio.

A nostro giudizio questa revisione non raggiunge un livello sufficiente; dal momento che non viene eseguita la metanalisi molti items del QUOROM statement non sono applicabili. Inoltre non viene

⁵⁹ Loeb M. et al "Pneumococcal immunization in older adults: implications for the long-term-care setting" Infect Control Hosp Epidemiol. 2004 Nov;25(11):985-94

valutata la qualità dei singoli studi e manca il processo di estrazione dei dati. In accordo con il nostro giudizio, la revisione non risponde ai criteri qualitativi del CRD.

Per le **revisioni tradizionali**, non verrà fatta un'analisi dettagliata ma verranno di seguito commentate brevemente.

Fedson e Liss⁶⁰ nel loro lavoro, partendo dal dibattito esistente fra le politiche vaccinali adottate in alcuni paesi ed i risultati negativi di alcune metanalisi sull'efficacia della vaccinazione pneumococcica verso la polmonite negli anziani, intendono fare una revisione delle conoscenze al momento disponibili, prendendo in considerazione 10 clinical trial condotti sugli anziani e sugli adulti a rischio, 1 trial condotto in Uganda e 5 metanalisi.

L'originalità del contributo la si deve al fatto che gli autori non facciano una nuova metanalisi, ma valutino la validità degli studi fino al momento pubblicati. Per far questo individuano tre specifiche domande alle quali si propongono di rispondere, ossia se il target di popolazione individuato nello studio sia rappresentativo del target verso cui il vaccino è raccomandato, se gli outcome sono appropriati e se la popolazione sia grande abbastanza da permettere conclusioni valide. Non trattandosi di una metanalisi formale, come affermano gli stessi autori, non viene data alcuna informazione circa la ricerca di letteratura effettuata per individuare gli articoli.

Gli autori valutano separatamente i trial e le metanalisi e per ognuno di essi cercano di rispondere alle domande che si sono posti. Per i trial clinici, analizzando la rappresentatività della popolazione, affermano che 7 studi (comprendenti il 95% della popolazione totale arruolata nei 10 trial, escluso quello di French) hanno come target anziani immunocompetenti non ospedalizzati, considerati rappresentativi della popolazione target per il vaccino pneumococcico; tuttavia solo il 20% di essi sono stati arruolati tramite un RCT a doppio cieco. Riguardo l'appropriatezza dell'outcome, gli autori non ritengono validi outcome quali la polmonite pneumococcica, le infezioni respiratorie delle basse vie aeree, la morte correlata alla polmonite o la morte da tutte le cause. A loro avviso sono invece da considerate outcome appropriati la batteriemia pneumococcica e la polmonite da tutte le cause. Dei 6 trial che valutavano l'efficacia del vaccino verso la batteriemia pneumococcica, nessuno mostrava risultati positivi. Comunque solo in pochi soggetti che presentavano polmonite veniva fatta la coltura ematica o talvolta era effettuata dopo che il paziente aveva assunto antibiotici, per cui è presumibile che vi fosse una sottostima. Considerando invece le metanalisi concludono che molte di esse risultano avere popolazioni poco numerose per l'outcome in oggetto e talvolta anche poco rappresentative.

⁶⁰ Fedson DS. Et al "Precise answers to the wrong question: prospective clinical trials and meta-analyses of pneumococcal vaccine in elderly and high-risk adults" *Vaccine* 22 (2004) 927-46

Nella revisione pubblicata su “Bandolier”⁶¹, dal titolo “Pneumococcal vaccine update”, vengono prese in considerazione 4 revisioni sistematiche, da noi analizzate nelle pagine precedenti (Hutchison 1999, Moore 2000, Cornu 2001, Watson 2002), che valutano l’efficacia del vaccino negli adulti. Gli autori sostengono che non vi siano evidenze per dimostrare l’efficacia del vaccino negli adulti. Infatti a loro avviso, escludendo studi condotti negli anni ‘40 ed uno studio più recente finlandese, le quattro revisioni giungono alla conclusione che non vi sia un beneficio statisticamente significativo per nessun outcome clinico nei pazienti verso cui è rivolto il vaccino, ossia quelli con più di 65 anni o con malattie croniche o immunosoppressione. Il problema sta nel decidere se trial condotti 30 anni fa in minatori del Sud Africa o in *highlanders* della Nuova Guinea siano rappresentativi dei pazienti verso cui vogliamo dimostrare l’efficacia del vaccino. In quei gruppi infatti il vaccino era efficace e siccome i trials erano condotti in un grosso numero di soggetti, i risultati potevano influenzare le decisioni. Tuttavia, analizzando alcuni dati epidemiologici (incidenza di infezioni delle basse vie respiratorie, di polmonite, di batteriemia, di polmonite pneumococcica, di morte conseguente a polmonite) gli autori evidenziano come ci siano stati notevoli cambiamenti prima e dopo il 1980. Questa revisione fornisce elementi critici, alla luce dei quali analizzare i lavori prodotti ; tuttavia presenta delle limitazioni dovute al fatto che, trattandosi di una revisione di tipo tradizionale, non vengono forniti elementi per capire come siano stati scelti gli articoli analizzati.

L’altra revisione, che fa parte di un report dal titolo “Evidence Report/Technology Assessment, No. 43, Making Health Care Safer, A Critical Analysis of Patient Safety Practices” di Flanders⁶², valuta l’efficacia della vaccinazione in un gruppo particolare di soggetti, quelli ospedalizzati; per tale motivo, trattandosi di un gruppo di soggetti particolarmente a rischio, non è stata da noi analizzata.

⁶¹ <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/band72/b72-4.html>

⁶² Flanders S. “Pneumococcal vaccination prior to hospital discharge” Cap 36 Evidence Report/Technology Assessment, No. 43, “Making Health Care Safer, A Critical Analysis of Patient Safety Practices”

Figura n. 27: valutazione delle revisioni sistematiche che hanno come target gli anziani secondo il QUOROM statement modificato (parte I)

		Fine (1994)	Hutchinson (1999)	Moore (2000)	Cornu (2001)	Barberà (2002)	Watson (2002)
Titolo		+++	+++	+++	+++	+++	+++
Abstract	Usa un formato strutturato	+++	+++	-	-	+++	++
	Oggetto	+++	++	+++	+++	++	++
	Fonte dei dati	+++	+++	+++	-	+++	-
	Metodo della revisione	+	+++	++	-	++	+
	Risultati	++	++	++	-	++	-
	Conclusioni	+++	+++	+++	+++	+++	++
Introduzione		+++	++	++	+++	+++	+++
Metodi	Ricerca	+++	++	++	+++	+++	+++
	Selezione	+++	+++	+++	++	+++	++
	Valutazione della qualità	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	Estrazione dei dati	+++	+++	-	+++	+++	+++
	Caratteristiche dello studio	++	++	+++	+++	+++	++
	Sintesi quantitativa dei dati	+++	+++	+	+++	+++	++
Risultati	Diagramma di flusso	++	++	-	-	+++	+++
	Caratteristiche dello studio	+++	+++	++	+++	+++	++
	Sintesi quantitativa dei dati	++	++	++	+++	++	+
Discussione		++	+	+	+++	++	++
Punteggio finale		Ottimo	Buono	Sufficiente	Buono	Ottimo	Buono

Figura n. 28: valutazione delle revisioni sistematiche che hanno come target gli anziani secondo il QUOROM statement modificato (parte II)

		Dear (2003)	Conaty (2004)	Assendelf (2004)	Melegaro (2004)	Loeb (2004)
Titolo		+++	+++	-	+	-
Abstract	Usa un formato strutturato	+++	-	+++	-	+++
	Oggetto	++	++	+++	+++	+++
	Fonte dei dati	+++	-	+++	-	+++
	Metodo della revisione	+	+	+	+	+
	Risultati	+	-	+	-	+
	Conclusioni	+++	+++	+++	++	+++
Introduzione		+++	+	+++	+++	+++
Metodi	Ricerca	+++	+++	++	++	+
	Selezione	+++	++	+	+++	+
	Valutazione della qualità	+++	+++	+	+++	-
	Estrazione dei dati	++	-	+	++	-
	Caratteristiche dello studio	++	++	-	++	-
	Sintesi quantitativa dei dati	+++	++	-	++	-
Risultati	Diagramma di flusso	++	-	-	-	-
	Caratteristiche dello studio	+++	+++	+	+++	+
	Sintesi quantitativa dei dati	++	+++	+	++	+
Discussione		++	+++	+	++	+
Punteggio finale		Buono	Sufficiente	Insufficiente	Sufficiente	Insufficiente

L'aggiornamento delle revisioni tramite la ricerca degli articoli primari pubblicati nel periodo successivo alle revisioni stesse, per questo target di popolazione, è stata inizialmente volta al reperire RCT ma, visto che non si è avuto nessun risultato, è stata successivamente estesa anche agli altri tipi di studio. La ricerca ha prodotto 10 articoli; di questi la maggior parte (6/10) avevano come outcome le infezioni pneumococciche invasive (IPD).

E' interessante notare come alcuni articoli (5/10) che hanno come outcome le IPD, valutino la riduzione di questa patologia come conseguenza della vaccinazione con vaccino pneumococcico coniugato eptavalente utilizzato in campagne vaccinali che hanno come target bambini ("herd immunity").

Dei lavori reperiti un discreto numero è pubblicato da autori europei (5/10); fra questi la maggior parte (3/5) ha come target la popolazione spagnola, uno quella italiana ed uno quella svedese. I restanti articoli provengono dagli Stati Uniti (4/10) o dal Canada (1/10).

Di seguito verranno descritti in maniera narrativa i tre articoli spagnoli; i primi due articoli sono relativi ad uno studio di coorte multicentrico, denominato "progetto EVAN-65s": nel primo, del 2004, vengono esplicitati i metodi dello studio mentre nel secondo, del 2005, si accenna ai primi risultati derivanti dai primi 12 mesi di survey. I due lavori verranno pertanto considerati come unico contributo.

EVAN-65 project: evaluation of the effectiveness of pneumococcus vaccination in the elderly population over 65 - Vila Corcoles A et al (2004)⁶³; Protective effect of pneumococcal vaccine against death by pneumonia in elderly subjects – Vila Corcoles A et al (2005)⁶⁴

Si tratta di uno studio di coorte prospettico multicentrico condotto a Tarragona, Catalogna, dal 1° gennaio 2002, per tre anni e che ha coinvolto 11.597 soggetti di oltre 65 anni appartenenti ad 8 centri di cure primarie, di cui 7 urbani ed 1 rurale. Venivano identificate 2 coorti: quella dei vaccinati con vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente e quella dei non vaccinati. Infatti in Catalogna dall'anno 1999 è stato offerto il vaccino pneumococcico polisaccaridico a tutti i soggetti di oltre 65 anni indipendentemente dalla presenza o meno di condizioni di rischio. Gli autori descrivono in maniera molto dettagliata le caratteristiche della popolazione in studio, i criteri di inclusione, le fonti dei dati, le variabili principali e l'analisi statistica che intendono condurre.

Lo studio, si propone di fare chiarezza sui risultati contrastanti provenienti dai lavori fino a quel momento pubblicati sull'efficacia del vaccino 23-valente.

⁶³ Vila Corcoles A et al "EVAN-65 project: evaluation of the effectiveness of pneumococcus vaccination in the elderly population over 65"; *Aten Primaria*. 2004 Feb 28;33(3):149-53

⁶⁴ Vila Corcoles A et al "Protective effect of pneumococcal vaccine against death by pneumonia in elderly subjects" *Eur Respir J* 2005; 26: 1086-91

Gli outcome in studio sono le ospedalizzazioni per polmonite, le polmoniti da tutte le cause, le morti per polmonite e le morti da tutte le cause.

Dall'analisi statistica multivariata, condotta aggiustando per i principali confondenti, non emerge che i soggetti vaccinati abbiano un rischio minore di essere ospedalizzati o di contrarre la polmonite, mentre risulta statisticamente significativa una riduzione delle morti per polmonite (OR= 0,28) o delle morti da tutte le cause (0,67) nei vaccinati.

Effectiveness of pneumococcal vaccination for elderly people in Catalonia, Spain: a case-control study. Dominguez A et al (2005)⁶⁵

Come già detto precedentemente, in Catalogna nell'Ottobre 1999 è stata intrapresa una campagna vaccinale con vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente sia per i soggetti di oltre 65 anni, sia per quelli più giovani ma con condizioni di rischio, raggiungendo un tasso di copertura vaccinale dopo 18 mesi del 35%. Dopo 2-3 anni dall'inizio di questa campagna vaccinale gli autori dello studio si propongono di valutare l'efficacia del programma identificando, in un periodo di 15 mesi (1 Gennaio 2001-31 Marzo 2002), 149 soggetti di oltre 65 anni ospedalizzati dai quali era stato isolato lo *Streptococcus pneumoniae* nel sangue, nel liquido cerebrospinale o in altri siti normalmente sterili. Per ogni caso sono stati accoppiati 3 controlli (2 ospedalizzati e 1 non) che non avessero storia di IPD o episodi di polmonite da causa sconosciuta durante l'anno 1999 o successivamente. I casi ed i controlli venivano accoppiati per età, data di ospedalizzazione, condizioni di rischio. A seconda delle condizioni di rischio pazienti e rispettivi controlli venivano poi suddivisi in tre gruppi. Gli autori hanno tenuto conto anche del periodo influenzale e della storia vaccinale pneumococcica di ogni soggetto.

Dei 149 casi individuati, 121 (81,2%) presentavano polmonite o sintomi respiratori, 13 (8,7%) batteriemia primaria, 8 (5,4%) meningite e 7 (4,7%) altri sintomi. Il tasso di mortalità risultante si attestava sul 16,1%.

L'efficacia della vaccinazione era del 64% e raggiungeva valori maggiori (70%) se calcolata sui controlli non ospedalizzati. Se l'analisi era limitata ai soli casi di IPD da sierotipi vaccinali il valore dell'efficacia vaccinale rimaneva lo stesso. Facendo poi una "adjusted analysis" tramite regressione logistica i risultati erano simili (efficacia complessiva del 70% e considerando solo le IPD da sierotipi vaccinali 72%). Andando infine a stratificare per condizione di rischio si notava come l'efficacia vaccinale scendesse al 50% nei soggetti immunocompromessi (strato 1) o salisse all'83% negli immunocompetenti senza nessuna condizione di rischio (strato 3). Questi due risultati comunque non erano statisticamente significativi. L'unico risultato statisticamente significativo si otteneva fra i

⁶⁵ Dominguez A. et al "Effectiveness of pneumococcal vaccination for elderly people in Catalonia, Spain: a case-control study" CID 2005:40 (1 May) 1250-1257

soggetti immunocompetenti con una o più condizioni di rischio (strato 2) in cui l'efficacia vaccinale era del 75%.

Lo studio si dimostra incapace, a causa del basso numero di soggetti, nel determinare se il vaccino sia efficace verso i soggetti immunocompromessi e, vista l'assenza di informazioni sulla storia della vaccinazione influenzale, anche nel dimostrare l'efficacia vaccinale durante il periodo influenzale.

Additive preventive effect of influenza and pneumococcal vaccines in elderly persons - Christenson B. et al (2004)⁶⁶

Anche questo lavoro ha come target soggetti di oltre 65 anni che durante un periodo compreso tra il 1998 ed il 2000 in Svezia abbiano ricevuto, nell'ambito di una campagna vaccinale, la vaccinazione antipneumococcica o antinfluenzale insieme o separatamente. La popolazione di studio consiste in 258.747 soggetti di cui 124.702 vaccinati (29.346 con il solo vaccino antinfluenzale, 23.249 con quello pneumococcico e 72.107 con entrambi).

Gli outcome analizzati dallo studio sono stati l'incidenza delle ammissioni ospedaliere, il numero di giorni di ospedalizzazione e le morti avvenute durante il ricovero ospedaliero per influenza, polmonite e IPD nei vaccinati versus i non vaccinati. Per vaccinati s'intendono soggetti che abbiano ricevuto o la vaccinazione influenzale o pneumococcica o entrambe. Visto lo scopo del Dossier, verranno riportati di seguito solo i risultati riferiti ai soggetti vaccinati con vaccino pneumococcico.

Rispetto ai non vaccinati, i soggetti vaccinati con 23-PPV avevano un rischio più basso di essere ammessi in ospedale per influenza (OR= 0,70 con IC 95%: 0,49/1,03 , p<0,1), per polmonite (OR=0,91 IC 95%: 0,82/1,00 , p<0,06) e per IPD (OR= 0,27 IC 95%: 0,06/1,14 , p<0,06) ma nessun risultato si dimostrava statisticamente significativo.

Considerando invece come outcome la mortalità intraospedaliera, nei soggetti vaccinati con 23-PPV si aveva un rischio più basso di morire per influenza (OR= 0,44 IC 95%: 0,06/3,53 ;p <0,42) o polmonite (OR= 0,93 IC 95%: 0,72/1,19; p <0,56) ma anche per questo outcome i risultati non erano statisticamente significativi.

Infine rispetto all'outcome ospedalizzazione per influenza, polmonite o IPD, o mortalità generale non era possibile valutare la riduzione di rischio nei soggetti vaccinati con il solo 23-PPV, visto che veniva considerata nell'insieme tutta la popolazione dei vaccinati. Comunque la vaccinazione con uno dei due vaccini o con entrambi causava una riduzione della mortalità generale, rispetto al gruppo non vaccinato, del 40%. Anche la durata dell'ospedalizzazione per polmonite o influenza era significativamente più bassa nel gruppo dei vaccinati.

Per gli individui vaccinati con entrambi i vaccini viene valutata la riduzione del rischio di ricovero ospedaliero nel periodo influenzale e non: nel periodo non influenzale non si ha un effetto protettivo

della vaccinazione rispetto all'outcome ospedalizzazione per influenza ed IPD mentre nel periodo influenzale si ha un effetto protettivo del 37% per influenza, 36% per polmonite e 72% per IPD.

Per valutare la possibilità che la coorte dei vaccinati e dei non vaccinati siano confrontabili viene spedito ad un campione di 10.000 soggetti di oltre 65 anni un questionario che indaga le loro caratteristiche sanitarie e demografiche. Dall'analisi emerge che i vaccinati sono più vecchi, più facilmente istituzionalizzati ed hanno più frequentemente patologie croniche (polmonari e cardiache) rispetto ai non vaccinati. In questo modo viene esclusa la possibilità che ci sia una sovrastima dell'efficacia della vaccinazione.

Effectiveness of a 23-valent polysaccharide vaccine in preventing pneumonia and non-invasive pneumococcal infection in elderly people: a large-scale retrospective cohort study - Ansaldi F et al (2005)⁶⁷

Il lavoro italiano consiste in uno studio di coorte retrospettivo, condotto su 9170 soggetti che rientravano nelle raccomandazioni per le quali è indicata la vaccinazione con PPV-23; infatti essi o avevano età superiore ai 65 anni (86%) o avevano un rischio aumentato di contrarre un'infezione pneumococcica o avevano un alto rischio di complicanze.

Il periodo preso in considerazione andava dal 1 Gennaio 1998 al 31 Dicembre 2002, comprendendo l'anno 2000 in cui era avvenuta la vaccinazione dei soggetti presso il Dipartimento di Prevenzione o le case di cura.

L'outcome principale era l'ospedalizzazione per tutte le cause, per asma e bronchite, per patologia respiratoria cronica polmonare, per otite media acuta, per polmonite, per altre infezioni respiratorie e altre patologie otorinolaringoiatriche. L'outcome secondario era il tempo trascorso in ospedale per le suddette patologie.

Dall'analisi statistica risultava che il rischio relativo di ospedalizzazione fra i non vaccinati era maggiore che nei vaccinati per asma e bronchite (RR= 82%) e per otite media acuta (RR= 123%); per gli altri outcome non si avevano differenze statisticamente significative fra i due gruppi.

Rispetto alla durata dell'ospedalizzazione l'unico risultato statisticamente significativo si aveva per asma e bronchite; infatti nel periodo prevaccinale questi due outcome presentavano un tempo di degenza ospedaliera più lungo che nel periodo successivo alla vaccinazione.

Dall'analisi multivariata, condotta tenendo conto delle variabili età, stato vaccinale, comorbilità e residenza nella propria abitazione o in casa di cura, si notava come l'assenza di vaccinazione pneumococcica era associata ad un rischio aumentato di ospedalizzazione per asma e bronchite (RR: 64%), patologia respiratoria cronica polmonare (RR= 23%), otite media acuta (RR= 125%), polmonite

⁶⁶ Christenson B. et al "Additive preventive effect of influenza and pneumococcal vaccines in elderly persons" Eur Resp J 2004; 23: 363-368

(RR= 38%) e altre infezioni respiratorie (RR= 87%). La presenza di comorbidità era fortemente associata con un aumentato rischio di ospedalizzazione per tutte le cause, eccetto che per otite media, ed anche la variabile età presentava lo stesso andamento. Per le patologie asma e bronchite, otite media acuta e altre infezioni respiratorie invece all'aumentare dell'età si aveva un rischio minore di essere ospedalizzati.

I risultati di questo studio sono contrari a quelli provenienti da molti altri lavori al momento disponibili; questo potrebbe essere spiegato con il fatto che la popolazione di questo studio, diversamente da quelli fino al momento effettuati, è per la maggior parte costituita da anziani ma per un 14% anche da soggetti con meno di 65 anni, che comunque rientrano nelle raccomandazioni della vaccinazione. Inoltre la popolazione in studio, vista l'epidemiologia e la diffusione dello *Streptococcus pneumoniae*, non può essere considerata ad alto rischio di infezione come quella residente in altri paesi. Infine, vista l'assenza di diagnosi sierologia per le patologie polmonari in studio, risulta impossibile stabilire la reale riduzione di casi di ospedalizzazione riconducibili al microrganismo *Streptococcus pneumoniae*.

Verranno di seguito analizzati i 5 articoli che si propongono di studiare il fenomeno della "herd immunity", ossia i benefici che la vaccinazione effettuata sui bambini con il vaccino pneumococcico coniugato 7-valente comporta negli adulti. Tali studi sono stati condotti in due paesi differenti: i primi quattro negli Stati Uniti mentre il quinto in Canada e giungono a risultati contrastanti.

Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine - Lexau CA et al (2005)⁶⁸

Negli Stati Uniti dal 2000 viene utilizzato il vaccino pneumococcico coniugato 7-valente che a differenza del polisaccaridico 23-valente, riduce il carriage nasofaringeo dei sierotipi inclusi nel vaccino. Sulla base di questo fenomeno, che potrebbe provocare una ridotta circolazione del microrganismo in comunità, gli autori si propongono di valutare gli effetti della vaccinazione dei bambini sui soggetti adulti di oltre 50 anni. Vengono utilizzati i dati provenienti dall'Active Bacterial Core Surveillance (ABCs), una componente del CDC, che dal 1998 al 2003 ha condotto una sorveglianza delle IPD in 8 aree geografiche degli Stati Uniti. Nel 2002 la popolazione di oltre 50 anni che viveva in questi paesi era costituita da 4.978.000 soggetti. Erano definiti casi i soggetti con meningite, polmonite invasiva o batteriemia senza una localizzazione specifica. Per tutti i soggetti venivano registrati dati relativi alla presenza di condizioni di comorbidità.

⁶⁷ Ansaldi F. et al "Effectiveness of a 23-valent polysaccharide vaccine in preventing pneumonia and non-invasive pneumococcal infection in elderly people: a large-scale retrospective cohort study" *The Journal of International Medical Research* 2005; 33: 490-500

⁶⁸ Lexau CA. et al "Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine" *JAMA*, October 26, 2005-Vol 294, No 16

Il tasso grezzo di infezione pneumococcica invasiva dal 1998 al 2003 negli adulti di oltre 50 anni è passato da 40,6/100.000 a 29,6/100.000, con una riduzione del 28%. Analizzando le varie fasce d'età, i soggetti di 75-84 anni riportavano una riduzione maggiore (35%). Le infezioni pneumococciche invasive causate da sierotipi compresi nel vaccino 7-valente riportavano una riduzione del 55%, quelle causate da sierotipi compresi nel vaccino 23-valente non subivano cambiamenti mentre quelle dovute a sierotipi non compresi nei due vaccini aumentavano del 13% e questo effetto era particolarmente evidente in soggetti di 50-64 anni.

Analizzando nello specifico le varie infezioni pneumococciche invasive si poteva affermare che l'incidenza di meningiti, che costituivano il 3,6% di tutte le IPD, non variava negli anni; infatti, a fronte di una riduzione del 38% di meningiti dovute a sierotipi compresi nel vaccino 7-valente, si aveva un aumento del 131% di meningiti da sierotipi non compresi in nessun vaccino. Invece l'incidenza di batteriemia senza una localizzazione specifica e di polmonite invasiva diminuivano rispettivamente del 57% e del 20%.

Negli anni si notava anche un aumento di soggetti con condizioni di comorbilità, come infezione HIV, diabete, patologie polmonari croniche.

Riguardo all'outcome mortalità per IPD si è notato una riduzione del 18%, ma essendo tale modificazione inferiore alla riduzione di incidenza di IPD, nel complesso si è avuto un aumento della letalità per questa patologia che è passata dal 15,7% al 19,5%.

Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease -United States, 1998-2003. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2005)⁶⁹

Questo report del CDC utilizza gli stessi dati dello studio precedente e mette a confronto i casi di IPD prevenuti per effetto diretto ed indiretto del vaccino pneumococcico 7-valente. Infatti nei bambini con meno di 5 anni, target specifico del vaccino pneumococcico 7-valente, dal 1998-1999 al 2003 si è assistito ad una riduzione di IPD da sierotipi compresi in questo vaccino del 94% e di IPD da tutti i sierotipi del 75%; tuttavia una riduzione significativa si è avuta anche nei soggetti che non costituivano il target della vaccinazione nei quali le IPD da sierotipo vaccinale si sono ridotte del 62%. L'effetto maggiore si è avuto nei soggetti di oltre 65 anni.

D'altra parte però si è assistito ad un aumento dell'11% di IPD da sierotipi compresi nel vaccino 23-valente nei soggetti di oltre 5 anni.

Comunque andando a stimare i casi di IPD prevenuti in tutti i soggetti nel periodo in studio e quelli invece che sono aumentati per il fenomeno del replacement, si ha comunque un effetto netto positivo

con un numero di casi prevenuti che si attesta sui 24.878. La maggior parte di questi (69%) è avvenuta per effetto indiretto del vaccino pneumococcico coniugato 7-valente, ossia in soggetti che non costituivano il target della vaccinazione. Gli autori comunque non escludono che potrebbe trattarsi di un trend temporale anche se non si spiega l'assenza di una concomitante riduzione di IPD da tutti i sierotipi.

Declining invasive pneumococcal disease in the U.S. elderly - McBean AM et al (2005)⁷⁰

Anche questi autori valutano l'effetto che l'introduzione della vaccinazione con PCV-7 nei bambini può aver provocato nella popolazione di oltre 65 anni; in particolare viene misurato il trend del tasso di ospedalizzazione per IPD dal 1996-7 al 2002-3, passando per il 2000, anno di commercializzazione del vaccino. Viene utilizzata come fonte dati Medicare, che include approssimativamente l'84-90% degli Americani dell'età di interesse durante questo periodo. Per ogni soggetto di oltre 65 anni residente in uno dei 50 Stati o Distretti della Columbia veniva identificato se aveva avuto un'ospedalizzazione per IPD, compatibile con diversi codici ICD-9-CM. Venivano escluse le ospedalizzazioni avvenute entro 30 giorni da quella precedente con la stessa diagnosi.

Calcolando il tasso medio annuale di ospedalizzazioni per IPD aggiustato per età, si notava che nel periodo dei 4 anni considerato il baseline, ossia prima del 2000, si assisteva ad una lieve riduzione (intorno al 9%), ma considerando gli anni successivi si aveva nel 2000-1, 2001-2 e 2002-3 una riduzione rispettivamente del 22,6%, 30,2% e 40,6% nei tassi di ospedalizzazione per IPD rispetto al periodo baseline.

L'analisi statistica multivariata, condotta tenendo conto delle variabili età, sesso e razza, confermava questo trend e metteva in evidenza che il trend tra i neri era statisticamente più consistente che tra i bianchi, che la riduzione del tasso di ospedalizzazione nella fascia d'età di 65-74 anni era statisticamente significativa ed infine che non c'era nessuna differenza fra i due sessi.

Gli autori ipotizzano, come possibile spiegazione della riduzione nelle ospedalizzazioni, che possa avere un ruolo importante il fenomeno della herd-immunity anche se non escludono che possano aver contribuito anche l'effetto diretto della vaccinazione con PPV-23 o la presenza di un trend temporale.

Tuttavia andando a valutare le coperture vaccinali con PPV-23 dal 1997 al 1999, notano come vi sia stato un aumento annuo di circa il 5%, che a loro avviso non è sufficiente a spiegare una riduzione molto più consistente nelle ospedalizzazioni.

⁶⁹ Centers for Disease Control and Prevention (CDC) "Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease -United States, 1998-2003" September 16, 2005/Vol. 54/No 36

⁷⁰ Mc Bean AM. et al "Declining invasive pneumococcal disease in the U.S. elderly" Vaccine 23 (2005) 5641-45

Anche il differente effetto fra i bianchi ed i neri non è ben spiegabile con questa vaccinazione dal momento che i neri, che hanno una riduzione più consistente nelle ospedalizzazioni, sono anche quelli con coperture vaccinali minori.

I limiti dello studio sono sicuramente la mancanza di una conferma istologica della diagnosi di IPD e una sottostima delle ospedalizzazioni, che secondo altri lavori si aggira intorno al 60%, relativa all'utilizzo di un sistema passivo di raccolta dei dati.

***Impact of pneumococcal conjugate vaccine and the severity of winter influenza-like illnesses on invasive pneumococcal infections in children and adults - Shafinoori S et al (2005)*⁷¹**

Si tratta anche in questo caso di uno studio che valuta l'efficacia della vaccinazione con PCV-7 effettuata nei bambini, sulla riduzione di IPD negli adulti. La popolazione in studio è rappresentata dai pazienti ammessi nei 7 ospedali di New York (5 primary care e 2 tertiary care) dal Luglio 1998 al Giugno 2004, ossia 2 anni prima e 4 anni dopo l'inizio della vaccinazione universale con PCV-7. Dall'incrocio dei dati provenienti dai 2 laboratori microbiologici e dai database ospedalieri, venivano identificati i casi di IPD. Inoltre per ogni paziente veniva registrata l'età, il campione dal quale era stato isolato il microorganismo *Streptococcus pneumoniae*, la suscettibilità antibiotica e per il periodo precedente l'introduzione della vaccinazione anche la presentazione clinica dell'IPD, il focus dell'infezione e lo stato di salute precedente al ricovero, includendo eventuali patologie croniche.

Tra i soggetti adulti la manifestazione clinica più comune di IPD era la polmonite batteriemică. La riduzione di IPD, considerando il periodo precedente e successivo all'introduzione della vaccinazione, si attestava intorno al 12% nei soggetti di 18-49 anni e intorno al 30% nei soggetti di oltre 65 anni. Non si assisteva a nessun cambiamento di incidenza per le fasce d'età comprese fra i 50 e i 65 anni.

La tipizzazione dei campioni è stata fatta solo in un 20% di essi per cui non è possibile stabilire se vi sia stata una riduzione delle IPD interessante soprattutto i sierotipi vaccinali o se si sia verificato il fenomeno del replacement.

***Incidence of invasive pneumococcal disease after introduction of the Universal Infant Immunization Program, British Columbia (2002-2005) - (2006)*⁷²**

Anche in questo caso viene valutato l'effetto della vaccinazione con vaccino pneumococcico coniugato 7-valente, introdotto in modo universale nel Settembre del 2003 nel British Columbia. Dal 1998 nello stesso Paese era anche stata offerta la vaccinazione con vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente sia ai soggetti a rischio che a tutte le persone di oltre 65 anni. Nell'anno

⁷¹ Shafinoori S. et al "Impact of pneumococcal conjugate vaccine and the severity of winter influenza-like illnesses on invasive pneumococcal infections in children and adults" The Pediatric Infectious Disease Journal Vol 24 No 1, January 2005 pag 10-6

⁷² Canada Communicable Disease Report "Incidence of invasive pneumococcal disease after introduction of the Universal Infant Immunization Program, British Columbia (2002-2005)" 15 July 2006- Vol 32- No 14

2005, su una popolazione di 4.200.000 soggetti, viene valutato l'impatto di questi interventi. Nonostante nei bambini con meno di 5 anni si abbia una grossa riduzione delle IPD (67%), in accordo con quanto avvenuto negli Stati Uniti, questo non è altrettanto vero per i soggetti di oltre 65 anni o per tutte le fasce d'età. Infatti se in tutte le fasce d'età non si è avuta una riduzione delle IPD, negli anziani si è avuto addirittura un aumento anche se non statisticamente significativo che può essere spiegato con il fenomeno del "serotype replacement". E' anche da notare come l'incidenza di IPD negli ultra sessantacinquenni abbia valori completamente diversi nel British Columbia rispetto agli Stati Uniti, spiegabili probabilmente con sistemi diversi di sorveglianza (attivi negli Stati Uniti e passivi nel British Columbia).

Vista l'importanza dell'efficacia del vaccino 23-valente verso le polmoniti da tutti i sierotipi vaccinali ed la numerosità dei dati sull'argomento, si riportano nella tabella sottostante i dati relativi presenti negli studi primari. Per quanto riguarda invece le revisioni che prendono in esame questo outcome, i risultati sono in appendice C nella tabella 9.

Autore	Disegno dello studio	Nazione	Caratteristiche dello studio	Outcome
Dominguez (2005)	Caso-controllo	Spagna	Popolazione: 149 soggetti di oltre 65 anni residenti in Catalogna, ospedalizzati dal 1 Gennaio 2001 al 31 Marzo 2002.	L'efficacia della vaccinazione verso le IPD da tutti i sierotipi era di: <ul style="list-style-type: none"> • 64% (OR:0,36 IC 95%: 0,23/0,56) se si consideravano tutti i controlli • 70% (OR:0,30 IC 95%: 0,17/0,53) se si consideravano solo i controlli ospedalizzati Anche facendo l'adjusted analysis tramite regressione logistica i risultati erano simili (l'efficacia della vaccinazione verso le IPD da tutti i sierotipi in tutti i controlli era del 70%).
Lexau (2005)	Studio di popolazione	USA	Popolazione: 4.978.000 soggetti di oltre 50 anni residente nell'anno 2002 in 8 aree geografiche degli USA	L'incidenza annuale di IPD da tutti i sierotipi dal 1998-1999 al 2002-2003 negli ultracinquantenni ha avuto una riduzione del 28% (IC 95%: -31/-24%)
CDC (2005)	Studio di popolazione	USA	Popolazione: 16 milioni di persone che nell'anno 2000 erano residenti in alcune aree selezionate degli USA.	L'incidenza di IPD da tutti i sierotipi ha subito una riduzione del 29% (IC 95%: 25/33%) nel periodo 1998/99- 2003 mostrando sempre il maggior effetto in soggetti di oltre 65 anni.
McBean (2005)	Studio di popolazione	USA	Popolazione: soggetti di oltre 65 anni residenti in uno dei 50 Stati o Distretti della Columbia, identificati mediante Medicare (identifica l'84-90% dei soggetti di questa fascia d'età).	Rispetto al periodo baseline, negli anni 2000-1, 2001-2 e 2002-3 si assisteva ad una riduzione del tasso annuale di ospedalizzazione per IPD rispettivamente del 22,6%, 30,2% e 40,6% (p<0,0001 in tutti e tre i casi).
Shafinoori (2005)	Studio di popolazione	USA	Popolazione: pazienti ammessi in 7 ospedali di New York (5 primary care e 2 tertiary care) dal Luglio 1998 al Giugno 2004, ossia 2 anni prima e 4 anni dopo l'introduzione universale della vaccinazione universale con 7-PCV.	Tra i soggetti adulti la manifestazione clinica più comune di IPD era la polmonite batteriemicca. La riduzione di IPD, considerando il periodo precedente e successivo all'introduzione della vaccinazione, si attestava intorno al 17% (p<0,0001) considerando tutte le fasce d'età, intorno al 12% (p<0,08) nei soggetti di 18-49 anni e intorno al 30%(p<0,05) nei soggetti di oltre 65 anni. Non si assisteva a nessun cambiamento di incidenza statisticamente significativo per le fasce d'età comprese fra i 50 e i 65 anni.
Public Health Agency of Canada (2006)	Studio di popolazione	Canada	Popolazione: 4.200.000 soggetti residenti nel British Columbia, di cui 203.435 bambini con meno di 5 anni.	Nel 2005 si è assistito ad una riduzione di incidenza di IPD del 67% fra i bambini con meno di 5 anni. Per le fasce d'età di 5-9 anni e 10-14 anni invece la riduzione d'incidenza non era statisticamente significativa. Negli ultrasessantacinquenni invece vi era un lieve aumento di incidenza (da 87/100.000 a 115/100.000), anche se non statisticamente significativo (p=0,06). Considerando infine tutte le fasce d'età, l'incidenza di IPD non era cambiata in maniera significativa nel periodo oggetto dello studio.
Vila-Corcoles (2006)	Studio di coorte	Spagna	Popolazione: 11.241 soggetti di oltre 65 anni residenti a Tarragona, appartenenti a 8 centri di cure primarie	L'efficacia della vaccinazione verso le IPD da tutti i sierotipi non era statisticamente significativa (OR: 0,60; 95% IC 0,22-1,65; p= 0,324) per la bassa incidenza della patologia.
Singleton (2007)	Studio coorte indiretto	Alaska	370 soggetti >= 20 anni nativi dell' Alaska dal 1986 al 2000	Il 23PPV ha un'efficacia del 75% (95% IC: 27-91) per le IPD nei soggetti <55 anni.

1.8 Aggiornamento della letteratura da luglio 2006 a maggio 2007

In questo paragrafo vengono sintetizzati i lavori reperiti dalla consultazione delle banche dati Pubmed, Embase, CINHALL e DARE con la medesima strategia di ricerca precedentemente utilizzata. Questo addendum si è reso necessario da una parte per la continua evoluzione della letteratura sull'argomento, dall'altra per il prolungarsi del lavoro di redazione del presente rapporto che aveva concluso la fase di revisione sistematica della letteratura già nel maggio del 2006. Da allora sono usciti altri lavori scientifici che abbiamo ritenuto utile aggiungere pur senza modificare il capitolo relativo già concluso a suo tempo. I lavori reperiti non comportano comunque sostanziali variazioni rispetto a quanto emerso dall'analisi della precedente letteratura scientifica.

Sono stati selezionati tre studi: una revisione sistematica per il vaccino antipneumococcico coniugato; due studi osservazionali per il vaccino antipneumococcico polisaccaridico. Uno di questi ultimi (Vila-Corcoles, 2006), aggiorna i dati di uno studio già considerato precedentemente (Vila-Corcoles, 2005).

- **Vaccino pneumococco coniugato**

Immunogenicity, efficacy, safety and effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines (1998-2006). Kafeja FO et al.(2007)⁷³

Questo recente lavoro, confronta i trial clinici, reperiti tramite la consultazione di Pubmed dal 1998 ad aprile 2006, inerenti l'immunogenicità, l'efficacia e la sicurezza dei diversi vaccini coniugati.

Dagli studi considerati (38), risulta che il vaccino 7 valente (PCV7) è quello maggiormente utilizzato. Per quanto riguarda l'immunogenicità, il vaccino 7 valente ed il 9 valente risultano avere un buon grado di immunogenicità utilizzando una scheda che prevede 3+1 dosi.

In generale il vaccino PCV7 presenta un'efficacia contro le IPD da sierotipi vaccinali che varia tra l'82%-97%, un'efficacia del 90% contro le polmoniti pneumococciche clinicamente diagnosticate, infine per quanto riguarda l'efficacia contro le otiti da sierotipi vaccinali l'efficacia del PCV7 risulta essere uguale a quella con il PCV11 (57%).

Gli autori concludono che, benché questo sia un vaccino ben tollerato e sicuro, ci sono altri punti per i quali la discussione rimane ancora aperta ossia l'antibioticoresistenza, il portatore nasofaringeo, il replacement dei sierotipi e la riduzione del numero di somministrazioni.

⁷³ Oosterhuis-Kafeja F, Beutels P, Van Damme P. Immunogenicity, efficacy, safety and effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines (1998-2006). *Vaccine*. 2007 Mar 8;25(12):2194-212.

Revisione	Tipo	Nazione	Database Bibliografico e periodo	N° studi considerati	Criteri di inclusione	Outcome	Efficacia
Kafeja 2007	Sistematica	Belgio	<p>PubMed e Cochrane Library (febbraio 2006). Controllo della bibliografia e ricerca manuale di articoli di interesse.</p> <p>Periodo: 1998-aprile 2006</p>	N° studi considerati: 38	<p>Tipo di studio: RCT e trial clinici.</p> <p>Tipo di partecipanti: Bambini 0-18 anni</p> <p>Tipo di intervento: PCV (ogni valenza)</p> <p>Tipo di outcome misurato: IPD da sierotipi vaccinali. IPD da tutti i sierotipi Polmonite da tutte le cause confermata radiologicamente. Polmonite pneumococcica e polmonite batteriemicca da sierotipi vaccinali. Otite media.</p>	<p><u>IPD</u></p> <p>Bambini <2anni</p> <p><u>IPD da sierotipi compresi nel vaccino PCV7</u></p> <p>Bambini <2 anni</p> <p><u>Polmonite confermata radiologicamente PCV7</u></p> <p><u>Polmonite pneumococcica PCV7</u></p> <p><u>Polmonite da sierotipi vaccinali (PCV7)</u></p> <p><u>Otite media da sierotipi PCV7-PCV11</u></p> <p><u>Otite media per tutte le cause PCV7</u></p>	<p>ITT analisi: 89,1% (IC95%: 73,7-95,8). PCV7</p> <p>Per protocol analisi : 54,1% (95% IC: 13,6-81,5) ITT analisi: 46,3% (95%IC: 16,5%-75,3)</p> <p>Per protocol analisi: 97,4% (IC 95%: 82,7-99,9) ITT analisi: 93,9% (IC95%: 79,6-98,5)</p> <p>Per protocol analisi: 81,7% (95%CI: 16,3-96,0). ITT analisi: 86,4 (95% IC: 40,3-96,9)</p> <p>ITT analisi: 17,7% (95% IC: 4,8-28,9)</p> <p>ITT analisi: 90,0% (p=0,01)</p> <p>ITT analisi: 87,5% (p=0,04)</p> <p>57% (95%IC:44-67)</p> <p>6%(95%IC:-4 -16)</p>

- **Vaccino polisaccaridico**

Protective effects of the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide vaccine in the elderly Population: The EVAN-65 study. Vila- Corcoles A et al (2006)⁷⁴

Questo lavoro riporta i risultati definitivi di uno studio di coorte prospettico multicentrico svolto dal gennaio 2002 ad aprile 2005. Dall'analisi statistica multivariata, condotta aggiustando per i principali confondenti, emerge che la vaccinazione si associa ad una riduzione del rischio di ospedalizzazione per polmonite (OR=0,74) ed a una riduzione del tasso di tutte le polmoniti (OR=0,79). Non risulta invece avere effetto protettivo contro le IPD avendo queste una bassa incidenza; al contrario risulta avere un'efficacia del 45% nel prevenire le polmoniti pneumococciche (OR=0,55; 95% IC, 0,34-0,88).

Infine risulta statisticamente significativa una riduzione delle morti per polmonite (OR= 0,41).

Invasive pneumococcal disease epidemiology and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in Alaska native adult. Singleton RJ et al (2007)⁷⁵

Lo studio ha lo scopo di valutare l'epidemiologia delle IPD e l'impatto del programma di vaccinazione con il vaccino 23 valente (PPV23) tra i soggetti ≥ 20 anni che vivono in Alaska. I dati riguardanti i casi di IPD dal 1986 al 2000 provengono da un sistema di sorveglianza, mentre la stima dell'efficacia del vaccino è stata valutata confrontando la distribuzione dei sierotipi tra i soggetti vaccinati con i non vaccinati usando un metodo di coorte indiretta.

Gli autori concludono che l'efficacia del PPV23 nel prevenire le IPD da sierotipi inclusi nel vaccino e da alcuni sierotipi è del 75% (95% IC: 27-91%); nei soggetti con età ≥ 55 anni l'efficacia è <0 (95 IC: 78%; $p=0,713$).

⁷⁴ Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Hospital I, Ansa X, Vilanova A, Rodriguez T, Llor C; EVAN Study Group. Protective effects of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the elderly population: the EVAN-65 study. Clin Infect Dis. 2006 Oct 1;43(7):860-8.

⁷⁵ Singleton RJ, Butler JC, Bulkow LR, Hurlburt D, O'Brien KL, Doan W, Parkinson AJ, Hennessy TW. Invasive pneumococcal disease epidemiology and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in Alaska native adults. Vaccine. 2007 Mar 8;25(12):2288-95.

Autore	Disegno dello studio	Nazione	Popolazione	Outcome	Risultati
Vila Corcoles (2006)	Studio di coorte prospettico multicentrico	Spagna	11.241 soggetti di oltre 65 anni residenti a Tarragona, appartenenti a 8 centri di cure primarie	<p>polmoniti acquisite in comunità (CAP)</p> <p>ospedalizzazione per polmonite</p> <p>polmonite da tutte le cause</p> <p>polmonite pneumococcica batteriemica</p> <p>polmonite pneumococcica non batteriemica</p> <p>morte per polmonite</p> <p>IPD da sierotipi vaccinali</p> <p>IPD da tutti i sierotipi</p> <p>morte per tutte le cause</p>	<p>Dall'analisi multivariata il 23-PPV non alterava in modo statisticamente significativo il rischio di acquisire CAP</p> <p>OR:0,74 IC 95%: 0,59/0,92; p=0,007</p> <p>OR:0,79 IC 95%: 0,64/1,0,98; p=0,032</p> <p>OR: 0,45 IC 95%: 0,15/1,40; p= 0,452</p> <p>OR: 0,61 IC 95%: 0,35/1,06 p= 0,081</p> <p>OR:0,41 IC 95%: 0,23/0,72; p=0,002</p> <p>OR: 0,61 IC 95%: 0,13/2,76</p> <p>OR: 0,60 IC 95%: 0,22/1,65; p=0,324</p> <p>OR:0,97 IC 95%: 0,86/1,09; p=0,595</p>
Singleton RJ (2007)	Studio coorte indiretto	Alaska	370 soggetti >= 20 anni nativi dell' Alaska dal 1986 al 2000	IPD	Il 23PPV ha un'efficacia del 75% (95% IC: 27-91%) per le IPD nei soggetti <55 anni.

Valutazione economica

Questa parte del dossier è dedicata all'analisi della strategia di ricerca della letteratura scientifica per la valutazione economica della vaccinazione contro lo pneumococco riguardante sia i bambini che gli anziani. Non si tratta di una vera e propria revisione sistematica, lavoro che andava al di là delle nostre possibilità, ma di una preliminare descrizione di studi che hanno considerato questo aspetto del programma di vaccinazione oggetto del dossier. E' auspicabile che un capitolo relativo all'impatto economico del PSP considerato sia sempre presente nei rapporti che verranno predisposti.

Di seguito sono riportati la metodologia utilizzata nel reperimento degli studi relativi, i risultati della ricerca, la descrizione narrativa degli studi di letteratura secondaria e primaria. Gli studi di letteratura primaria rappresentano l'aggiornamento (2005-2007) delle revisioni reperite.

Per quanto riguarda le caratteristiche degli studi di valutazione economica, si rimanda a quanto riportato nel dossier "Valutazione economica di un programma per la vaccinazione contro la varicella nei bambini e negli adolescenti suscettibili"⁷⁶

1.9 Materiali e metodi

La ricerca del materiale è stata svolta consultando una banca dati di valutazione economica americana, il National Health Service Economic Evaluation Database (NHS EED- database di valutazione economica del Servizio Sanitario Nazionale) per il quinquennio più recente (2002-2006). Tale database raccoglie gli studi mediante la consultazione di banche dati scientifiche (Medline, Embase e CINHALL), il recupero manuale di articoli a partire dalla lettura di numerose riviste di tipo medico e di lavori svolti in centri specializzati in economia sanitaria. I criteri di inclusione hanno previsto che i lavori riguardassero la valutazione economica dell'adozione del programma di vaccinazione per lo pneumococco rivolta ai bambini e gli anziani. Inoltre sono stati esclusi quei lavori che consistevano in valutazioni economiche "parziali", quelle cioè nelle quali sono confrontati solo gli *outcome* di salute ed i relativi costi (Drummond MF et al, 2000).

⁷⁶ Baldasseroni A., Dellisanti C. Valutazione economica di un programma per la vaccinazione contro la varicella nei bambini e negli adolescenti suscettibili. Documenti ARS, Marzo 2007
http://www.epicentro.iss.it/ebp/pdf/Dossier_varicella-ebp.pdf

Infine, sono riportate, per quanto riguarda gli studi primari, anche le valutazioni espresse dai colleghi dell' NHS EED.

Complessivamente sono stati identificati 33 articoli di cui 12 revisioni. Tra queste ultime ne sono state selezionate 6, 2 riguardanti la vaccinazione antipneumococcica nei bambini e 4 quella negli anziani. I restanti lavori sono stati esclusi o perché inerenti la vaccinazione anti pneumococcica in generale o perché riguardanti i costi economici della modifica del calendario vaccinale legata all'introduzione di questa vaccinazione. Infine si è deciso di considerare tra le 6 revisioni selezionate le due più recenti, rispettivamente per i bambini e per gli anziani.

I rimanenti 21 studi primari, in 12 casi riguardavano i bambini e in 9 gli anziani. Tra quelli riguardanti i bambini sono stati presi in esame 3 lavori che rappresentano l'aggiornamento della relativa revisione (1 studio) ed il recupero di lavori non presenti (2 studi) all'interno di tale revisione. Tra quelli riguardanti gli anziani sono stati presi in esame 2 lavori successivi alla revisione sistematica relativa.

1.10 Risultati

1.10.1 Vaccino antipneumococcico coniugato

Descrizione narrativa dei lavori di letteratura secondaria (Revisione di letteratura scientifica)

Il lavoro di Beuteles P et al (2007; finanziato da dal *Sixth Framework Progeamme*) prende in esame 15 lavori tratti dalla consultazione di MedLine ed EconLit, che rappresentano l'aggiornamento all'aprile 2006 di una precedente revisione condotta dal medesimo autore conclusasi ad agosto 2002. 11 degli studi esaminati sono stati condotti in 7 paesi europei (Finlandia, Germania, Italia, Spagna, Svizzera, Olanda e Inghilterra), 3 lavori sono stati condotti in Canada ed 1 in Australia. Tutti e 15 i lavori hanno analizzato l'efficienza (termine utilizzato in senso stretto per indicare le misure di efficienza nell'erogazione delle cure sanitarie, espresse come rapporto costi/efficacia, costi/utilità, costi/benefici) della vaccinazione universale. 3/15 hanno anche preso in esame l'impatto dei programmi di cattura dei bambini più grandi. Il programma di vaccinazione universale è comunemente descritto dai più importanti trial clinici come costituito da 4 dosi da somministrare prima dei 18 mesi. In 2 lavori invece, si assume che 3 dosi siano sufficienti ad avere una buona risposta anticorpale. Inoltre un lavoro esamina la combinazione di un vaccino 9 valente con il vaccino contro il meningococco C. Tutti gli studi valutano l'impatto della vaccinazione a 5-10 anni dalla nascita dei bambini vaccinati; nessuno invece prende in esame nel "base case" l'impatto positivo dell' "herd immunity", e della

riduzione dell'antibiotico resistenza. Non viene considerato inoltre l'impatto negativo del "replacement" dei sierotipi.

In 8/15 studi viene utilizzata come misura di sintesi degli outcome di salute il QALY (anni di vita ponderati per la loro qualità) o il DALYs (anni di vita ponderati per la loro disabilità) e quindi viene fatta un'analisi costi/utilità, mentre 6/15 considerano gli anni di vita guadagnati (LY) all'interno di un'analisi costi/efficacia. Tutti gli studi adottano il punto di vista del sistema sanitario (vengono inclusi solo i costi diretti di tipo medico), 5 adottano anche il punto di vista della società (vengono inclusi solo i costi indiretti collegati alla produttività).

Per quanto riguarda l'efficacia del vaccino nei confronti della malattia invasiva e non invasiva, questa varia notevolmente da studio a studio (in particolar modo per la polmonite acquisita in comunità), benché tutti si basino sui medesimi trial clinici. Questi trial, stimano che il vaccino è in grado di prevenire il 97% della malattia invasiva da sierotipi vaccinali (89% di tutta la malattia invasiva), il 6% di tutte le cause di otite media nei bambini e il 6% della polmonite diagnosticata clinicamente (non necessariamente radiograficamente). In 5 studi l'efficacia del vaccino non viene aggiustata in base ai sierotipi circolanti nel paese dove viene condotto lo studio, ma si assume che questa sia uguale a quella dei trial americani.

Anche la durata della protezione rimane incerta e spesso si assume che duri per il periodo considerato dal modello di valutazione economica preso in esame.

Ulteriore differenza tra gli studi riguarda la copertura del vaccino. In 7 studi viene ipotizzata una copertura del 100%.

In questa revisione gli autori sottolineano la grande diversità dell'incidenza della malattia invasiva tra i diversi paesi collegata probabilmente all'uso di pratiche diagnostiche diverse. Questo comporta una stima dei costi variabile, che in alcuni casi viene modificata anche dall'aver preso in esame o meno i costi a lungo termine delle sequele. Allo stesso modo risulta difficoltoso anche il confronto dei costi per i casi di otite media in quanto non in tutti gli studi viene riportata la stima dei diversi gradi di severità della patologia.

Infine anche il costo del vaccino non risulta essere lo stesso, così come il costo della seduta vaccinale.

Come conseguenza della grande differenza nelle assunzioni di partenza, gli autori della revisione riscontrano una grande diversità nei risultati, cosa che comporta difficoltà notevoli nel sintetizzare l'impatto economico di questa vaccinazione.

Poco analizzati nei diversi studi presi in esame sono i costi organizzativi della campagna vaccinale e l'immunità di gregge.

Le conclusioni degli autori di questa revisione circa l'impatto a lungo termine della vaccinazione con il vaccino 7-valente sono favorevoli per quanto riguarda il bilancio costi- efficacia purchè si valutino correttamente l'effetto della "herd immunity", il replacement dei sierotipi, l'antibiotico resistenza e la reattività crociata e che si assuma che lo schema a 3 dosi conferisca la stessa protezione dello schema a 4 dosi.

Descrizione narrativa dei lavori di letteratura primaria reperiti.

Il lavoro di Black S (2003) prende in esame i costi diretti ed i costi indiretti relativi alla malattia pneumococcica e valuta tramite un'analisi di tipo costi-efficacia la vaccinazione vs nessun programma di vaccinazione. I risultati prendono in esame sia il punto di vista della società sia del sistema sanitario.

Gli autori concludono che la vaccinazione antipneumococcica comporta vantaggi economici maggiori per la società.

Lo studio manca della *sensitivity analysis* determinando una difficoltosa valutazione della validità delle assunzioni fatte. Secondo i colleghi dell' NHS EED la misura di sintesi presa in esame (ICER Incremental cost effectiveness ratio) non risulta essere appropriata, in quanto i benefici derivanti dalla vaccinazione sarebbero dovuti al numero di casi evitati e non dal numero di anni salvati. Tra i costi non vengono presi in esame i costi diretti non sanitari (costi del viaggio dei familiari durante la degenza, costi extra) della società. Inoltre lo studio manca di alcuni altri parametri fondamentali in una valutazione economica (*time frame*, orizzonte temporale, ecc.).

Strutton et al (2003), confronta i costi ed i benefici in termini di salute della vaccinazione universale per la varicella, per lo pneumococco e la profilassi con palivizumab (Synagis) per il virus respiratorio sinciziale (VRS) . Gli autori considerano che le due vaccinazioni, determinino un risparmio economico solo per la società.

I colleghi dell' NHS EED riportano che il lavoro ha carenze metodologiche rilevanti. In particolare nel riassunto al punto "study design" si fa riferimento ad una revisione sistematica mediante la consultazione di Medline senza più farne cenno nel testo dell'articolo. Resta quindi dubbia la natura stessa dell'articolo (revisione sistematica o articolo primario?).

Infine nel lavoro di Wisloff et al (2006), viene condotta un'analisi costi- efficacia e costi-utilità dell'aggiunta della vaccinazione antipneumococcica (considerando sia tre dosi sia quattro dosi) all'interno del calendario vaccinale norvegese.

Gli autori concludono che l'inclusione di questo vaccino può essere economicamente vantaggiosa per la società solo se si assume che lo schema con tre dosi abbia lo stesso effetto di quello con quattro dosi. Inoltre lo schema con 4 dosi può essere vantaggioso solo se vengono presi in esame la *herd immunity* ed i costi indiretti. In relazione al commento effettuato dall' NHS EED, questo lavoro risulta di buona qualità metodologica.

1.10.2 Vaccino antipneumococcico polisaccaridico

Descrizione narrativa dei lavori di letteratura secondaria (Revisione di letteratura scientifica)

La revisione di Thiry et al (2005; non viene citata alcuna fonte di finanziamento dello studio), rappresenta l'aggiornamento di una precedente revisione conclusasi alla fine di giugno 2001. Sono stati quindi ricercati, tramite la consultazione di Medline, i lavori pubblicati tra luglio 2001 e aprile 2004 (5 lavori).

In base alla letterature reperita gli autori riportano i seguenti risultati:

1. Soggetti con età > 65 anni: In tutti gli studi viene assunto che la vaccinazione sia efficace solo per la malattia pneumococcica invasiva. Questo comporta che il rapporto costo–efficacia sia estremamente vario. Nell'unico studio nel quale viene presa in esame l'efficacia del vaccino sia per la malattia pneumococcica invasiva sia per quella non invasiva, la vaccinazione comporta un risparmio per il sistema sanitario. Questa differenza viene attribuita alla variabilità di alcuni parametri cruciali cioè, incidenza delle infezioni invasive, CFR (*case fatality ratios* che rappresenta la proporzione di soggetti che contraggono la malattia e che muoiono per la malattia stessa), i costi della vaccinazione.

I risultati mostrano che il rapporto costo-efficacia diminuisce fortemente, cioè diventa più favorevole, anche quando solo una piccola proporzione di malattia non invasiva venga prevenuta. Tuttavia dagli studi esaminati, ancora non emerge una chiara evidenza che il vaccino sia efficace nel prevenire la malattia pneumococcica non invasiva negli adulti.

2. Vaccinazione universale della popolazione adulta (18-65 anni): per quanto riguarda questa ipotesi di programma di vaccinazione gli studi esaminati risultano essere discordanti.
3. Soggetti a rischio: la vaccinazione risulterebbe economicamente vantaggiosa elusivamente per i soggetti HIV positivi e per i giovani militari.

Alla luce di quello che emerge dalla letteratura, gli autori concludono che la vaccinazione antipneumococcica per i soggetti anziani risulta essere un intervento di assai dubbio valore economico stante ancora incerta l'efficacia della protezione contro la forma non invasiva. Inoltre sottolineano la difficoltà di effettuare un giudizio accurato sull'efficienza del vaccino vista la difficoltà nel raccogliere dati validi sulle infezioni pneumococciche (incidenza, mortalità della malattia) e l'incertezza sull'efficacia del vaccino contro la malattia pneumococcica invasiva.

Descrizione narrativa dei lavori di letteratura primaria reperiti.

Lo studio di Cai et al (2006), confronta tre strategie di vaccinazione tramite un'analisi costi-efficacia rivolte a soggetti ≥ 65 anni. Vengono prese in esame la vaccinazione contro l'influenza, la vaccinazione contro l'influenza associata alla vaccinazione antipneumococcica e nessuna strategia vaccinale.

Alla luce dei risultati gli autori concludono che dal punto di vista della società la strategia che prevede l'associazione della vaccinazione contro l'influenza e contro lo pneumococco è economicamente più vantaggiosa rispetto alla sola vaccinazione contro l'influenza.

In base a quanto riportato dai colleghi dell' NHS EED, risulta che gli autori pur avendo utilizzato dati epidemiologici svedesi hanno effettuato una corretta "*sensitivity analysis*".

Il lavoro di Merito et al (2007), confronta, tramite un'analisi costo-efficacia, un'ipotetica campagna di vaccinazione rivolta ai soggetti di età ≥ 65 anni della regione Lazio con l'assenza della vaccinazione. Gli autori non sono in grado di esprimere delle conclusioni robuste in merito a questo programma di vaccinazione dato che l'incidenza di IPD è molto bassa (i dati utilizzati sono quelli provenienti dalla letteratura) e dato che risulta essere ancora incerta l'efficacia del vaccino 23-valente. Concludono quindi che sarebbe opportuno svolgere studi che possano dimostrare l'efficacia del vaccino per i soggetti anziani e siano in grado di valutare l'incidenza delle IPD localmente.

I colleghi dell' NHS EED evidenziano principalmente che vi sono delle carenze inerenti la validità della stima dei costi, i risultati della "*sensitivity analysis*" non sono completi, non sono riportati i costi diretti ed indiretti di coloro i quali sono deputati alla cura dei soggetti malati, non viene preso in esame l'impatto della vaccinazione sulla qualità della vita per assenza di dati, vi è una sottostima del tasso di ospedalizzazione infine non vengono presi in esame gli effetti avversi da vaccino.

1.11 Commento

Da quanto emerso dalla breve revisione di letteratura, si riscontra per entrambi i tipi di vaccino una difficoltà nel sintetizzare i risultati.

Per quanto riguarda l'analisi economica della vaccinazione pneumococcica nei bambini, gli studi in generale riportano un vantaggio esclusivo per la **società**, mentre per il **sistema sanitario** questa vaccinazione non risulta essere economicamente vantaggiosa in quanto il programma di vaccinazione antipneumococcica comporterebbe i seguenti costi:

- Costo del vaccino: in generale, anche se vi è una certa variabilità del prezzo, questo vaccino risulta essere molto costoso.
- Costi per la gestione del programma di vaccinazione: variabili in base alla diversa modalità di somministrazione del vaccino (dose singola o co- somministrazione con altri vaccini), costi degli operatori, numero delle sedute vaccinali.
- Costi relativi al tipo di calendario vaccinale adottato: variabile in base al numero di dosi proposte (schema a 3 o 4 dosi).

Per quanto riguarda la vaccinazione dei soggetti anziani, questa risulterebbe essere economicamente vantaggiosa per il sistema sanitario solo se si assumesse che il vaccino sia efficace sia per le forme invasive sia per quelle non invasive .

Inoltre sembrerebbe che solo l'associazione con la vaccinazione contro l'influenza potrebbe garantire un eventuale beneficio grazie al conseguente incremento della copertura vaccinale. (Cai L et al, 2006).

CAPITOLO 2

Indagine sulle pratiche di lavoro nei principali ambiti geografici europei ed internazionali

Verranno presi in considerazione i Paesi europei ed extraeuropei in cui la vaccinazione è offerta universalmente e verranno analizzate i relativi calendari vaccinali, sia per gli adulti che per i bambini, ed il razionale della scelta della politica vaccinale. Per il nostro Paese verranno analizzate le Regioni in cui sono attivi programmi di vaccinazione universale.

2.1: Vaccino pneumococcico coniugato

- **2.1.1: Paesi Europei (Inghilterra, Norvegia, Italia)**

Le pratiche di lavoro inerenti la vaccinazione pneumococcica nei bambini nei diversi paesi europei sono state ben delineate in un report apparso recentemente sulla rivista *Eurosurveillance*⁷⁷. Vengono riassunti i dati di 23 dei 27 Stati Membri dell'Unione Europea (non partecipano allo studio Grecia, Spagna, Ungheria e Polonia) sulle politiche vaccinali della vaccinazione pneumococcica aggiornati alla fine del 2003. Dall'analisi emerge che 20 dei 23 Paesi dello studio hanno un vaccino pneumococcico coniugato commercializzato (eccetto Estonia, Malta, Slovenia) e che dal 2003, 13 di questi 20 Paesi hanno sviluppato ed implementato le raccomandazioni nazionali per l'uso del vaccino. Invece negli altri 7 Paesi, soprattutto dell'Europa Centrale e Scandinavia (Repubblica Ceca, Danimarca, Lettonia, Lituania, Olanda, Portogallo e Svezia), il vaccino è commercializzato ma non ci sono ancora raccomandazioni nazionali.

Laddove è presente la raccomandazione, il calendario prevede tre somministrazioni e 9 Paesi raccomandano anche una dose booster dopo l'età di 1 anno.

Al 2004 solo il Lussemburgo raccomandava la vaccinazione con strategia universale per tutti i bambini al di sotto dei 24 mesi. Attualmente invece a questo Paese si sono aggiunte anche Inghilterra e Norvegia.

Nei Paesi con raccomandazioni nazionali il vaccino è rivolto a gruppi a rischio; in alcuni di questi (7), l'uso in gruppi a rischio è ristretto ai bambini sotto i 2 anni ed in 4 Paesi sotto i 5 anni. Il numero di categorie a rischio che ogni paese individua è abbastanza variabile, andando da 1 sola categoria a ben 11; le categorie più comuni sono rappresentate da quelle a cui appartengono soggetti con asplenia (13/14), con patologie cardiache croniche (11/14), con patologie polmonari croniche (11/14), con diabete (11/14), con immunodeficienza (11/14), con infezione HIV (11/14). Alcuni Paesi offrono la vaccinazione ad altri gruppi come quelli con patologia renale cronica, ventilazione meccanica, bambini con altri fratelli in età prescolare o bambini che frequentano comunità.

⁷⁷ Pebody RG et al "Pneumococcal vaccination policy in Europe" *Eurosurveillance* Vol. 10 Issues 7-9 Jul-Sept 2005

Nella maggior parte di Paesi in cui la vaccinazione è raccomandata (15/24), il vaccino è gratuito (14/15), almeno per i gruppi a rischio.

Inghilterra

In questa nazione l'8 Febbraio 2006 è stata introdotta la vaccinazione pneumococcica a livello universale nei bambini. E' interessante seguire nel tempo i determinanti che hanno spinto ad adottare questa politica vaccinale.

Infatti in data 6 giugno 2003 l'HPA (Health Protection Agency), coinvolta per valutare l'aspetto costo-efficacia del programma vaccinale, aveva stabilito che per il momento, sulla base delle evidenze disponibili, era probabilmente ingiustificato l'estensione della vaccinazione a tutti i bambini.

Tuttavia sempre nello stesso anno, nel mese di Dicembre, la questione è giunta al parlamento inglese per mezzo di Keith Vaz, che ha portato all'attenzione del segretario di Stato Dr. Stephen Ladyman, il caso di una coppia di genitori che avevano perso la loro figlia all'età di 2 anni in seguito ad un episodio di meningite pneumococcica; la bambina era affetta da una forma di asplenia congenita, mai diagnosticata. La famiglia, mossa dalla convinzione che la bambina si sarebbe potuta salvare se fosse stata vaccinata, ha chiesto di valutare l'opportunità dell'offerta della vaccinazione a tutti i bambini sotto i 2 anni. Il parlamento in quella seduta ha ritenuto necessario che alcuni esperti della Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) vagliassero le evidenze disponibili per poter valutare l'impatto di questa politica vaccinale, "*...we are hopeful that the studies will provide the information needed to make a clear, evidence-based decision about the vaccine, and in particular about the benefit that it would bring, the potential risks and the best schedule for giving the vaccine to infants...*".

Comunque già dal 1996 l'Inghilterra aveva messo in piedi un sistema di sorveglianza della malattia pneumococcica invasiva, proprio allo scopo di determinare l'incidenza delle patologie da *Streptococcus pneumoniae*, suddivisa per fascia d'età, nonché la distribuzione dei sierotipi.

Negli ultimi anni la JCVI si è riunita più volte per valutare la possibilità dell'offerta universale della vaccinazione pneumococcica nei bambini. La commissione si è basata anche sui dati degli Stati Uniti, dove la vaccinazione universale nei bambini è stata offerta da qualche anno, pur tenendo presente che non sempre la situazione epidemiologica dei due Paesi poteva essere confrontabile, anche per la diversa prevalenza di alcuni sierotipi di pneumococco, come il sierotipo 1, molto diffuso in Inghilterra e non coperto dal vaccino, la cui prevalenza potrebbe aumentare dopo un programma di vaccinazione universale, per il fenomeno del "replacement". Inoltre successivamente la JCVI, dopo aver valutato come incoraggianti i risultati dei trial americani, ha focalizzato l'attenzione su altri aspetti che potevano inficiare la buona riuscita del programma vaccinale, come il numero di dosi del vaccino, le possibili associazioni con altri vaccini, il cambiamento del calendario vaccinale, il prezzo del vaccino, la collaborazione da parte dei professionisti sanitari coinvolti. Infine nella seduta del 19 Ottobre 2005

viene approvata il calendario vaccinale e viene espressa la necessità di affiancare all'offerta della vaccinazione dei nuovi nati, anche un programma di 'catch-up' per i bambini più grandi.

Attualmente il vaccino pneumococcico coniugato è offerto ai bambini all'età di 2, 4 e 13 mesi in associazione rispettivamente con la vaccinazione esavalente, esavalente e meningococcica e con morbillo-parotite-rosolia.

Norvegia

Anche in questa Nazione, recentemente è stata aggiunta dal Governo norvegese al programma vaccinale dei bambini, la vaccinazione contro lo pneumococco. Ne beneficeranno tutti i bambini nati dopo il Febbraio 2006 ed il nuovo programma entrerà in vigore dal 1 Luglio 2006. La decisione è stata presa sulla base di diversi fattori:

- situazione epidemiologica: dal 2000, attraverso i dati provenienti dalle notifiche, si è osservato un aumento dei casi di IPD. Questa affermazione è supportata da due studi degli autori Pedersen et al⁷⁸ (2004) e Bergsaker et al⁷⁹(2005);
- la maggior parte di bambini colpiti da malattie pneumococciche severe non ha fattori di rischio
- l'esperienza degli Stati Uniti, dove la vaccinazione universale è attiva dal 2000, che mostra come sia diminuito il peso della malattia dovuta a sierotipi pneumococcici vaccinali sia nei vaccinati che nei non vaccinati (effetto di "herd immunity"). Anche in questo caso viene fatto riferimento a due recenti pubblicazioni degli autori americani Whitney et al⁸⁰(2003) e di Lexau et al (2005)⁸¹;
- presenza di ceppi di pneumococco antibiotico-resistenti.

Diversamente da quanto predisposto in Inghilterra, in questa nazione non è previsto un programma di "catch-up" per i bambini nati prima del 1 Gennaio 2006. La schedula vaccinale invece sarà molto simile a quella inglese, basandosi su tre somministrazioni all'età di 3, 5 e 12 mesi in associazione con le vaccinazioni obbligatorie dell'infanzia (difterite, tetano, pertosse, polio ed antiemofilo tipo B). L'istituto di sanità pubblica norvegese prevede, proprio in concomitanza con l'offerta vaccinale, di esaminare le colture isolate dalla maggior parte dei casi di IPD notificati, anche allo scopo di sierotipizzarli.

⁷⁸ Pedersen MK, Høiby EA, Frøholm LO, Hasseltvedt V, Lermark G, Caugant DA. Systemic pneumococcal disease in Norway 1995-2001: capsular serotypes and antimicrobial resistance. *Epidemiol Infect* 2004; **132**: 167-75

⁷⁹ Bergsaker MAR, Aaberge IS, Abrahamsen TG, Flægstad T, Høiby EA, Løvoll Ø, Schumacher A, Wathne KO. Anbefalinger for bruk av konjugert pneumokokkvaksine i Norge [Guidelines for the use of pneumococcal conjugate vaccine in Norway]. Rapport 2005:1. Oslo: Nasjonalt folkehelseinstitutt, 2005. (<http://www.fhi.no/dav/2C6350BA21.pdf>)

⁸⁰ Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, Reingold A, Cieslak PR, Pilishvili T, Jackson D, Facklam RR, Jorgensen JH, Schuchat A. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *New Engl J Med*. 2003; **348**: 1737-46.

⁸¹ Lexau CA, Lynfield R, Danila R, Pilishvili T, Facklam R, Farley MM, Harrison LH, Schaffner W, Reingold A, Bennett NM, Hadler J, Cieslak PR, Whitney CG; Active Bacterial Core Surveillance Team. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2005; 294:2043-51

Italia

In Italia l'offerta vaccinale appare più variegata rispetto alle altre nazioni, dal momento che, pur essendo da poco uscito il Nuovo Piano Nazionale Vaccini (PNV) 2005-7⁸² che fornisce indicazioni sui nuovi obiettivi perseguibili e che individua le categorie prioritarie a cui offrire la vaccinazione, vengono demandate alle Regioni ed alle Province Autonome le decisioni relative all'offerta vaccinale, tenendo conto della situazione epidemiologica locale e della disponibilità economica.

Per quanto riguarda il vaccino anti-pneumococcico, il PNV, ampliando le raccomandazioni nazionali emanate nel 2001⁸³, che prevedevano l'offerta attiva e gratuita alle categorie a rischio, include tra le azioni da intraprendere la disponibilità della vaccinazione, gratuita o in partecipazione di spesa, per tutti i bambini nel primo triennio di vita.

Da un'indagine condotta recentemente dall'Istituto Superiore di Sanità nelle Regioni e province autonome italiane emerge come tutte le 19 Regioni e le due PA che hanno fornito indicazioni per questo vaccino, lo offrono gratuitamente alle categorie a rischio. Diciassette Regioni, di cui 13 gratuitamente, prevedono la vaccinazione dei bambini al di sotto dei 3 anni che frequentano il nido e 15, di cui solo 7 gratuitamente (Sicilia, Calabria, Basilicata, Puglia, Liguria, Veneto, ed Emilia Romagna) di tutti i nuovi nati (vedi figura).

Figura n. 29: indicazioni regionali sulla vaccinazione anti-pneumococco coniugato 7-valente, gratuita o in compartecipazione, al 31/10/2005.



⁸² http://www.ministerosalute.it/imgs/C_17_normativa_526_ulterioriallegati_ulterioreallegato_0_alleg.pdf

Sicilia

La Regione Sicilia, con circolare n. 1083 del 6 Giugno 2002, in attuazione della circolare ministeriale n. 11/2001 e con decreto del 6 Agosto 2004⁸⁴, introduce l'offerta della vaccinazione antipneumococcica nel corso del primo anno di vita e prevede come obiettivo il raggiungimento di una copertura vaccinale di almeno il 60% dei nuovi nati. Viene ritenuto opportuno prevedere l'elaborazione di una strategia di reclutamento "attivo" dei vaccinand, basata sull'invito consegnato ai genitori alla dimissione del neonato dal punto nascita, affidando l'opera di promozione della vaccinazione al personale sanitario che assiste il bambino. Sono inoltre previsti diversi momenti di incontro, finalizzati alla formazione di operatori sanitari, la conduzione di uno studio prospettico per la determinazione dei dati di copertura della vaccinazione effettuata nei diversi centri vaccinali oltre ad una sorveglianza attiva ospedaliera delle patologie invasive da streptococcus pneumoniae affidata ai pediatri.

Calabria

La Regione Calabria, con decreto n° 20268 del 13/12/2005, introduce nel nuovo calendario vaccinale l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione antipneumococcica coniugata a tutti i bambini nel primo anno di vita per i quali vi sia la richiesta pediatrica, nonché l'offerta attiva e gratuita per gli iscritti in comunità infantili fino ai 5 anni e per i non iscritti con genitori esenti ticket per reddito e per i soggetti a rischio di cui al CM n°11 del 19/11/2001. Per tutti gli altri soggetti è prevista la somministrazione, previa partecipazione alla spesa pari al costo del vaccino all'ASL, senza pagamento della prestazione.

Basilicata

La Regione Basilicata, con integrazione al D.G.R. 1845 del 28.03.1997⁸⁵ delibera di adottare un nuovo calendario vaccinale regionale, che prevede l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione antipneumococcica con vaccino eptavalente a tutti i bambini nel primo anno di vita in concomitanza con le altre vaccinazioni previste dal calendario, ossia entro il terzo, quinto ed undicesimo mese in associazione con il vaccino esavalente. L'obiettivo previsto consiste nel raggiungere una copertura del 90% nei bambini nei primi 2 anni di vita.

Puglia

⁸³ <http://www.sanita.it/malinf/normativ/doc/Pneumo2001>

⁸⁴ <http://www.fimp.org/filewhite/Decreto%20Sicilia%20vaccinazione%20antipneumococcica.mht>

⁸⁵ <http://www.fimp.org/filewhite/DELIBERA%20VACCINI%20Reg%20Basilicata.pdf>

Anche la Regione Puglia, con deliberazione della giunta regionale n. 2037 del 30 dicembre 2005, approva il Piano regionale vaccini per il triennio 2005-2007, inserendo nel calendario l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione a tutti i nuovi nati, oltre ai bambini a rischio, contestualmente alla vaccinazione esavalente. La vaccinazione dei nuovi nati con tre dosi entro il primo anno di vita, prevede il raggiungimento del 60%, 70% e 80% di copertura, progressivamente dal primo al terzo anno di durata del presente piano. E' da prevedere il miglioramento della sorveglianza delle infezioni da pneumococco e la possibilità di poter disporre di laboratori regionali di riferimento.

Liguria

La regione Liguria, già dall'anno 2003 ha introdotto nel calendario vaccinale il vaccino pneumococcico 7-valente da associarsi all'esavalente all'età di 3, 5 ed 11 mesi. Inoltre con D.G.R. n. 1268 ⁸⁶ del 28 Ottobre 2005, approva il documento "Impatto di una campagna vaccinale antipneumococcica allargata sulla morbosità infantile: progetto pilota della Regione Liguria", impegnando i Direttori Generali delle Aziende U.S.L. a promuovere l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione a tutti i nuovi nati; viene coinvolto anche l'Osservatorio Epidemiologico per le Malattie Infettive del Dipartimento di Scienze della Salute dell'Università degli Studi di Genova allo scopo di effettuare la sorveglianza epidemiologica ed i direttori Generali aziendali ed ospedalieri per realizzare il programma di sorveglianza epidemiologica.

Emilia Romagna

Recentemente la Regione Emilia Romagna, con circolare n. 22 Prot . n. ASS/SAS/05/43327 LG/ACF/, con oggetto "Nuovo calendario regionale delle vaccinazioni nell'infanzia: indicazioni attuative ed interventi conseguenti", in data 22 Dicembre 2005, garantisce l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione contro le infezioni invasive da pneumococco a tutti i nuovi nati, utilizzando un calendario a tre dosi (2, 4 e 10 mesi di vita). Indica anche la possibilità di somministrare tale vaccino contemporaneamente a tutte le altre vaccinazioni previste nel primo anno di vita utilizzando il vaccino esavalente.

Particolare attenzione viene posta nell'individuazione di bambini a rischio aumentato di qualunque età, attivando una rete efficace con l'area clinica territoriale ed ospedaliera, per somministrare loro le vaccinazioni fortemente raccomandate. Si ribadisce inoltre la necessità di attuare nuove strategie organizzative, coinvolgendo maggiormente pediatri di libera scelta ed assistenti sanitari. Appare infine fondamentale il miglioramento del sistema di sorveglianza delle meningiti e delle malattie invasive,

⁸⁶ http://www.fimp.org/filewhite/Regione%20Liguria_dgr563.pdf

attraverso prelievi di materiale biologico, esecuzione di esami microbiologici ed invio dei ceppi isolati ai laboratori di riferimento.

Veneto

La Regione Veneto, con deliberazione della giunta n. 4403 del 30 Dicembre 2005, che ha come oggetto "Approvazione del nuovo calendario vaccinale dell'età evolutiva", introduce modifiche rispetto al calendario vaccinale precedente, che per quanto attiene il vaccino pneumococcico coniugato eptavalente, riguardano l'introduzione di programmi di ricerca attiva e vaccinazione dei soggetti a rischio elevato e l'offerta del vaccino ai nuovi nati come da specifico programma regionale.

Le altre Regioni hanno comportamenti piuttosto eterogenei, infatti alcune offrono la vaccinazione solo alle categorie a rischio ed è previsto il pagamento di un ticket per gli altri bambini (**Abruzzo, Lombardia, Marche, Piemonte, Sardegna, Toscana, Umbria**), altre a gruppi considerati a rischio, oltre che per la presenza di patologie che predispongono ad immunodepressione anche per altre condizioni. Tra queste ultime la Regione **Molise**⁸⁷ offre il vaccino pneumococcico coniugato gratuitamente ai soggetti appartenenti alle classi indigenti (le stesse che già usufruiscono delle agevolazioni alla compartecipazione alla spesa sanitaria). Per la restante parte di popolazione pediatrica (di età inferiore ai 5 anni), è possibile vaccinarsi previo pagamento di un ticket pari al costo del vaccino all'ASL competente. Nel **Friuli Venezia Giulia** invece l'offerta vaccinale è rivolta in maniera gratuita ai soggetti a rischio, ai bambini che frequentano gli asili nido e a quelli che soffrono di forme ricorrenti di otiti. Anche la regione **Lazio** e le due **PA** offrono gratuitamente la vaccinazione a bambini a rischio e a quelli di età compresa tra 0 e 2 anni che frequentano le comunità. Infine la regione **Campania** offre la vaccinazione oltre ai soggetti a rischio, anche ai minori di 5 anni a particolare disagio socio-economico, tra cui anche la popolazione ROM, o a bambini con meno di 36 mesi frequentanti gli asili nido o con precoce inserimento in comunità infantili.

Va inoltre aggiunto come all'interno di ogni Regione, talvolta vi siano offerte differenti fra le varie ASL.

⁸⁷ <http://www.fimp.org/filewhite/VACCINAZIONI%20REGIONE%20MOLISE.pdf>

2.1.2: Paesi Extraeuropei (Stati Uniti, Canada, Australia)

Stati Uniti

Questo paese è il primo a livello mondiale in cui la vaccinazione pneumococcica è stata offerta in modo universale ai bambini, già dal 2000.

L' ACIP (ACIP: Advisory Committee on Immunization Practices), commissione del CDC che si occupa delle pratiche vaccinali, nel 2000 in un report dal titolo "Preventing pneumococcal disease among infants and young children"⁸⁸, basandosi sui dati epidemiologici nazionali (incidenza di IPD, individuazione dei gruppi a rischio, sierotipizzazione dello pneumococco) e sui risultati di alcuni trial, ha infatti raccomandato che il vaccino fosse usato per tutti i bambini di età compresa fra i 2 e 23 mesi e per i bambini di 24-59 mesi che hanno un rischio aumentato per la malattia pneumococcica. Inoltre il vaccino è stato raccomandato anche per i bambini di 24-59 mesi, dando la priorità a:

- bambini di 24-35 mesi;
- bambini nativi dell'Alaska, Indiani d'America, Americani discendenti dagli Africani;
- bambini che frequentano asili nido.

88 <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr4909.pdf>

Figura n. 30: raccomandazioni all'uso del vaccino PCV-7 fra i bambini

Children for whom PCV7 is recommended
All children aged ≤23 mos
Children aged 24–59 mos with the following conditions:
<ul style="list-style-type: none"> • Sickle cell disease and other sickle cell hemoglobinopathies, congenital or acquired asplenia, or splenic dysfunction • Infection with human immunodeficiency virus • Immunocompromising conditions, including <ul style="list-style-type: none"> — Congenital immunodeficiencies: B- (humoral) or T-lymphocyte deficiency; complement deficiencies, particularly c1, c2, c3, and c4 deficiency; and phagocytic disorders, excluding chronic granulomatous disease — Renal failure and nephrotic syndrome — Diseases associated with immunosuppressive therapy or radiation therapy, including malignant neoplasms, leukemias, lymphomas, and Hodgkin's disease; or solid organ transplantation • Chronic illness, including <ul style="list-style-type: none"> — Chronic cardiac disease, particularly cyanotic congenital heart disease and cardiac failure — Chronic pulmonary disease, excluding asthma unless on high dose corticosteroid therapy — Cerebrospinal fluid leaks — Diabetes mellitus
Children for whom PCV7 should be considered
All children aged 24–59 mos, with priority given to
<ul style="list-style-type: none"> • Children aged 24–35 mos • Children of Alaska Native or American Indian descent • Children of African-American descent • Children who attend group day care centers*

* Defined as a setting outside the home where a child regularly spends ≥4 hours per week with ≥2 unrelated children under adult supervision.

Inoltre vengono anche sintetizzate le forze dell'evidenza della vaccinazione suddivise per tipo di popolazione interessata (bambini sani, bambini immunocompromessi, ecc.).

Figura n. 31: forza dell'evidenza a supporto dell'uso del vaccino PCV-7 fra bambini precedentemente non vaccinati e bambini di 0-59 mesi

Population	Age at vaccination (mos)	Strength of evidence*
Healthy children	2–6	A
	7–59	B
Children with sickle cell disease or who are otherwise asplenic and children with human immunodeficiency virus infection	0–59	B
Children with chronic illness or who are immunocompromised	0–59	C

* A Strong evidence, including results of efficacy studies, supports vaccine use.
 B Moderate evidence, including immunogenicity data but not efficacy data, supports vaccine use.
 C No efficacy or immunogenicity studies are available regarding this population, but protection is anticipated on the basis of such studies among other groups; vaccination is supported by respected authorities.

Canada

In Canada dall'Aprile 2005 quasi tutte le province ed i territori, eccetto tre, hanno introdotto l'offerta gratuita della vaccinazione pneumococcica dei bambini di età inferiore ai 18 mesi. La schedula vaccinale prevede la somministrazione di 4 dosi all'età di 2, 4, 6 e 12-15 mesi.

Tuttavia già in uno statement del Gennaio 2002⁸⁹ (Statement on recommended use of pneumococcal conjugate vaccine), basato sulle migliori conoscenze scientifiche disponibili al momento, vengono riportati i dati epidemiologici canadesi delle malattie invasive e non, causate da *Streptococcus pneumoniae*, le caratteristiche del vaccino e la sua efficacia e vengono indicate le raccomandazioni per la vaccinazione universale, compresi i livelli di evidenza per le varie categorie di bambini.

Il massimo livello di evidenza (I/II A) e la maggior forza della raccomandazione (A) corrispondono alla vaccinazione di bambini sani di età compresa tra 2 e 23 mesi. Con forza di raccomandazione più debole vengono identificati bambini con asplenia, infezione HIV, immunocompromessi o con malattie croniche di età compresa tra 2 e 59 mesi. Invece persone con condizioni di rischio ma di età superiore ai 5 anni o bambini fra 24 e 59 mesi con ricorrenti episodi di OMA, aborigeni o frequentanti scuole per l'infanzia mostrano insufficiente evidenza per essere inclusi nel programma vaccinale.

Figura n. 32: report del 15 Gennaio 2002 “Statement on Recommended use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine”

Level of evidence, and strength of recommendation, for the use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) among previously unvaccinated children – Canada			
Population	Age at vaccination	Evidence	Strength of recommendation
Healthy	2 to 23 months of age	I / II-2	A
Children with sickle cell disease, asplenia, HIV infection	2 to 59 months of age	II-2	B
Children who are immunocompromised, have chronic illnesses	2 to 59 months of age	III	B
Persons with high-risk conditions	>= 5 years of age	II-2	C
Healthy, aboriginals, children with recurrent AOM, day care attendees	24 to 59 months of age	II-2	C
Healthy	>= 5 years of age	III	D

⁸⁹ <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccddr-rmtc/02vol28/28sup/acs2.html>

Australia

Anche in Australia, dal primo Gennaio 2005, è attivo un programma nazionale di vaccinazione nei bambini con il vaccino pneumococcico del tipo coniugato, da somministrare all'età di 2, 4 e 6 mesi. Il programma include anche un recupero dei bambini nati nel periodo 1 Gennaio 2003 - 31 Dicembre 2004 ("catch-up program"). Il numero di dosi in questo caso dipende dall'età in cui si inizia la vaccinazione (3 dosi se si inizia all'età di 1-6 mesi, 2 dosi se all'età di 7-17 mesi e 1 dose se all'età di 18-23 mesi).

2.2 Vaccino pneumococcico polisaccaridico

- **2.2.1: Paesi Europei (Inghilterra, Italia)**

Anche per questa vaccinazione, l'articolo citato nel paragrafo precedente apparso su Eurosurveillance, si è rivelato molto utile. All'indagine hanno partecipato gli stessi Paesi nominati precedentemente. Si apprende come in 22 dei 23 Paesi partecipanti è stato commercializzato il vaccino (eccetto Malta) dal 1980 e ad eccezione del Portogallo, tutti i Paesi hanno sviluppato raccomandazioni nazionali per l'utilizzo del vaccino.

Tutti i Paesi con raccomandazioni nazionali hanno implementato strategie per indirizzare la vaccinazione a gruppi ad alto rischio di contrarre la malattia pneumococcica invasiva.

La schedula di vaccinazione raccomandata consiste solitamente in una dose singola, anche se 4 Paesi raccomandano una dose booster dopo un periodo di 3-6 anni, almeno in alcuni gruppi come quelli con rapida riduzione dei livelli anticorpali.

Il numero di gruppi a rischio ai quali è raccomandata la vaccinazione, anche in questo caso è molto variabile, andando da 1 a 12; i gruppi più rappresentati sono: soggetti con disfunzione della milza (19/23), con patologie polmonari croniche (18/23), con immunosoppressione (17/23), con patologie cardiache croniche (16/23), con patologie epatiche croniche (15/23). Altri gruppi a rischio sono: soggetti con impianti cocleari, con patologie renali croniche, viaggiatori con alcune patologie croniche, soggetti con infezioni ripetute da pneumococco, soggetti con sindrome di Down.

Diciassette Paesi raccomandano l'uso a tutti i soggetti > 65 anni (3 Paesi ai > 60 anni); nei Paesi in cui la vaccinazione è raccomandata, il vaccino è offerto gratuitamente, almeno per i gruppi a rischio (14/21).

Inghilterra

Così come per il vaccino pneumococcico coniugato, anche per quello polisaccaridico viene coinvolta la JCVI, inizialmente contattata dal Dipartimento della salute scozzese che chiede di estendere la pratica vaccinale contro lo pneumococco non solo per i soggetti a rischio, come era fino ad allora, ma anche a tutti i soggetti ultra sessantacinquenni. Il panel di esperti della JCVI valuta che la

vaccinazione ha un'efficacia del 50-70% verso le IPD, mentre non ha effetto protettivo verso la polmonite. Tuttavia, nonostante le evidenze non siano robuste, sulla base dell'impatto di questa malattia nella popolazione anziana e della sicurezza del vaccino, oltre ai risultati soddisfacenti dell'analisi costo-beneficio di questo programma vaccinale, la commissione esprime giudizio favorevole all'adozione di questa pratica vaccinale. Ritiene comunque utile che vengano presi in considerazione alcuni aspetti, ossia il problema della reimmunizzazione e ritiene necessario mettere a punto un sistema di sorveglianza.

Dal 2002 la vaccinazione è inizialmente offerta nell'Irlanda del Nord, mentre in Inghilterra e in Scozia viene deciso di suddividere l'offerta seguendo degli step: dall'Agosto 2003 la vaccinazione è offerta agli ultra-ottantenni, dall'Aprile 2004 agli ultra-settantacinquenni e dall'Aprile 2005 a tutti gli ultrasessantacinquenni.

Italia

Anche per questo tipo di vaccinazione l'offerta vaccinale nelle diverse Regioni italiane appare abbastanza eterogenea.

Nella Regione **Molise** viene offerta gratuitamente nei soggetti adulti a rischio e negli anziani dal 65° anno d'età, insieme al vaccino antinfluenzale. Alla popolazione generale, tale vaccino è offerto, su richiesta, previo pagamento di un ticket pari al costo dello stesso vaccino alla ASL competente; anche per questa fascia d'età il vaccino viene offerto gratuitamente ai soggetti appartenenti alle classi indigenti (le stesse che già usufruiscono delle agevolazioni alla partecipazione alla spesa sanitaria).

Nella Regione **Emilia Romagna** la vaccinazione è offerta in modo attivo e gratuito, oltre che alle persone a rischio di qualunque età, anche alle persone istituzionalizzate di età superiore ai 65 anni.

La Regione **Campania** ritiene invece dal punto di vista organizzativo molto complicata l'offerta a tutta la popolazione ultrasessantaquattrenne, anche a causa della necessità di rivaccinazione che presuppone la rigorosa registrazione per il successivo richiamo dei soggetti ed un attento monitoraggio per evitare il rischio di eccessive somministrazioni.

La Regione **Liguria** ha impegnato le aziende UU.SS.LL. all'offerta attiva e gratuita della vaccinazione alla popolazione anziana istituzionalizzata ed alla popolazione anziana e/o a rischio che ne facesse richiesta unitamente alla vaccinazione antinfluenzale.

La Regione **Basilicata** offre il vaccino sia a soggetti adulti a rischio di qualunque età, sia agli ultrasessantacinquenni al fine di incrementare le coperture attualmente raggiunte.

- **2.2.2: Paesi Extraeuropei (Stati Uniti, Canada, Australia)**

Stati Uniti

Nell'anno 1997 l'ACIP produce un report, dal titolo "Prevention of Pneumococcal Disease: recommendations of the advisory committee on immunisation practices (ACIP)", in cui vengono fornite le raccomandazioni per la vaccinazione con vaccino pneumococcico polisaccaridico. La commissione, dopo aver fornito un esaustivo quadro epidemiologico sulle principali patologie causate da *Streptococcus pneumoniae*, valuta due aspetti: l'efficacia del vaccino e i risultati dell'analisi costo-efficacia. Riguardo al primo punto vengono presi in considerazione diversi studi, trial clinici, caso-controllo e studi di prevalenza, che valutano l'efficacia del vaccino sia verso malattie pneumococciche invasive che non. La commissione conclude che per le persone immunocompetenti il vaccino sia costo-efficace e protettivo nei riguardi delle IPD, quando somministrato dopo i 2 anni, ed indicano anche le categorie alle quali il vaccino dovrebbe essere raccomandato con la relativa forza della raccomandazione (tutte le persone sopra i 65 anni, soggetti tra 2 e 65 anni con malattie croniche o con asplenia o che vivono in contesti a maggior rischio di malattia).

Canada

In questo paese la vaccinazione con vaccino polisaccaridico è offerta a tutti i soggetti di oltre 65 anni ed in quelli con età superiore ai 5 anni ma appartenenti a categorie a rischio. Tuttavia in uno statement pubblicato nell'Agosto del 2004 nel Canada Communicable Disease Report, il National Advisory Committee on Immunization (NACI) individua, per l'offerta della vaccinazione nei periodi di scarsità del vaccino, tre categorie a differente rischio di poter sviluppare le patologie da *Streptococcus pneumoniae*.

Nella categoria a rischio maggiore sono compresi i soggetti con età superiore ai due anni, affetti da patologie che compromettono una buona risposta immunitaria (asplenia, mieloma multiplo, ecc.). Della categoria a rischio moderato-alto fanno parte le persone di età superiore ai 75 anni o fra i 65 e 75 anni ma in presenza di patologie croniche (renali, cardiache, polmonari, ecc.). Infine fanno parte della categoria a rischio moderato tutte le persone sane tra 65 e 75 anni e persone fra 2 e 64 anni con patologie croniche. E' la prima categoria quella che deve essere privilegiata qualora la disponibilità del vaccino sia scarsa.

Australia

Anche in Australia dal 1 Gennaio 2005 è attivo un programma nazionale per la vaccinazione pneumococcica indirizzato ai soggetti di età superiore ai 65 anni, oltre ad altre categorie a particolare rischio (indigeni di età superiore ai 50 anni).

CAPITOLO 3

Bilancio dei risultati del Programma di Sanità Pubblica

In questo capitolo verranno esposti i risultati della pratica vaccinale, nei Paesi dove tale programma di sanità pubblica è attivo da un tempo congruo, tale da permettere di fare un bilancio dei risultati. Per questo motivo verranno presi in considerazione in primo luogo gli Stati Uniti, dove il programma, sia per i bambini che per gli anziani, è attivo da più tempo.

3.1: Vaccino pneumococcico coniugato

- 3.1.1: Stati Uniti

Negli Stati Uniti è stata attivata la sorveglianza delle infezioni pneumococciche invasive alcuni anni prima dell'introduzione del programma, avvenuta nell'anno 2000. In un report apparso su MMWR del CDC⁹⁰, viene valutata l'incidenza della malattia dal periodo 1998-1999 al 2003, utilizzando i dati provenienti dall' "Active bacterial core surveillance (ABCs) of the emerging infections program network". In alcune aree ben definite è stata condotta la sorveglianza attraverso i contatti con tutti i laboratori di microbiologia clinica. I campioni di pneumococco isolati venivano anche sierotipizzati per poter valutare se erano sierotipi vaccinali o non. Per valutare l'impatto dell'introduzione del nuovo vaccino sono stati utilizzati 3 sistemi:

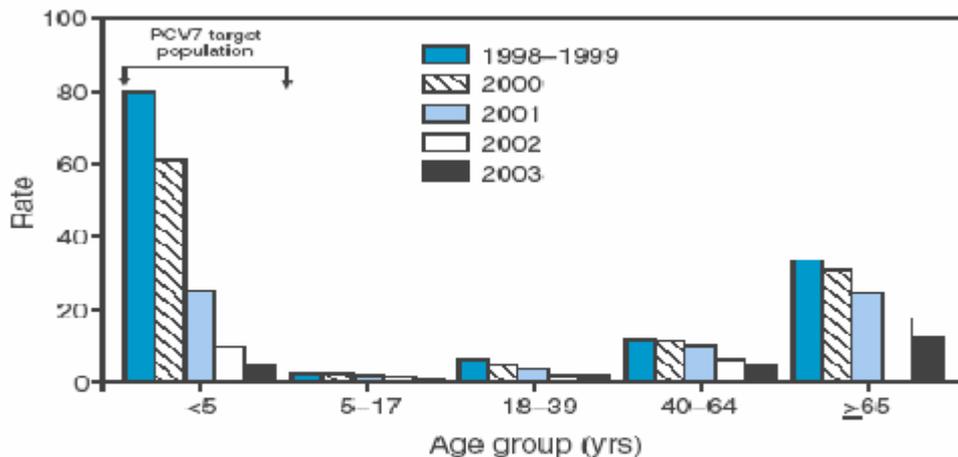
1. incidenza di IPD nel periodo 2001-2003 paragonata a quella del periodo 1998-1999 (baseline);
2. numero di casi di IPD da sierotipo vaccinale prevenuti direttamente con il vaccino pneumococcico coniugato 7 valente nel 2003;
3. numero di casi di IPD da sierotipo vaccinale prevenuti indirettamente con il vaccino pneumococcico coniugato 7 valente nel 2003;

Nel periodo considerato l'incidenza di IPD da sierotipi vaccinali fra i **bambini** con meno di 5 anni è passata da 80 casi su 100.000 a 4,6 casi su 100.000. Considerando invece tutte le IPD, da sierotipo vaccinale e non, la riduzione di incidenza è stata del 75%.

Considerando la totalità dei casi di IPD da sierotipo vaccinale prima e dopo l'introduzione della vaccinazione nei bambini, è possibile notare come la maggior parte dei casi (69%) siano stati prevenuti grazie agli effetti indiretti della vaccinazione.

⁹⁰MMWR "Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease – United States, 1998-2003" September 16, 2005/Vol. 54/N° 36

Figura n. 33: tasso di IPD da sierotipo vaccinale prima e dopo l'introduzione del vaccino pneumococcico coniugato eptavalente (PCV-7) per età e anno - Active bacterial core surveillance (ABCs) Stati Uniti 1998-2003



^ Per 100,000 population.

† For each age group, the decrease in VT IPD rate for 2003 compared with the 1998-1999 baseline is statistically significant ($p < 0.05$).

Per valutare l'impatto della vaccinazione con vaccino pneumococcico coniugato negli adulti sopra i 50 anni è stato condotto uno studio in 8 aree geografiche degli Stati Uniti, prendendo in considerazione una popolazione di 18.813.000 abitanti. Le principali misure d'esito considerate sono state l'incidenza della malattia invasiva da pneumococco per sierotipo e per altre caratteristiche, la proporzione delle malattie concomitanti fra i pazienti e dei fattori associati al decesso dopo malattia invasiva.

Allo stesso tempo però si è anche osservato un aumento di casi di IPD da sierotipi non compresi nel vaccino fra i bambini con meno di 5 anni e negli adulti di oltre 40 anni, per un totale di 4721 casi in più nell'anno 2003 rispetto al periodo 1998-1999.

Come indicato anche dagli stessi autori, questo report soffre il limite di non considerare il fatto che potrebbe esserci un trend temporale di riduzione di incidenza della patologia, indipendentemente dall'effetto della vaccinazione.

3.2 Effetto della herd immunity conseguente all'introduzione del PCV7

I dati inerenti l'effetto del vaccino 7-valente sulla popolazione anziana provengono prevalentemente da studi di sorveglianza condotti negli Stati Uniti.

Di seguito verranno riportati i risultati principali dei lavori reperiti su questo argomento.

Il lavoro di Lexau et al (2005) ed il report dei CDC prendono in esame l'effetto della vaccinazione con PCV7 sulle IPD da sierotipi vaccinali nella popolazione anziana. Il primo studio utilizzava i dati provenienti dall'Active Bacterial Core Surveillance (ABCs), una componente del CDC, che dal 1998 al 2003 ha condotto una sorveglianza delle IPD in 8 aree geografiche degli Stati Uniti. In questo periodo di tempo, gli autori riportano che il tasso grezzo di infezione pneumococcica invasiva dal 1998 al 2003 negli adulti di oltre 50 anni è passato da 40,6/100.000 a 29,6/100.000, con una riduzione del 28%. Analizzando le varie fasce d'età, i soggetti di 75-84 anni erano quelli che riportavano una riduzione maggiore (35%). Le infezioni pneumococciche invasive causate da sierotipi compresi nel vaccino 7-valente riportavano una riduzione del 55%, quelle causate da sierotipi compresi nel vaccino 23-valente non subivano cambiamenti mentre quelle dovute a sierotipi non compresi nei due vaccini aumentavano del 13% e questo effetto era particolarmente evidente in soggetti di 50-64 anni. Anche nel report dei CDC⁹¹, nel quale vengono utilizzati i medesimi dati, si è assistito ad una riduzione dell'incidenza della patologia da sierotipo vaccinale del 62% anche in soggetti che non costituivano il target della vaccinazione, ossia soggetti sopra i 5 anni. Fra questa categoria l'effetto maggiore si è notato nelle persone di oltre 65 anni, in cui l'incidenza della malattia da sierotipo vaccinale è passata da 33,6/100.000 nel periodo 1998-1999 a 11,9/100.000 nell'anno 2003.

Shafinoori S et al (2005), prende in esame i pazienti ammessi nei 7 ospedali di New York (5 primary care e 2 tertiary care) dal Luglio 1998 al Giugno 2004, ossia 2 anni prima e 4 anni dopo l'inizio della vaccinazione universale con PCV-7. Dall'incrocio dei dati provenienti dai 2 laboratori microbiologici e dai database ospedalieri, venivano identificati i casi di IPD. La riduzione di IPD, considerando il periodo precedente e successivo all'introduzione della vaccinazione, si attestava intorno al 12% nei soggetti di 18-49 anni e intorno al 30% nei soggetti di oltre 65 anni. Non si assisteva a nessun cambiamento di incidenza per le fasce d'età comprese fra i 50 e i 65 anni.

Lo studio di McBean AM et al (2005) misura l'effetto della vaccinazione attraverso il tasso di ospedalizzazione per IPD nel periodo 1996/7-2002/3. Viene utilizzata come fonte dati Medicare, che include approssimativamente l'84-90% degli Americani dell'età di interesse durante questo periodo. Calcolando il tasso medio annuale di ospedalizzazioni per IPD aggiustato per età, si notava che nel periodo dei 4 anni considerato il baseline, ossia prima del 2000, si assisteva ad una lieve riduzione (intorno al 9%), ma considerando gli anni successivi si aveva nel 2000-1, 2001-2 e 2002-3 una riduzione rispettivamente del 22,6%, 30,2% e 40,6% nei tassi di ospedalizzazione per IPD rispetto al periodo baseline.

⁹¹ Centers for Disease Control and Prevention (CDC) "Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease -United States, 1998-2003" September 16, 2005/Vol. 54/No 36

L'analisi statistica multivariata, condotta tenendo conto delle variabili età, sesso e razza, confermava questo trend e metteva in evidenza che il trend tra i neri era statisticamente più consistente che tra i bianchi, che la riduzione del tasso di ospedalizzazione nella fascia d'età di 65-74 anni era statisticamente significativa ed infine che non c'era nessuna differenza fra i due sessi.

Infine nell'unico report canadese⁹² i dati riportati si discostano da quelli americani. Nell'anno 2005, su una popolazione di 4.200.000 soggetti, viene valutato l'impatto dell'introduzione della vaccinazione antipneumococcica nei bambini e negli anziani. Nonostante nei bambini con meno di 5 anni si abbia una grossa riduzione delle IPD (67%), in accordo con quanto avvenuto negli Stati Uniti, questo non è altrettanto vero per i soggetti di oltre 65 anni o per tutte le fasce d'età. Infatti se in tutte le fasce d'età non si è avuta una riduzione delle IPD, negli anziani si è avuto addirittura un aumento anche se non statisticamente significativo che può essere spiegato con il fenomeno del "serotype replacement".

3.3 Somministrazione contemporanea in soggetti in età pediatrica del vaccino antipneumococco 7- valente con altri vaccini nella medesima seduta.

Per la descrizione di questo argomento vengono riportati i risultati di una revisione di letteratura (SIAIP- Comitato vaccinazioni, 2005)⁹³ che tratta le conoscenze sulla somministrazione simultanea di più vaccini in tema di eventuali variazioni dell'immunogenicità dei singoli prodotti e le eventuali variazioni del profilo di reattogenicità dei singoli prodotti. Le combinazioni prese in esame riguardano solo l'associazione di due preparazioni somministrate in sedi diverse. La revisione è stata condotta consultando le principali banche dati scientifiche e, vista la scarsità di materiale sull'argomento, prendendo in esame anche i contributi presentati ai congressi internazionali. La bibliografia è aggiornata a gennaio 2005.

Vaccini esavalenti e vaccino pneumococco coniugato.

Gli studi presi in esame per questa associazione sono 4 (tabella). Solo uno studio presenta dati completi, mentre gli altri sono abstract di lavori presentati a congressi internazionali; inoltre solo un lavoro (Esposito et al, 2003) prende in esame la scheda vaccinale impiegata in Italia, che prevede 3 dosi nel primo anno di vita.

Per quanto riguarda i dati di reattogenicità risulta che questa associazione non determina un incremento significativo degli eventi avversi, ad eccezione della febbre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ che risulta più

⁹² Canada Communicable Disease Report "Incidence of invasive pneumococcal disease after introduction of the Universal Infant Immunization Program, British Columbia (2002-2005)" 15 July 2006- Vol 32- No 14

⁹³ SIAIP-Comitato vaccinazioni. Somministrazione simultanea di più vaccini nella stessa seduta. Revisione di letteratura. Rivista di immunologia e allergologia pediatrica. Agosto 2005, anno XIX. Supplemento al numero 4.

frequente quando i due vaccini vengono somministrati simultaneamente rispetto alla singola somministrazione.

I dati disponibili dimostrano che la somministrazione dei vaccini esavalenti in commercio simultaneamente al vaccino antipneumococcico coniugato non interferisce in modo significativo sui titoli anticorpali verso gli antigeni degli esavalenti e verso quelli dello pneumococco quando somministrati con un calendario a 4 dosi. I dati desunti dalle schede tecniche fanno riferimento inoltre alla mancanza di interferenza immunologica tra Infanrix hexa e Prevenar con un calendario a 3 dosi.

I dati riportati nelle schede tecniche dei singoli vaccini ricalcano essenzialmente i risultati della revisione. Lo studio di Tichmann-Schumann et al. è l'unico che presenta i requisiti sufficienti per valutare *in toto* gli effetti della somministrazione simultanea di questi vaccini. Sulla base di questi risultati gli autori concludono che il vaccino esavalente incluso in questo studio e quello antipneumococcico coniugato possono essere somministrati in contemporanea senza problemi di interferenza immunologica significativi ai fini della protezione.

Per il vaccino Hexavac è presente un solo lavoro in forma di abstract che secondo gli autori sembra confermare la mancanza di interferenze immunologiche con un calendario a 4 dosi. Per entrambi i vaccini viene segnalato un aumento della febbre ≥ 38 °C a seguito della somministrazione simultanea. Non sono stati osservati, invece, incrementi della febbre ≥ 39 °C a seguito di questa associazione. È ragionevole, tuttavia, secondo gli autori promuovere studi su questa associazione con un calendario a 3 dosi come quello italiano.

Figura n. 34: studi clinici in cui viene somministrata l'associazione vaccini esavalenti e vaccino antipneumococcico coniugato.

Riferimento	Disegno dello studio	Vaccini utilizzati	Numerosità della popolazione in studio	Caratteristiche della popolazione studiata	Calendario	Persi al follow-up
Esposito S, 2003 (abstract)	Studio multicentrico, aperto, randomizzato	Infanrix-hexa o Hexavac + Prevenar	1711	Bambini sani, nati a termine	3 dosi: 3, 5, 11 mesi	95
Olivier C, 2004 (abstract)	Studio multicentrico, aperto, randomizzato	Hexavac + Prevenar	266	Bambini sani; non specificata EG	4 dosi: 2, 3, 4, 12-15 mesi	21
Schmitt HJ, 2004 (abstract)	Studio randomizzato (non disponibili altri dati)	Infanrix-hexa + Prevenar	252	Bambini sani; non specificata EG	4 dosi: 2, 3, 4, 12-15 mesi	26
Tichmann-Schumann I, 2005	Studio multicentrico, aperto, randomizzato	Infanrix-hexa + Prevenar	345	Bambini sani nati a termine	4 dosi: 2, 3, 4, 12-23 mesi	79

Vaccino pneumococco coniugato e vaccino morbillo, parotite, rosolia (MPR).

Gli studi presi in esame per questa associazione sono 4 (figura). Due dei quattro articoli presi in esame riguardano la stessa popolazione presa in esame dagli altri articoli dello stesso Autore. Inoltre negli articoli di Black et al. che riguardano un elevato numero di individui, non viene fatta alcuna menzione dei risultati di sicurezza e di immunogenicità quando i due prodotti sono somministrati simultaneamente. Per tale motivo, secondo gli autori l'unico lavoro utile è quello di Rennels et al (1998).

Per quanto riguarda le reazioni locali nel lavoro preso in esame non è riportata la distinzione tra gonfiore, rossore e dolore, mentre viene descritta la frequenza di qualsiasi reazione locale.

Queste ultime sono state osservate nel 32,8% dei casi al sito di iniezione del vaccino pneumococcico e nel 24,1% nel sito di iniezione del vaccino contro morbillo, parotite, rosolia o Hib. Degli eventi avversi sistemici, una temperatura rettale $\geq 38^\circ$ è stata osservata nel 22% dei casi. Nessuna informazione viene fornita su altri eventi sistemici o su eventi avversi gravi inattesi osservati dopo la somministrazione.

Per quanto riguarda dati di immunogenicità non vengono riportati separatamente i risultati della somministrazione simultanea di pneumococco, morbillo, parotite, rosolia o Hib.

Gli autori concludono che nessuno degli studi presi in esame presenta i requisiti sufficienti per studiare gli effetti della somministrazione simultanea di questi vaccini.

Inoltre l'unico lavoro preso in considerazione è caratterizzato da un basso numero di soggetti in studio e da un elevato numero di pazienti persi dall'inizio dello studio. Nessuna informazione viene fornita sui dati di immunogenicità relativi alle componenti morbillo, parotite e rosolia. I risultati di sicurezza e di immunogenicità sono presentati senza distinzione tra la somministrazione associata di pneumococco con morbillo, parotite, rosolia o con Hib. I risultati esaminati sono quindi difficilmente interpretabili. Alla luce di quanto riportato gli autori si esprimono concludendo che le evidenze a disposizione non permettono di formulare alcuna solida conclusione sugli effetti della somministrazione simultanea di questi vaccini.

Vaccino pneumococco coniugato e vaccino varicella.

Non sono stati reperiti lavori per questa associazione per tale motivo gli autori concludono che non è possibile esprimere alcun giudizio sugli effetti della co somministrazione dei vaccini contro pneumococco coniugato e varicella. È necessario che vengano eseguiti studi dedicati per indagare su eventuali interazioni tra questi prodotti.

3.4 Vaccino pneumococcico polisaccaridico

- **3.4.1: Inghilterra**

Dall'Agosto 2003⁹⁴ in questo Paese è attivo un programma universale di vaccinazione degli anziani, che come detto nel capitolo precedente, ha previsto diversi step con target di popolazione sempre più ampi. Come negli Stati Uniti, anche in Inghilterra è stato attuato un programma di sorveglianza delle IPD dagli anni precedenti all'introduzione della vaccinazione. Infatti dall'anno 1996 è stato creato un dataset per registrare tutti i casi di IPD accorsi negli abitanti di Inghilterra e Galles, incrociando i dati di laboratorio con i dati di campioni provenienti dal "respiratory and systemic infection laboratory" al quale venivano inviati per la tipizzazione. Per ogni caso accorso fra soggetti di oltre 80 anni, veniva contattato il medico per avere informazioni sulla storia vaccinale, sull'outcome dell'infezione e sulla

⁹⁴ Health Protection Agency, Centre for Infections (CfI) by U Gungabissoon, E Miller, Immunisation Department, M Slack, R George, Respiratory and Systemic Infection Laboratory, N Andrews, Statistics Unit "Impact of universal pneumococcal immunisation programme for 80+ year olds in England and Wales using the 23-valent plain pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV): January 2005"

eventuale presenza di fattori di rischio. Dal periodo 1996-1997 l'incidenza di IPD negli ultraottantenni è rimasta stabile con valori attorno a 55,8/100.000.

Nel periodo 2003-2004 invece si è avuta una riduzione del 9% in questo gruppo d'età, mentre per le altre fasce d'età si è avuto un incremento di incidenza, ad eccezione dei soggetti di età compresa tra 65-74 anni, fra i quali vi era una riduzione dell'8%. La riduzione osservata negli ultraottantenni, seppur non significativa, risulta in accordo con l'efficacia attesa del vaccino (circa 64%) e con le coperture vaccinali raggiunte per quella fascia d'età (15-20%). Se la copertura raggiungesse valori del 26% ci si attenderebbe una riduzione di IPD del 26%.

3.5 Impatto della vaccinazione universale antipneumococcica secondo l'uso di modelli matematici.

In questo paragrafo verranno sintetizzati i lavori riguardanti la situazione italiana, che riportano i principali risultati di impatto epidemiologico derivanti dall'introduzione della vaccinazione universale antipneumococcica sia per i bambini sia per gli anziani. I modelli matematici previsionali sono utilizzati nell'ambito di studi sull'impatto economico delle tecniche sanitarie. Nel nostro caso abbiamo reperito due di tali studi riferiti alla situazione italiana. La descrizione che segue è limitata a segnalare sinteticamente i parametri epidemiologici usati per la costruzione di tali modelli senza entrare nel dettaglio della parte economica. Il lavoro riguardante i bambini inserito nella revisione di Beutels P. et al (2007) ed il lavoro di Merito M. et al (2007) sugli anziani, sono analizzati all'interno del capitolo riguardante gli studi di valutazione economica.

- *Bambini*

Il lavoro di Marchetti et al. (2005) valuta l'impatto epidemiologico della vaccinazione universale contro lo pneumococco in Italia. Il modello Markoviano utilizzato segue nel tempo i soggetti di una ipotetica coorte di nascita italiana (538.138 soggetti). Nella tabella si riportano i parametri inseriti ed i relativi risultati.

Per quanto riguarda i dati inerenti le IPD, questi si sono limitati alle meningiti ed in particolar modo, vista la sottostima dei dati provenienti dagli studi di sorveglianza, sono state prese in esame le schede di dimissione ospedaliera comprese tra gli anni 2000-2002. Nei soggetti con meno di 14 anni sono state stimate 265 ospedalizzazioni per meningite pneumococcica e 202 ospedalizzazioni per meningiti non specificate. Il tasso di incidenza di tutte le IPD è stato calcolato basandosi sulla stima dell'incidenza delle meningiti pneumococciche e la proporzione tra le meningiti pneumococciche e tutte le IPD. Inoltre sulla base delle schede di dimissione ospedaliera e dei dati di studi di sorveglianza è stato stimato che la proporzione delle meningiti sia del 28% su tutte le IPD nei bambini piccoli e del 10% nei bambini più grandi. Anche per quanto riguarda il

tasso di letalità vengono considerati i dati presenti in letteratura ed in particolar modo è stato assunto che il tasso di letalità nei bambini < 2 anni fosse più alto di quello dei bambini più grandi.

Il tasso di otite acuta annuale nei bambini < 10 anni in Italia viene considerato simile a quello riportato dai medici di medicina generale tedeschi (22%). Questo valore risulta comunque sottostimato in quanto solo una parte delle otiti viene riportata ai medici tedeschi.

I dati epidemiologici italiani sulle polmoniti sono stati presi dallo studio BOHEME, che comunque accorpa polmoniti e broncopolmoniti in un'unica categoria e non riporta outcome specifici per determinati sottogruppi (per esempio polmoniti accertate radiologicamente). Essendo il tasso di ospedalizzazione basso in questo studio, è stato assunto che tutti i bambini con polmonite accertata radiologicamente siano stati ospedalizzati e dimessi con codice DRG 91 (polmonite e pleurite in soggetti <18 anni). Inoltre è stato assunto che non vi siano decessi da polmonite non batterica nei bambini.

Per quanto riguarda il vaccino è stata presa in esame la scheda che prevede 3 dosi. I dati riguardanti l'efficacia del vaccino per le singole malattie, sono stati considerati non prendendo in esame la copertura e l'età del soggetto vaccinato in accordo con i risultati riportati nello studio "Kaiser Permanente". E' stato assunto inoltre che la durata della protezione sia di 14 anni e che l'efficacia si riduca del 3% ogni anno dopo i primi 5 anni di età.

Sulla base di questi parametri, il modello ha calcolato che la coorte di nascita potrebbe andare incontro a 888 episodi di IPD, 27.821 episodi di polmonite e a più di 1,1 milioni di episodi di otite acuta; inoltre si potrebbero avere 21 decessi da IPD.

La vaccinazione invece sarebbe in grado di prevenire 769 IPD e 18 decessi determinando un guadagno nell'aspettativa di vita di 1323 anni.

Infine il numero di soggetti da vaccinare per evitare un episodio di IPD è stato calcolato in 699, mentre quello per evitare un decesso in 29.325 soggetti.

Figura n. 35: Parametri inseriti nel modello matematico e relativi risultati riguardanti una corte di nascita 538.138 soggetti

Autore	Parametri clinici	Parametri PNV-7	N° malattie prevenute con PNV-7
Marchetti M (2005)	<p><u>Meningiti</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Incidenza annuale < 1 anno 7,6/100.000 (2,3-8,0) 1-4 anni 2,1/100.000 (0,4-3,0) 5-14 anni 0,5/100.000 (0,1-1,0) Tasso di letalità 0-1 anno 14% 2-4 anni 7% 5-10 anni 1% 	<p>Compliance dosi 3 100% (82-100%)</p> <p>Efficacia IPD 89,1% (74-96%)</p> <p>Efficacia otite 6,4% (3,9-8,7) (episodi totali)</p> <p>Efficacia polmoniti 17,7% (5-29%)</p> <p>Effetti locali 1%/dose (0-2%) (febbre>39°)</p>	<p>Infezioni 75</p> <p>IPD totali 769</p> <p>Meningiti 124</p> <p>Batteriemie 449</p> <p>Polmoniti 46.818</p> <p>Otiti 69.958</p> <p>Decessi IPD 18</p>
	<p><u>Batteriemia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Incidenza annuale < 1 anno 12,7/100.000 (8-16) 1-4 anni 13,6/100.000 (8-16) 5-14 anni 3,3/100.0000 (1-5) Tasso di letalità 0,9% (0-2%) 		
	<p><u>Altre IPD</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Incidenza annuale < 1 anno 6,8/100.000 (3-8) 1-4 anni 5,2/100.000 (3-8) 5-14 anni 1,2/100.0000 (0-2) Tasso di letalità (0-1 anno) 0,9% (0-2%) 		
	<p><u>Polmoniti</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Incidenza annuale < 1 anno 0,89% (0-2%) 1-4 anni 0,63% (0-2%) 5-14 anni 0,15% (0-1%) 		
	<p><u>Otiti</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Incidenza annuale 0-4 anni 23% (20-60%) 5-14 anni 6% (2-10%) N° episodi/paziente/anno 1,24 (1-1,8) 		

- *Anziani*

Il modello utilizzato nel lavoro di Merito M et al (2007), prende in esame i risultati derivanti da un programma di vaccinazione contro lo pneumococco per i soggetti > 64 anni nella regione Lazio. E' stata seguita per 5 anni una coorte di 921.281 soggetti anziani presenti nel gennaio 2002 nelle statistiche demografiche regionali. Gli autori, dal momento che sono a conoscenza che sia gli RCT, sia le metanalisi non hanno ancora dimostrato gli effetti protettivi del vaccino 23-valente per le polmoniti pneumococciche negli anziani, prendono in esame solo gli effetti sulle IPD. Sono stati confrontati inoltre gli episodi ed i decessi evitati dall'ipotetico programma di vaccinazione vs la situazione attuale.

Non essendo disponibile in Italia alcuna risorsa per il recupero dei dati per la valutazione dell'incidenza delle polmoniti in quanto la patologia non è soggetta a notifica, sono state usate le percentuali dei casi di batteriemia tra le polmoniti acquisite in comunità di qualsiasi eziologia come stima dell'incidenza delle polmoniti pneumococciche batteriemiche nel Lazio (figura n. 36).

Il tasso di mortalità è stato calcolato sulla base del tasso di letalità complessivo per batteriemia pneumococcica nei soggetti anziani riportato in uno studio prospettico condotto in 5 paesi del Nord America ed Europei. I dati sull'incidenza età specifica e sulla mortalità per meningiti pneumococciche dal 2001 al 2003 provengono da un sistema di sorveglianza per le meningiti batteriche presente nel Lazio; in questo studio sono state comunque prese in esame solamente le meningiti acquisite in comunità.

Per quanto riguarda i dati inerenti il vaccino, sono state fatte le seguenti assunzioni:

- Il vaccino venga offerto a tutti i soggetti ≥ 64 anni.
- Il tasso di copertura probabile è stato stimato da quello del programma di vaccinazione per l'influenza.
- La vaccinazione è efficace per 5 anni nel prevenire la polmonite e la meningite pneumococcica che rappresentano rispettivamente il 70-80% ed il 3-6% di tutte le IPD nei soggetti anziani.
- I dati sull'efficacia del vaccino contro le IPD sono ripresi dalla letteratura. Durante i primi 3 anni l'efficacia contro i sierotipi inclusi nel vaccino 23-valente è dell' 80%, 67%, 46% per soggetti rispettivamente di età 65-74 anni, 75-84 anni e >85 anni.
- I livelli anticorpali si riducono dopo 5 anni.

Dal momento che non vi è protezione per i sierogruppi non contenuti nel vaccino, l'efficacia è stata aggiustata per la percentuale di sierotipi coperti dal vaccino. In Italia circa il 96% dei sierotipi isolati dai pazienti di ≥ 65 anni con IPD sono contenuti all'interno del vaccino.

Infine nello studio non sono stati inclusi i dati di eventuali effetti avversi conseguenti la vaccinazione.

Figura n.36: Incidenza IPD e tassi di letalità età specifici

Autore	Parametri clinici	Età		
		65-74	75-84	85+
Merito M (2007)	Popolazione (2002)	526.155	301.455	93.671
	Polmoniti acquisite in comunità	1.702	2.220	1.275
	Polmoniti non specificate	1.287	1.763	1.049
	Polmoniti batteriche	361	412	200
	Polmoniti batteriche non specificate	182	230	143
	Polmoniti pneumococciche	40	44	20
	Stima polmoniti pneumococciche	331	484	396
	Incidenza polmoniti pneumococciche (n/100.000)	62,9	160,5	422,7
	Decessi per polmoniti pneumococciche	2	3	4
	Tasso letalità polmoniti pneumococciche	5,0	6,8	20,0
	Polmoniti batteriche (%)	12,4	12,4	12,4
	Tasso letalità polmoniti pneumococciche batteriemiche	9,2	12,6	37,0
	Incidenza Polmoniti batteriemiche (n/100.000)	7,8	19,9	52,4
	Meningiti acquisite in comunità	55	39	5
	Meningiti pneumococciche	27	17	0
	Incidenza annuale meningiti pneumococciche (n/100.000)	1,7	1,9	0,8
	Decessi per polmoniti pneumococciche	5	5	0
	Tasso letalità polmoniti pneumococciche (%)	18,5	29,4	39,4

Il base a questi parametri gli autori concludono che in 5 anni la vaccinazione sarebbe in grado di evitare 4,5 episodi di IPD/ 10.000 vaccinati e di determinare un guadagno di 0,2 giorni di vita/ persona vaccinata.

CAPITOLO 4

Stakeholder analysis

Con il termine “stakeholder analysis” intendiamo la raccolta e l’analisi dal punto di vista dei soggetti interessati al PSP considerato. Nel nostro caso, ossia del programma di offerta universale della vaccinazione antipneumococcica a bambini ed anziani, possiamo individuare come soggetti interessati i seguenti:

- i soggetti che dovranno usufruire del PSP (soprattutto gli anziani e per i bambini, trattandosi dei primi anni di vita, i genitori);
- medici di medicina generale (per gli anziani) o pediatri di libera scelta (per i bambini)
- altri medici che possono intervenire nell’offerta vaccinale;
- gli amministratori pubblici delle ASL, tenuti ad offrire la vaccinazione in forma gratuita ai soggetti individuati;
- le case farmaceutiche produttrici dei vaccini in questione.

Anche per questo capitolo continueremo, come fatto per i precedenti, a mantenere separati i due vaccini e quindi le due popolazioni target interessata dal PSP.

4.1 Vaccino 7-valente

4.1.1 Genitori

Una survey telefonica condotta in America⁹⁵, ha indagato le conoscenze e le opinioni sulle malattie prevenibili da vaccino e sui relativi vaccini da parte dei genitori. L’86,9% dei rispondenti (1600 in tutto) ritiene che le vaccinazioni siano importanti e l’83,6% vaccina i propri figli per prevenirne le malattie. Per quanto riguarda la percezione della severità delle malattie prevenibili da vaccino la meningite risulta essere quella più temuta. Infine l’84,2% dichiara di aver ricevuto, in modo soddisfacente, informazioni sulle vaccinazioni dal medico.

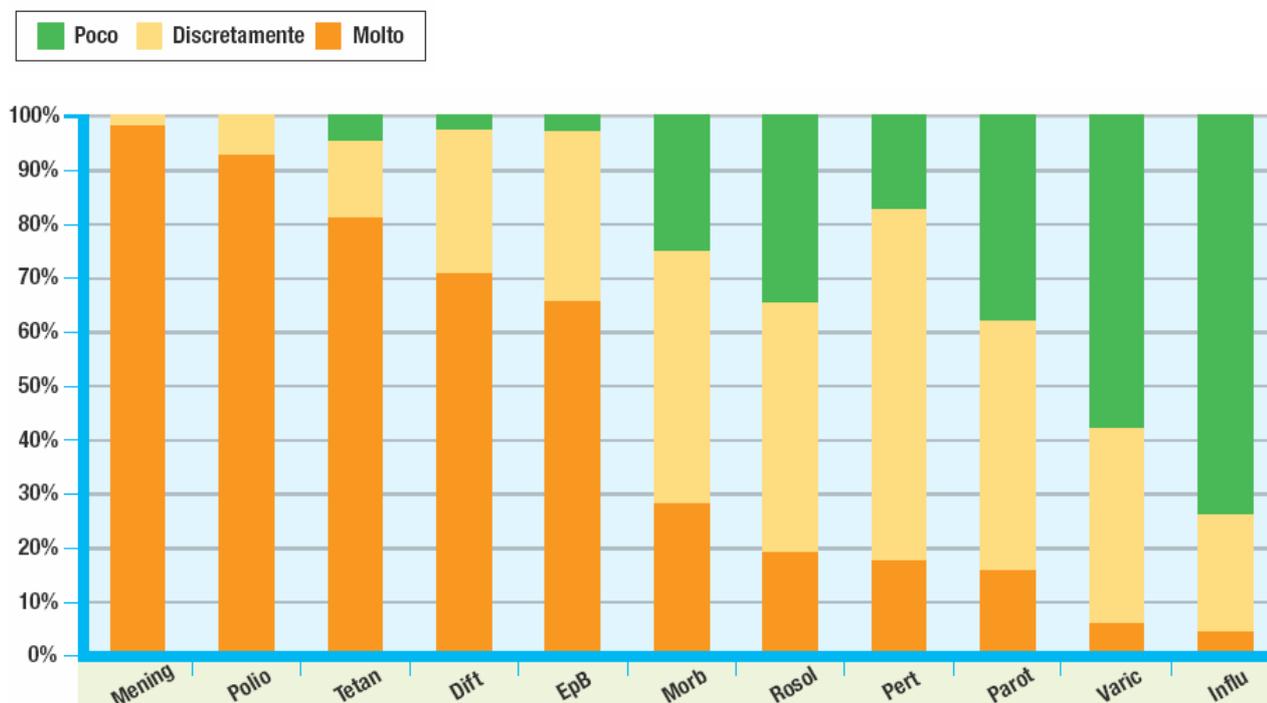
In Italia l’opinione dei genitori in tema di vaccinazioni⁹⁶, è stata raccolta tramite la somministrazione di un questionario auto compilato composta da una serie di domande a risposta multipla ed una a risposta aperta. Nel questionario sono state citate le singole malattie per le quali è disponibile il vaccino. Al questionario hanno risposto 141 genitori. Per quanto riguarda la pericolosità percepita dalle famiglie relativa a ciascuna malattia prevenibile con la vaccinazione (figura 33), la malattia

⁹⁵ Gellin BG, Maibach EW, Marcuse EK. Do parents understand immunizations? A national telephone survey. *Pediatrics*. 2000 Nov;106(5):1097-102. <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/106/5/1097>

⁹⁶ Azzari C, Bartolozzi G, Esposito S, Fara GM, Lo Giudice M, Tozzi AE, Colla L, Moncada M. Conoscenza, attitudine e pratica delle famiglie in tema di vaccinazioni. *Rivista di immunologia e allergologia pediatrica*. 2005 Agosto; 5: 20-24.

considerata più temibile è rappresentata dalla meningite. Il medico rappresenta la principale fonte informativa in tema di vaccinazioni, anche se in maggioranza i (58,5%) gli intervistati hanno dichiarato di non avere avuto sufficienti informazioni su questo argomento.

Figura n. 37: Pericolosità percepita per singola malattia

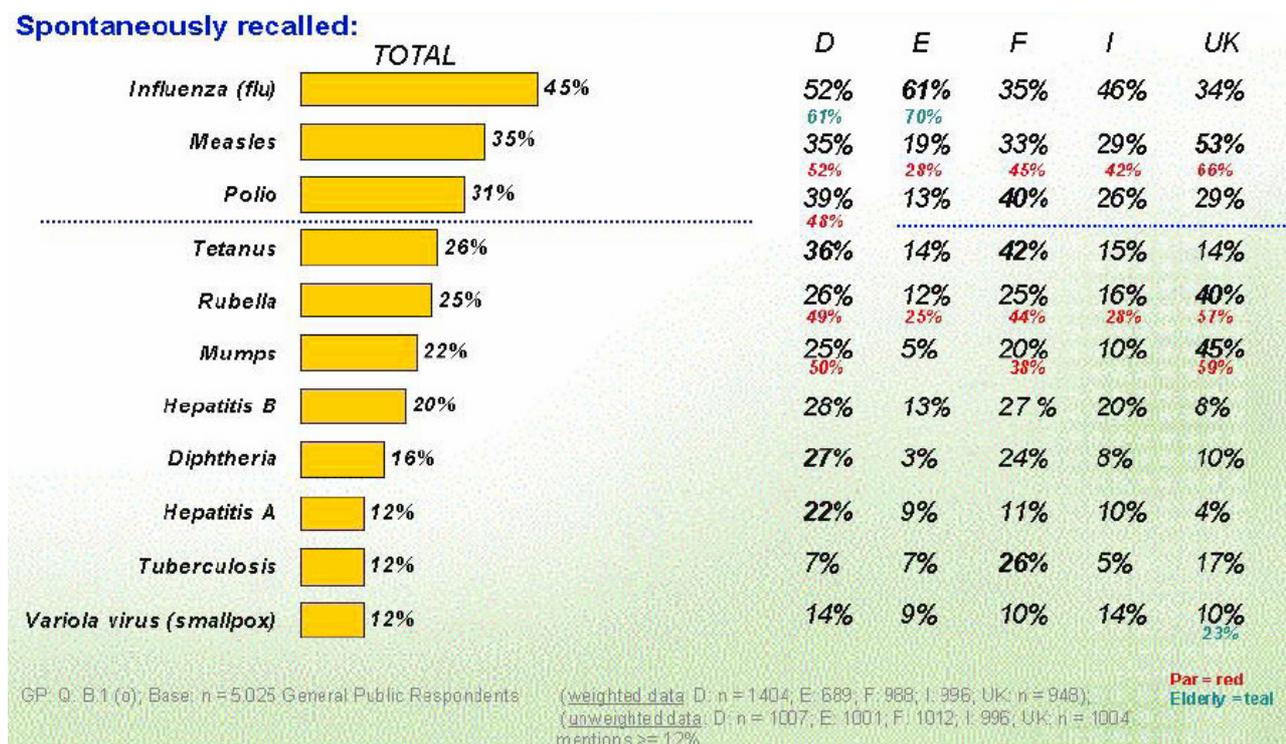


Per quanto riguarda la situazione europea, è stata condotta una survey telefonica⁹⁷, commissionata dall'European Vaccine Manufacturers (EVM), per determinare la percezione sui vaccini e sulle vaccinazioni da parte della popolazione generale (campione rappresentativo di 1000 soggetti per ciascun paese >18 anni, nel quale vengono individuati 2 sottogruppi: i genitori di bambini di 0-6 anni ed i soggetti >=65 anni) e dei professionisti sanitari (160 soggetti per paese. MMG, PLS, medici igienisti ed infermieri) di 5 paesi europei (Italia, Germania, Spagna, Francia ed Inghilterra).

L'87% della popolazione generale intervistata ritiene che le vaccinazioni siano molto importanti così come risulta essere positiva l'opinione sui vaccini nell'82% dei casi, mentre per coloro i quali hanno una visione negativa (15%), ciò è legato, tra l'altro, al timore delle reazioni avverse ed al fatto che non credono che le vaccinazioni siano utili. Le malattie prevenibili da vaccino che sono maggiormente ricordate (tabella 1) sono l'influenza (45%), morbillo (35%) e polio (31%).

⁹⁷EVM. Survey regarding the perception of vaccines and vaccinations. International Summary Report 2004, 26 April. http://www.evm-vaccines.org/pdfs/survey_perceptions.pdf

Figura n. 38: Malattie prevenibili da vaccino ricordate dalla popolazione generale



In particolare gli intervistati, alla domanda di elencare le vaccinazioni dei bambini, ricordano maggiormente il DTP-Hib e la polio (84%) e l' MPR (83%), mentre in minor misura l' epatite B (44%), il meningococco C (42%) e lo pneumococco (24%).

In una ricerca condotta dal MOIGE (Movimento Italiano Genitori)⁹⁸ presentata a New York nel settembre di questo anno⁹⁹, viene fatto presente che sono state svolte due indagini, a cura della "Porter Novelli for Wyeth", sulla percezione del rischio riguardante la meningite, condotte in Italia, Spagna, Regno Unito, Francia, Germania e Irlanda, la prima nell'aprile del 2002 (500 coppie nel Regno Unito, altrettante in Italia, 501 in Germania, 502 in Francia e 505 in Spagna) e la seconda nell'aprile del 2004 (500 nel Regno Unito, altrettante in Italia, 501 in Francia, 100 in Irlanda, e 540 in

⁹⁸ MOIGE (Movimento Italiano Genitori), completamente autofinanziato grazie all'aiuto degli oltre 30.000 sostenitori; le principali aree dove il MOIGE ha svolto e continua a svolgere la sua attività istituzionale sono le seguenti: televisione e cinema - scuola - prevenzione pedofilia - salute - internet, allo scopo di aiutare ed orientare i genitori nel loro compito educativo. All'interno dell'area salute una sezione è dedicata proprio alla prevenzione della meningite con lo scopo di informare i genitori e diffondere la consapevolezza che la meningite è una malattia potenzialmente mortale e che può colpire chiunque. E' prevista anche la diffusione di depliant e manifesti informativi ed è stato istituito un numero verde gratuito, a cui chiedere chiarimenti e un apposito sito internet, che offre anche l'opportunità di contattare gli esperti del MOIGE.

⁹⁹ MOIGE Ricerca sulla prevenzione delle meningiti in Europa. New York, Settembre 2006. http://www.genitori.it/cgi-bin/download/RICERCA_PREVENZIONE_MENINGITE_EUROPA.doc

Spagna). Grazie alla Dott.ssa Ciancaleoni, responsabile comunicazione MOIGE, abbiamo avuto i risultati della ricerca svolta nel 2004 confrontati con quelli del 2002. La meningite, fra tutte le malattie prevenibili con un vaccino, è quella che mette più paura ai genitori europei, con gli italiani (94%) e gli spagnoli (95%) in testa, che la giudicano anche la più pericolosa. Inoltre la percezione del rischio di contrarre la malattia vara da paese a paese (56-90%), anche se la meningite viene considerata la terza malattia più ad alto rischio di essere contratta dopo varicella e morbillo, nel Regno Unito e in Francia mentre in Italia e in Spagna è al quarto posto dopo varicella, morbillo, pertosse e polmonite (figure 34-35).

Figura n. 39: Risultati della percezione della meningite da parte dei genitori dei diversi paesi europei nel 2004.

Perception of Diseases -2004

- Meningitis -

Similar to 2002, Italian and Spanish parents are most anxious about meningitis, and fewer French parents consider the illness dangerous. In 2004, more Irish parents believe that their children are likely to catch the disease vs. other countries (UK in 2002). Perceived risk of meningitis has decreased in the UK since 2002 and has increased in Spain.

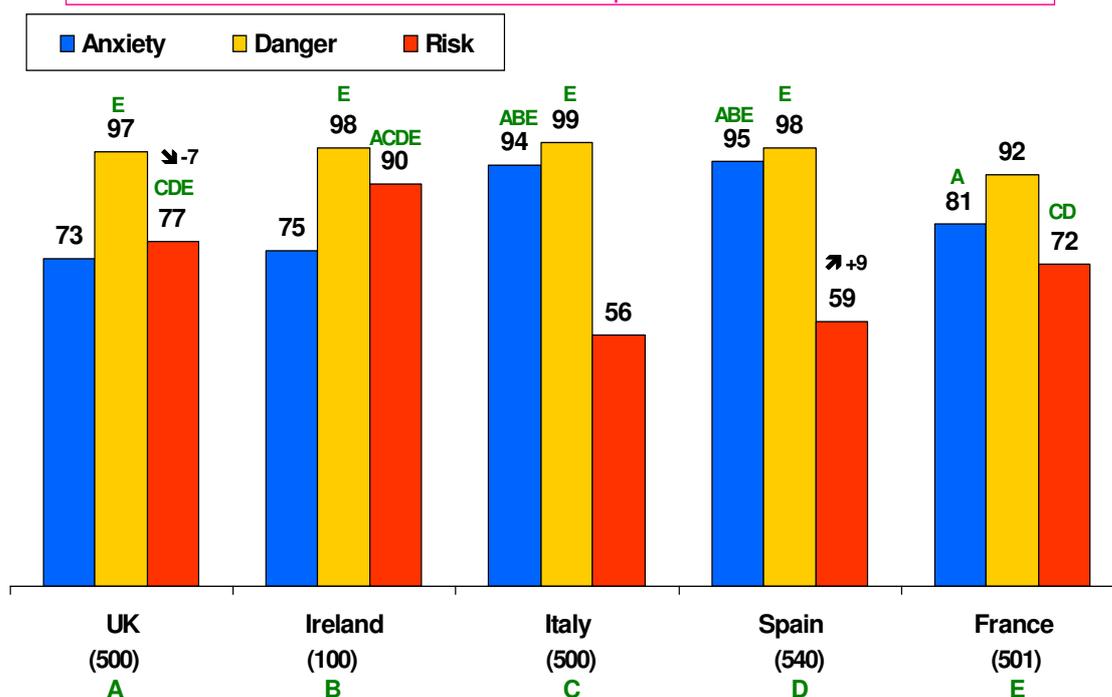
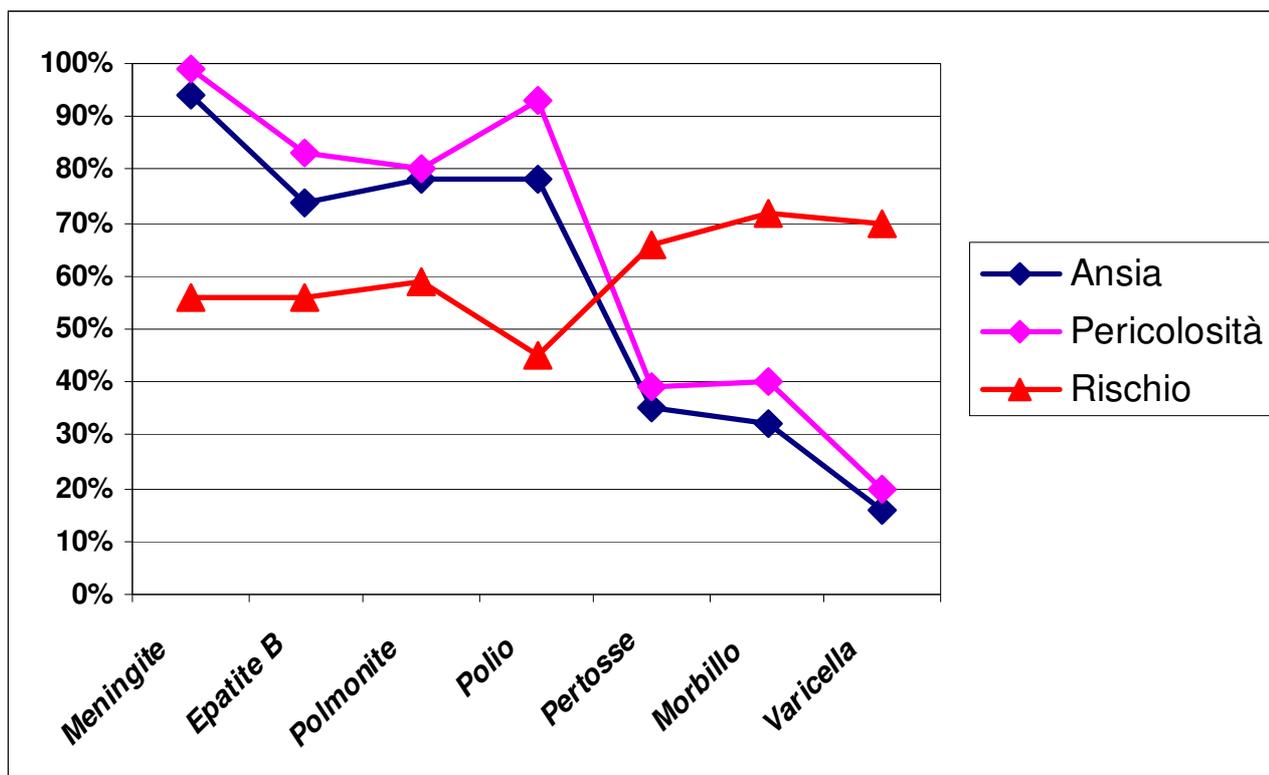


Figura n. 40: Risultati delle differenze nella percezione delle malattie



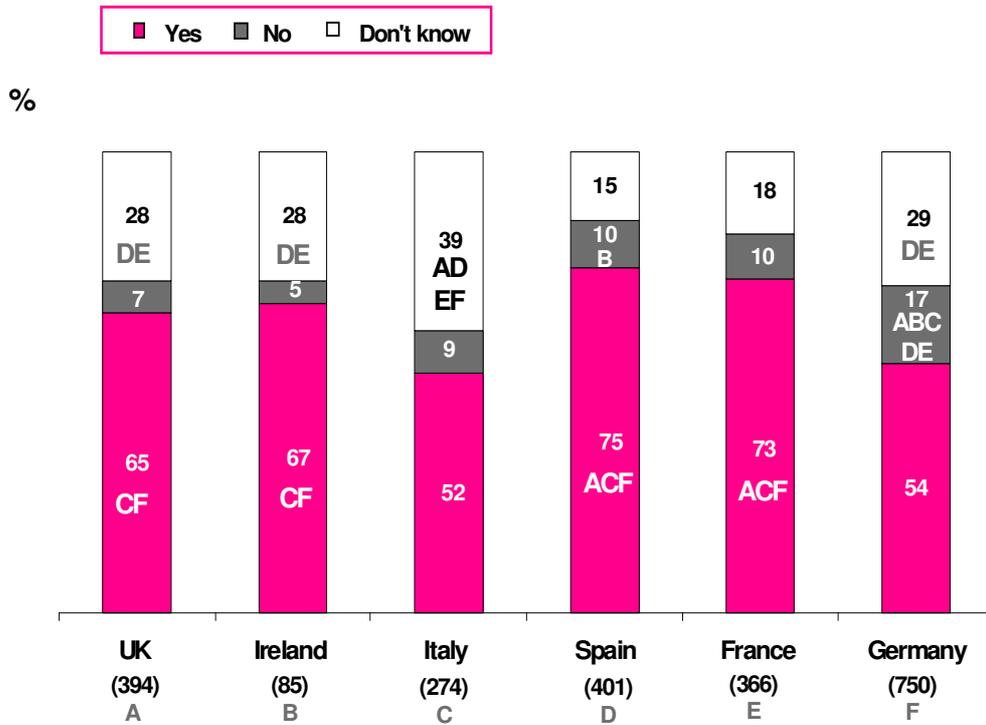
Gli intervistati inoltre, individuano come le principali misure di protezione verso le malattie la visita medica e la vaccinazione. In particolare in Italia, Spagna e Francia il medico rappresenta la figura di riferimento per la protezione delle malattie a differenza dell'Inghilterra e dell'Irlanda dove al primo posto troviamo la vaccinazione.

Infine, quando viene chiesto ai genitori se vaccinerebbero i loro figli contro lo pneumococco, risulta che gli spagnoli (75%) ed i francesi (73%) sono quelli che acconsentirebbero maggiormente, mentre gli italiani risultano essere all'ultimo posto (52%) (figura 36). Nel momento in cui la medesima domanda viene "guidata" dall'intervistatore, le percentuali delle risposte affermative aumentano in tutti i paesi, variando dal 95% all'84%. (figura 37)

Figura n. 41: Risultati delle risposte “spontanee” dei genitori dei diversi paesi europei sulla vaccinazione antipneumococcica

Vaccination against Pneumococcal Disease - Spontaneous

NEW Not asked in 2002 Q6: Would you vaccinate your child against pneumococcal disease? (spontaneous)



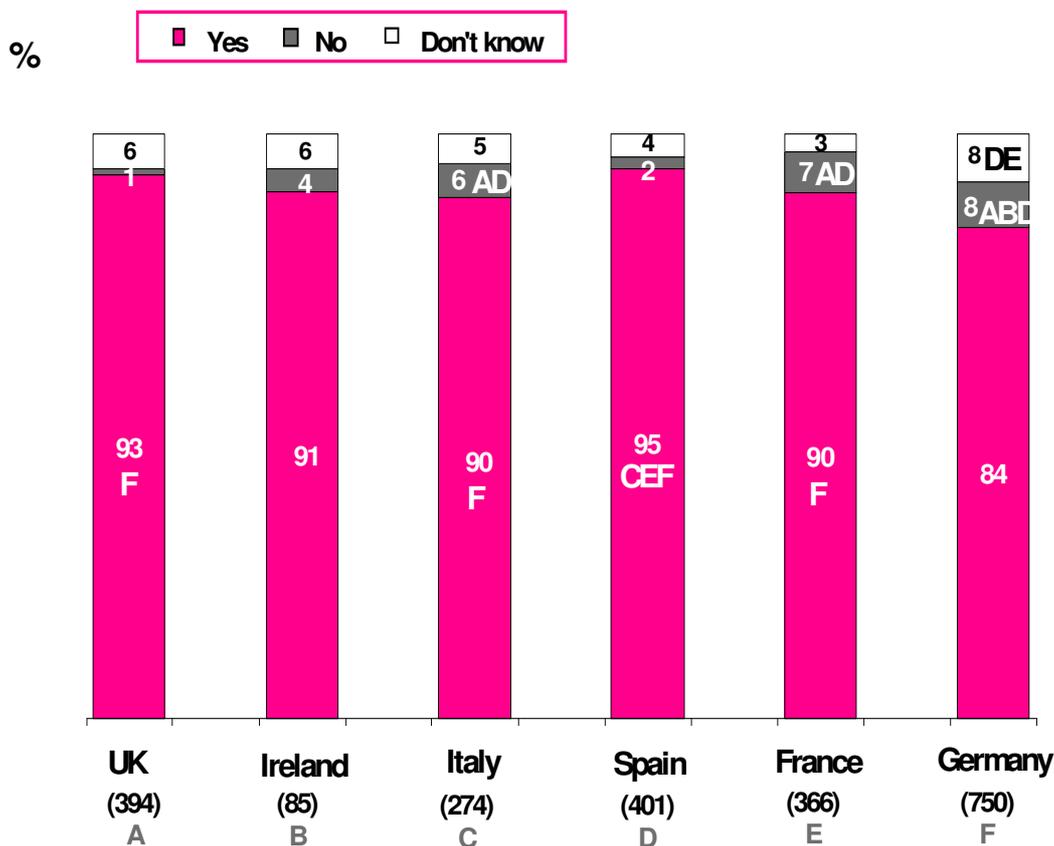
ABCDEF Significant difference between countries at 95% or 99%



Figura n. 42: Risultati delle risposte “guidate” dei genitori dei diversi paesi europei sulla vaccinazione antipneumococcica.

Vaccination against Pneumococcal Disease - Aided

Q6 a: Based on this description, if there was an effective vaccine with a good safety profile available to you that would help protect your child against this disease, would you have your child vaccinated?



ABCDEF Significant difference between countries at 95% or 99%

17

Pneumococcal Disease 2004 – 68E147 - 04/06/04

Un'indagine Demoskopea¹⁰⁰, condotta su un campione di 1000 persone rappresentativo della popolazione italiana dai 14 ai 79 anni, ha messo in rilievo che l'84% degli intervistati considera la meningite una malattia grave che colpisce i bambini, ma ben il 74% non ne conosce le varie forme e il 79% non sa che grazie ai vaccini si possono prevenire alcune forme della malattia. Il sondaggio evidenzia, infatti, che solo il 17% degli intervistati ha vaccinato il proprio figlio contro la meningite. Di questi il 50% non sa quanti vaccini ha somministrato al proprio bambino e ben l'83% di questi ultimi

¹⁰⁰ <http://www.clicmedicina.it/pagine%20n%2010/meningite.htm>

non ne ricorda il tipo e il nome. Infine, l'80% degli intervistati ha dichiarato che le informazioni disponibili sulla meningite e sui vaccini sono insufficienti o poco chiare.

I risultati di un'indagine curata da Burson Marsteller Healthcare¹⁰¹ e da un istituto di ricerca specializzato, che ha intervistato un campione di 300 pediatri ed igienisti su tutto il territorio nazionale, per conoscere il vissuto delle mamme nei confronti delle malattie infettive. Dall'indagine emerge come il 71% delle mamme teme fortemente tutte le forme di meningite, il 35% è spaventato dalle polmoniti e il 69% si rivolge al pediatra non appena il bambino manifesta dolori alle orecchie per paura che l'otite, se trascurata, provochi sordità temporanea o permanente. A queste patologie seguono la febbre alta, la pertosse e le malattie esantematiche come il morbillo. Si apprende inoltre come in Toscana i pediatri visitino in media pro capite 163 bambini al mese. La grande maggioranza degli specialisti (73%) è particolarmente attenta ai rischi legati ai batteri, soprattutto a quelli correlati allo pneumococco, e consiglia le vaccinazioni facoltative, da affiancare a quelle inserite nel calendario vaccinale obbligatorio. Anche le mamme toscane temono molto le infezioni, infatti oltre il 65% di esse segue il consiglio dei pediatri e sottopone i propri figli anche a vaccinazioni non obbligatorie.

Infine, un recente lavoro inglese¹⁰², vengono riportati i risultati delle interviste e dei due focus group sull'opinione dei genitori di bambini con età < 2 anni, inerente l'introduzione della vaccinazione contro lo pneumococco. In generale, i genitori avevano una buona opinione di quei vaccini che loro stessi avevano ricevuto nella loro infanzia, perché ampiamente testati. Per quanto riguarda i nuovi vaccini risulta una maggiore cautela sulla sicurezza e sulla reale necessità di questi ultimi. In un focus group è emersa la preoccupazione per alcuni nuovi vaccini. Per quanto riguarda l'introduzione della vaccinazione contro lo pneumococco, i genitori sono preoccupati maggiormente ai possibili eventi avversi, in particolar modo dagli effetti dovuti alla co-somministrazione con altri vaccini.

Inoltre i genitori sentono il bisogno, in particolar modo quando si introduce una nuova vaccinazione, di maggiori informazioni sulla sicurezza e sull'efficacia del vaccino oltre alle caratteristiche epidemiologiche della malattia. Risulta infatti che molti degli intervistati non avevano mai sentito parlare di malattia pneumococcica, altri la associavano alla polmonite dell'anziano e molto pochi alla meningite. Quest'ultima viene percepita come malattia estremamente seria che richiede una vaccinazione come strumento di prevenzione, di contro un numero di intervistati pensa che la malattia non sia così tanto seria e frequente e che comunque può essere curata con le terapie farmacologiche già a disposizione.

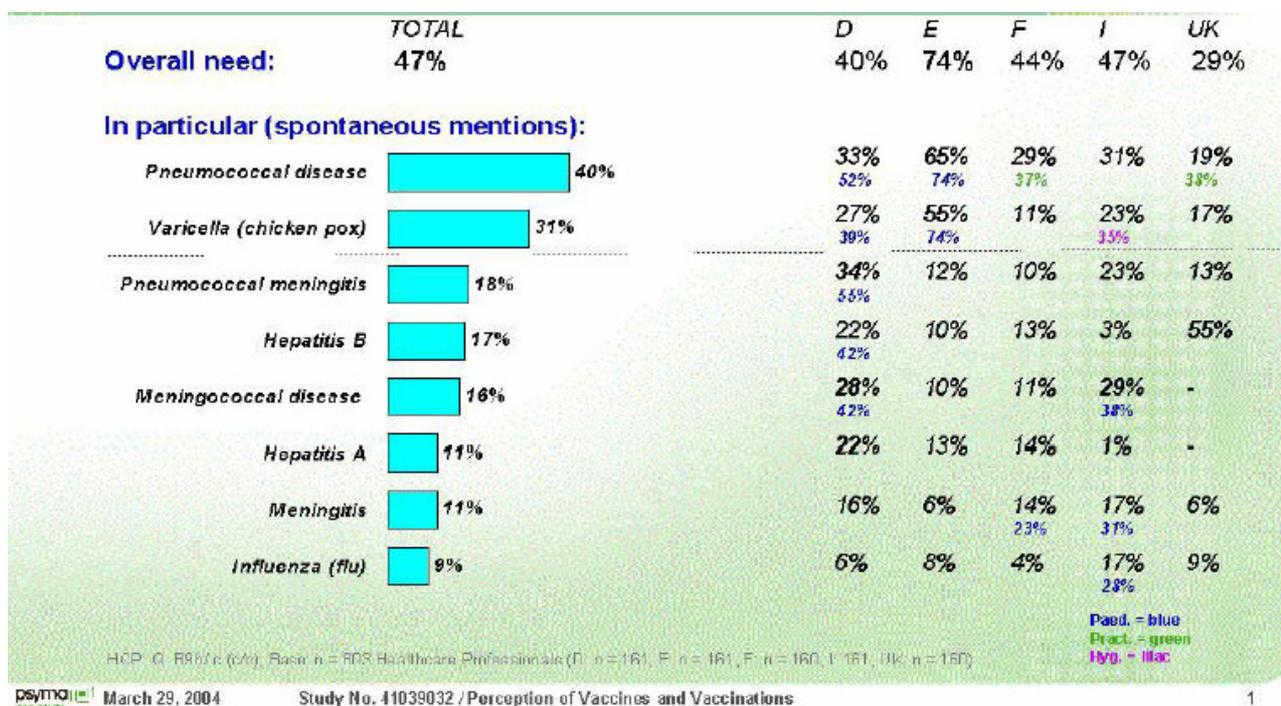
¹⁰¹ <http://www.kwsalute.kataweb.it/Notizia/0,1044,2398,00.html>

¹⁰² Chantler T, Newton S, Lees A, Diggle L, Mayon-White R, Pollard AJ, Fitzpatrick R. Parental views on the introduction of an infant pneumococcal vaccine. *Community Pract.* 2006 Jul;79(7):213-6.

4.1.2 PLS, MMG, igienisti e amministratori pubblici.

Nell'indagine europea dell'EVM del 2004 sono riportate anche le opinioni degli operatori sanitari (MMG, PLS, Igienisti ed infermieri). Il 98% ritiene che le vaccinazioni siano utili, di questi il 66% collega l'importanza dei vaccini con la prevenzione delle malattie. Per il 91% dei professionisti il calendario vaccinale rappresenta il punto di riferimento per la raccomandazione delle vaccinazioni alla popolazione. Comunque il 47% crede che dovrebbero essere aggiunti ulteriori vaccinazioni (tabella) ed in particolar modo la vaccinazione antipneumococcica (40%) e quella contro la varicella (31%). Per quanto riguarda quest'ultima, sono i professionisti spagnoli a considerare utile l'eventuale introduzione (55%) a differenza degli italiani, che ritengono più utile l'introduzione della vaccinazione antipneumococcica (31%) e quella antimeningococcica (29%) rispetto a quella contro la varicella (23%) (tabella 2).

Figura n. 43: Vaccini che dovrebbero essere introdotti nel calendario vaccinale



Nel lavoro di Schaffer SJ et al (2002)¹⁰³ sono riportati i risultati di un'indagine condotta nel 2000 in due zone americane e rivolta ai pediatri ed ai medici di famiglia che avevano tra gli assistiti i bambini, inerente l'opinione sul vaccino antipneumococcico coniugato. In generale più del 90% dei medici offre il vaccino a bambini con < 1 anno, anche se tra i rispondenti risulta che sono i pediatri (92%) che lo somministrano più frequentemente rispetto ai MMG (55%). Il 78% dei rispondenti afferma che durante la seduta vaccinale enfatizza principalmente l'efficacia del vaccino nel ridurre le meningiti e/o le sepsi.

¹⁰³ Schaffer SJ, Szilagyi PG, Shone LP, Ambrose SJ, Dunn MK, Barth RD, Edwards K, Weinberg GA, Balter S, Schwartz B. Physician perspectives regarding pneumococcal conjugate vaccine. Pediatrics. 2002 Dec;110(6):e68.

Circa il 20% dei medici inoltre, essendo preoccupati nel dover somministrare 4 o più vaccini nella medesima seduta vaccinale, postpongono le altre vaccinazioni (varicella, epatite B o polio) a quella contro lo pneumococco. Per quanto riguarda il grado della percezione dell'importanza delle vaccinazioni dell'infanzia, il 40% dei medici indica che il vaccino antipneumococcico è più importante di quello contro la varicella e quello contro l'epatite B, mentre il 26% lo reputa più importante del vaccino anti polio. Solo il 30% lo considera meno importante di DTP, HiB e MMR.

Infine, risulta che i medici che maggiormente offrono la vaccinazione contro lo pneumococco sono coloro i quali hanno avuto durante la loro attività un maggior numero di decessi e sequele da malattia pneumococcica invasiva rispetto a coloro i quali non hanno avuto esperienze simili (90% vs 76%).

Un' ulteriore indagine è apparsa nel mese di Marzo 2006 su "S.It.I. notizie", rivista mensile della Società Italiana di Igiene e Medicina Preventiva, in cui viene chiesto agli igienisti cosa ne pensano di alcuni vaccini. L'indagine è anche presente sul sito internet, rendendo possibile partecipare all'indagine e conoscere in tempo reale i risultati disponibili¹⁰⁴. In relazione all'offerta del vaccino pneumococcico coniugato eptavalente viene chiesto in quale modalità dovesse essere offerto. Del campione rappresentato da 178 igienisti, il 50% ritiene che la vaccinazione debba essere offerta attivamente e gratuitamente a tutti i nuovi nati ed il 16,3% attivamente dalle aziende USL, chiedendo un "co-payment" ai cittadini per il solo costo del vaccino. Percentuali più basse ritengono invece che il vaccino debba essere offerto attivamente dalle aziende USL, chiedendo un "co-payment" ai cittadini sia per il costo del vaccino che per la somministrazione (9%) o che in nessun caso vada offerto attivamente perché la vaccinazione non è prioritaria (12,4%). Un 12,4% ritiene di non essere sufficientemente documentato sull'argomento.

Di tutt'altro avviso è il commento di Vittorio Demicheli (Servizio Sovrazonale di Epidemiologia, ASL 20 Alessandria), che all'interno del portale epicentro in data 24/03/05, nella pagina discussioni meningiti, dal titolo "Le meningiti e il nuovo Piano nazionale vaccini"¹⁰⁵, sostiene che le decisioni di politica vaccinale, nei Paesi ricchi, richiedano attenta valutazione perché il costo dei vaccini è sempre più elevato (per la ricerca e lo sviluppo dei prodotti e per l'organizzazione vaccinale) mentre le ricadute sono limitate (perché i vaccini combattono malattie sempre meno importanti dal punto di vista epidemiologico). Ricorda anche come alcune malattie possano avere un impatto importante in un luogo (come le meningiti negli Usa) e vengono poi "spinte" su mercati dove il problema non esiste (o è molto limitato) ma esiste la ricchezza sufficiente per vendere il vaccino (le meningiti in Europa). A suo avviso è necessario mettere a punto metodi per stabilire le priorità vaccinali, decidere in modo esplicito quali nuovi vaccini raccomandare per l'uso di popolazione e concentrare così le risorse

¹⁰⁴ <http://www.sitinazionale.com/cont/2560arc/0602/0600/> (accesso il 15/11/2006)

¹⁰⁵ <http://www.epicentro.iss.it/discussioni/meningiti/Demicheli.asp>

finanziarie e organizzative sugli interventi di maggiore impatto, come avviene in molti Paesi sviluppati. Nel nostro invece il nuovo Piano nazionale vaccini non ha fornito indicazioni sulle priorità vaccinali da adottare, per cui nel caso delle vaccinazioni contro le meningiti accade che di fronte allo stesso numero di casi (e di morti), alcune Regioni hanno già deciso di vaccinare tutti i bambini e altre di non fare nulla. Ritengo tuttavia che alla base di queste scelte vi siano criteri di valutazione molto diversi tra loro, ma tutti validi se si accetta l'inesistenza di un criterio decisionale condiviso. Tuttavia risulta difficile spiegare alla popolazione il perché delle differenze; da qui la necessità di riprendere le fila di questa discussione sulle priorità e di estenderla a tutto l'ambito della prevenzione. Aggiunge inoltre come in campo vaccinale non possa essere adottato il principio che ogni nuovo vaccino, siccome è efficace (cioè è capace di evitare qualche caso, qualche morto, qualche complicazione), vada immediatamente introdotto all'uso di popolazione se non si vuole andare incontro ad un collasso dei servizi ed al disorientamento della popolazione, senza contare i danni che si possono provocare introducendo un vaccino che richiede alti livelli di copertura che poi non si riescono a raggiungere.

L'esigenza di concentrare gli sforzi su pochi interventi prioritari deriva proprio dalla constatazione che, ormai, il principale ostacolo alla prevenzione vaccinale non è rappresentato dalla disponibilità di vaccini efficaci, ma dalla insufficiente adesione della popolazione alle campagne, perché la capacità di raggiungere coperture vaccinali elevate è ancora insufficiente e non omogenea e per potenziarla bisogna far crescere la qualità complessiva della rete dei servizi vaccinali.

A suo avviso la possibilità di evitare anche un numero limitato di morti in età giovanile non è un elemento convincente in grado di giustificare qualsiasi intervento vaccinale, indipendentemente dai suoi costi. Infatti considerando tutto l'ambito delle morti pediatriche, non solo quelle prevenibili da vaccino, nel nostro Paese la mortalità giovanile per incidente stradale è circa trenta volte quella della meningite. Non tutte queste morti sono evitabili ma esistono interventi di provata efficacia (seggiolini, caschi, cinture, ecc.) che possono evitarne una quota certamente superiore a quella prevenibile con i vaccini antimeningite. Un altro esempio: le morti per annegamento. Nella fascia di età 0-14 sono poche, ma sono comunque superiori alle morti per meningite. Anche queste morti possono essere evitate con interventi di dimostrata efficacia (offerte gratuite di corsi di nuoto o potenti campagne per la sicurezza in acqua) e con costi probabilmente inferiori a quelli del vaccino antimeningite.

Conclude dicendo "Analoghe contraddizioni probabilmente emergerebbero se provassimo a fare i conti utilizzando altri criteri di orientamento, come il carico sociale o la disabilità provocata dalle malattie prevenibili. In altre parole: non è vero che stiamo già evitando tutte le morti evitabili e mancano solo quelle da meningite. Non è nemmeno vero che possiamo permetterci di implementare tutti gli interventi efficaci per evitare tutte le morti evitabili. Se non prendiamo delle decisioni esplicite e meditate finiamo solo per commettere delle ingiustizie. Io non ho preferenze per un criterio decisionale o per l'altro, e non è assolutamente mia intenzione polemizzare con chi ha già preso decisioni vaccinali autonome. Voglio solo sottolineare che il nodo delle priorità - tra i vaccini e tra gli

interventi di prevenzione - è sempre lì, irrisolto. Se non lo sciogliamo dovremo fare i conti, soprattutto e prima di tutto, con le nostre coscienze.”

L'intervento di Michele Gangemi – Presidente Associazione culturale pediatri e Luisella Grandori - Responsabile prevenzione vaccinale, Associazione culturale pediatri, sempre sul portale Epicentro, dal titolo “Prima di tutto rafforzare la sorveglianza e la macchina organizzativa”¹⁰⁶, pone l'accento sul fatto che all'I.S.S. i dati sulle meningiti batteriche che arrivano sono molto lacunosi e che in una grande percentuale di casi (20%), manca l'identificazione eziologica. A loro avviso sarebbe necessario che ogni pediatra conoscesse la situazione riguardo alle meningiti nel territorio in cui lavora, almeno a livello regionale ma meglio se di ASL, per valutare il rischio dei bambini di cui si prende cura e trasmettere queste informazioni ai genitori. Risulta a questo proposito fondamentale monitorare i sierogruppi circolanti di pneumococco prima, durante e dopo la vaccinazione, specie se essa deve essere estesa. Solo in questo modo, infatti, risulta possibile valutare alcuni fenomeni fra cui l'eventuale rimpiazzo di sierotipi di pneumococco, che può verificarsi dopo un programma di vaccinazione universale. Aggiungono inoltre come sia di notevole importanza la tenuta dei servizi di fronte all'aumento improvviso e consistente delle sedute vaccinali richieste da eventuali nuove strategie e sottolineano come l'Associazione Culturale Pediatri (A.C.P.) ritenga più urgente il rafforzamento dei sistemi di sorveglianza e degli aspetti organizzativi e di coordinamento.

4.2 Vaccino 23-valente

4.2.1 Anziani

Per quanto riguarda la popolazione anziana, degna di interesse ci è sembrata un'iniziativa dell'A.N.P.AS. (Associazione Nazionale Pubbliche Assistenze), dal titolo “conoscere per prevenire. Nasce “linea 65”¹⁰⁷: offrirà agli anziani un'opportunità per informarsi sul vaccino antipneumococcico “, in cui si annuncia che dal 10 Ottobre 2004 basterà una telefonata per sapere tutto della vaccinazione antipneumococcica. Si tratta di una linea telefonica dedicata alla quale l'anziano, o un suo familiare, potrà rivolgersi per ricevere informazioni sulla vaccinazione antipneumococcica, sulle sue indicazioni, sull'opportunità di consultare il proprio medico affinché valuti se eseguirla, magari in occasione della vaccinazione antinfluenzale, ma che fornisce anche indicazioni più pratiche, per esempio dove recarsi per effettuarla. L'iniziativa cerca di rispondere a una carenza di informazione su questa vaccinazione. Infatti è stato condotto un sondaggio su un campione rappresentativo della popolazione italiana di oltre 65 anni, suddiviso in quote precise per zona di residenza, tramite 400 interviste telefoniche condotte col metodo CATI (intervista telefonica col supporto di computer per l'intervistatore) a uomini

¹⁰⁶ <http://www.epicentro.iss.it/discussioni/meningiti/gangemi.asp>

e donne, residenti in tutta Italia e in tutte le dimensioni di centri urbani, secondo la distribuzione statistica della popolazione. Le interviste sono state condotte nel mese di settembre 2004, con condizioni atmosferiche quasi estive, e nessuna epidemia influenzale in corso in Italia. E' stata così ottenuta una distribuzione del campione pari all'85% di non occupati (pensionati e casalinghe) e del 15% di persone che vivono sole (2 su 3 di essi sono donne, e più spesso al Nord-ovest), con un livello di studi inferiore nel 66% dei casi, e superiore o laurea nel 36% dei casi.

Queste persone dichiarano nel 40% dei casi di avere attualmente qualche problema di salute (più spesso le donne - 45%) e in particolare l'artrosi e i reumatismi caratteristici del sesso femminile, così come le preoccupazioni per il colesterolo e la pressione, mentre gli uomini accusano di più problemi all'apparato respiratorio.

Il primo argomento indagato riguarda l'importanza che gli intervistati danno alla prevenzione in senso lato. Fra coloro che applicano la prevenzione, l'utilizzo dei vaccini in genere è citato solo dallo 0,7% di essi.

Il secondo argomento riguarda invece la vaccinazione antipneumococcica; il 13% della popolazione intervistata dichiara di conoscere tale vaccino. Di esso le caratteristiche citate sono: evita infezioni causate da batteri pericolosi (42%), completa la vaccinazione anti-influenzale (19%), altre citazioni frammentarie ma pertinenti (6%), è un vaccino anti-influenzale (8%), altre citazioni non pertinenti (8%) oppure non sa esattamente di cosa si tratti (17%).

Questa vaccinazione sarebbe accettata se consigliata (49% dei casi: 13% sicuramente e 36% forse). C'è ancora un 17% indeciso, contro un 34% di "non la farebbe comunque". E' importante, poi, notare che essi accetterebbero volentieri tale consiglio, innanzitutto dal proprio medico generico (87%) o dallo specialista (7%), e poi per il 9% dai familiari (troviamo qui alcune risposte multiple, con somma superiore al 100%). Il 6% l'accetterebbe dal farmacista, mentre solo l'1% pensa che deciderebbe da solo, confermando la delicatezza di tale decisione e quindi la necessità di supporto esterno.

Tra coloro che dichiarano di conoscere questo vaccino il 23% (corrispondente al 3,3% del totale della popolazione interessata) ha eseguito la vaccinazione ed in particolare le donne sono il doppio rispetto agli uomini. Quasi tutte queste persone hanno fatto il vaccino per consiglio del medico o di strutture sanitarie.

Coloro che invece, pur conoscendo il vaccino, non hanno eseguito la vaccinazione, dicono che non vogliono assumere farmaci se stanno bene (38%), mentre il 35% dice che non è stato loro consigliato dal medico, e il 9% cita scarsa informazione.

Infine si indaga sul giudizio che essi danno sulla quantità d'informazione. Riguardo la vaccinazione in generale il 59% ritiene di essere abbastanza informato, ma emergono differenze tra l'informazione ricevuta rispetto la vaccinazione anti-influenzale (l'87% si ritiene abbastanza informato e il 50% effettua annualmente tale vaccinazione) e quello anti-pneumococcico (solo il 6% ritiene di essere

¹⁰⁷ http://www.anpas.org/Documenti/News_dalle_PA/Linea65/linea65.pdf

abbastanza informato). E' importante notare che il 76% richiede poi maggior informazione, onde colmare tale "gap", e i canali citati sono il medico (54% generico e 6% specialista – tot. 70%), il 34% i Media, il 25% le strutture pubbliche e sanitarie, il 5% il farmacista.

Infine è stato proposto di istituire una linea telefonica di supporto e informazione, e il 59% la giudica positivamente, soprattutto da parte degli uomini e degli abitanti del Sud. Il 13% non sa dire, e il 27% non la reputa utile.

Un'intervista è stata condotta dal personale infermieristico ai soggetti anziani afferiti ad un'unità geriatria acuta, per individuare sia i soggetti a rischio per l'influenza e per l'infezione pneumococcica, sia la loro opinione sui relativi vaccini.¹⁰⁸ Il 65,2% (30/46) conosceva l'esistenza del vaccino contro lo pneumococco. Anche se nella maggioranza dei casi (89%) questo vaccino non veniva offerto, il 47% dei rispondenti sarebbe disposto ad effettuare questa vaccinazione; allo stesso modo però il 92,3% non è sicuro di essersi vaccinato.

4.2.2 MMG, medici specialisti.

Nel dicembre 2000 è stato inviato un questionario a 500 MMG calabresi per valutare la conoscenza e l'utilizzo del vaccino antinfluenzale e antipneumococcico per gli anziani¹⁰⁹. Di questi 11 erano andati in pensione, mentre dei 489 rimanenti solo 148 rimandarono indietro il questionario.

I risultati hanno evidenziato che c'è una conoscenza parziale di quali siano i gruppi principali ai quali raccomandare la vaccinazione contro l'influenza e contro lo pneumococco. Complessivamente solo il 17,1% indicava le raccomandazioni corrette (44,6% per influenza e 19,2% per pneumococco). Al contrario, la maggioranza dei rispondenti (84,5%) sono informati che la vaccinazione contro l'influenza dovrebbe essere effettuata agli anziani e circa i 2/3 (65,5%) conosce che quella contro lo pneumococco viene raccomandata a questi soggetti.

Inoltre sono molti coloro i quali credono che la vaccinazione riduce le complicanze dovute all'influenza (91,2%) ed alla malattia pneumococcica (87,9%) così come il rischio di ospedalizzazione (95,2% e 89,2% rispettivamente).

Il lavoro di Noe CA et al del 1998¹¹⁰ valuta, tramite l'invio di un questionario, le conoscenze, l'uso e le barriere dei medici (MMG, geriatri, internisti) per quanto riguarda la vaccinazione contro lo pneumococco. Il 96% dei rispondenti ritiene che il vaccino è efficace nel prevenire la malattia ed il

¹⁰⁸ Findlay PF, Gibbons YM, Primrose WR, Ellis G, Downie G. Influenza and pneumococcal vaccination: patient perceptions. *Postgrad Med J.* 2000 Apr;76(894):215-7. <http://pmj.bmj.com/cgi/reprint/76/894/215>

¹⁰⁹ 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 May;117(3):202-7.

¹¹⁰ Noe CA, Markson LJ. Pneumococcal vaccination: perceptions of primary care physicians. *Prev Med.* 1998 Nov-Dec;27(6):767-72.

75% pensa che sia una priorità clinica molto importante. Infine, il 24% ritiene che il principale ostacolo alla vaccinazione sia legato ad una dimenticanza degli stessi medici, che sono maggiormente preoccupati a problemi con maggior carattere interventistico.

Nello studio di Nichol KI et al del 2001¹¹¹, sono riportati i risultati di un'indagine rivolta ai MMG ed agli internisti sulla vaccinazione antinfluenzale e antipneumococcica. Solo l'81% dei MMG ed il 64% degli specialisti raccomanda fortemente la vaccinazione antipneumococcica ai soggetti anziani. I fattori che maggiormente incidono sulla scelta dei medici nell'offerta della vaccinazione nel 50% dei casi riguardano i pazienti a rischio di contrarre la malattia, l'efficacia del vaccino, le raccomandazioni da parte del gruppo di esperti, ecc.

Infine, anche nella survey di Santibanez TA et al del 2004¹¹², il 95% dei medici ritiene che la vaccinazione antipneumococcica sia importante per i soggetti anziani asintomatici, inoltre tutti i 60 professionisti intervistati raccomandano la vaccinazione ai loro pazienti, anche se il maggior numero di vaccinati è associato ad una gestione dell'ambulatorio ed alla presenza di una campagna vaccinale più efficienti.

Commento

Da quanto ampiamente illustrato, risulta che i vaccini sono ritenuti strumenti utili dalla popolazione generale per la prevenzione delle malattie ed il personale sanitario rappresenta la principale fonte di informazione su questo argomento anche i genitori ritengono di avere informazioni insufficienti sia sul vaccino 7-valente sia sulla malattia. Inoltre, in tutti i lavori analizzati risulta che la meningite è la malattia considerata più pericolosa e maggiormente temuta a differenza di altre malattie prevenibili da vaccino (es. varicella).

Per quanto riguarda l'opinione dei professionisti, sono concordi sull'importanza dell'introduzione della vaccinazione, che dovrebbe avvenire in modo attivo e gratuito. In alcuni lavori, emerge che la maggiore sensibilità verso questa vaccinazione è collegata all'esperienza clinica quotidiana del medico ed in qualche caso, si associa anche ad una leggera preoccupazione sull'associabilità con altri vaccini tanto che si preferisce modificare il normale calendario vaccinale. Infine viene sollevato il problema, da parte di alcuni, della mancanza della sorveglianza delle meningiti che permetterebbe il monitoraggio della variazione dei sierotipi prima e dopo l'introduzione della vaccinazione.

¹¹¹ 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 Dec 10-24;161(22):2702-8.

¹¹² 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 Jan-Feb;2(1):41-8. <http://www.annfammed.org/cgi/reprint/2/1/41>

Per quanto riguarda l'opinione dei soggetti anziani emerge che la vaccinazione non viene ritenuta uno strumento utile per la prevenzione. In particolare, si riscontra che i soggetti non sono a conoscenza dell'esistenza del vaccino 23-valente, anche se la maggioranza accetterebbe la vaccinazione se consigliata dal proprio medico. I medici, anche se ritengono la vaccinazione efficace, fanno presente che i maggiori ostacoli nell'effettuazione della vaccinazione sono rappresentati nella difficoltosa gestione della loro attività ambulatoriale e da poco efficienti campagne vaccinali.

Capitolo 5

Valutazione del dossier

In questo capitolo vengono espressi i giudizi circa le prove di efficacia raccolte negli altri capitoli del Dossier per giungere alla formulazione di raccomandazioni sulle politiche di Sanità Pubblica da intraprendere in relazione alle attività esaminate. Il giudizio viene formulato da un panel di esperti che sono diversi dagli estensori dei precedenti capitoli, al fine di consentire il necessario distacco dalla materia trattata, impossibile per chi tante energie ha speso nel corso dei mesi trascorsi per la costruzione del Dossier.

In questo caso è stato raccolto un panel di cinque esperti la cui composizione rappresenta diversi aspetti di competenza professionale. Compongono il panel due pediatri (LG e AT), uno dei quali epidemiologo, un medico di medicina generale (AB), un medico del servizio di igiene e sanità pubblica (DG) ed il direttore del Centro Nazionale Epidemiologia ISS (SS) (figura n. 44).

I pareri di questi esperti sono stati raccolti mediante un questionario la cui composizione verrà seguita per procedere all'analisi dei loro giudizi.

5.1 La Qualità del Dossier

Le osservazioni del panel di esperti sono riferite alla prima versione del Dossier e quando necessario vengono indicate le modifiche apportate al testo in base alle osservazioni formulate.

Un primo gruppo di domande ha riguardato il giudizio sul dossier stesso, prendendo in considerazione la metodologia d'indagine, la completezza dei vari capitoli, la presenza di "gap" importanti nelle prove raccolte e la completezza del dossier, ossia la presenza di elementi necessari per valutare le prove di efficacia e formulare le relative raccomandazioni sia per la vaccinazione nei bambini che negli adulti sopra i 65 anni.

La metodologia dell'indagine adottata è stata giudicata unanimemente soddisfacente (5/5), anche se secondo il parere di un esperto, la descrizione dei risultati era priva di un formato omogeneo e sarebbe stata utile una schematizzazione che classificasse chiaramente la qualità delle evidenze paragrafo per paragrafo. Inoltre la forma del dossier doveva essere più sintetica. Secondo il parere di un altro esperto sarebbe stato opportuno inserire una sezione sulla sicurezza del vaccino e sulla eventuale interferenza con la somministrazione contemporanea di altri antigeni, oltre ai parametri di infettività dello pneumococco e alle previsioni di impatto della vaccinazione universale basate su

modelli matematici. Sulla base di queste ultime indicazioni è stato inserito nel primo capitolo un paragrafo contenente questi argomenti.

Analizzando le diverse sezioni del dossier, il capitolo 1 nella sua prima parte (analisi delle basi scientifiche del PSP e quadro epidemiologico) è stato quello che ha riscosso il maggior numero di obiezioni, da 3 esperti su 5. Sono state formulate critiche alla completezza del quadro epidemiologico, nel quale, secondo un esperto, mancava l'epidemiologia delle popolazioni a rischio e ben due revisori suggerivano di inserire lo studio sulla distribuzione dei sierotipi in Europa e nelle diverse aree del mondo, la sovrapposizione fra ceppi circolanti e ceppi vaccinali e la differenza biologica dei due principali tipi di vaccino. Riguardo la prima obiezione, ossia l'epidemiologia dei gruppi a rischio, abbiamo ritenuto coerente con l'obiettivo del nostro dossier limitare le valutazioni alla popolazione pediatrica ed anziana in generale, dal momento che ci era stato chiesto di valutare l'estensione universale della vaccinazione in queste due fasce d'età. Le altre obiezioni sono state prese in considerazione introducendo nel capitolo 1 un paragrafo sulla distribuzione dei sierotipi dello *Streptococcus pneumoniae*, con particolare riferimento alla situazione italiana.

E' stato inserito inoltre nel primo capitolo un paragrafo contenente un giudizio sulla sufficienza dei dati epidemiologici e sui gap da colmare, ma al momento non ci è stato possibile operare una sintesi dei dati epidemiologici in tabelle per consentire una più facile lettura.

Tutti i revisori (5/5) hanno concordato nel giudicare che la seconda parte del primo capitolo (la revisione sistematica di letteratura scientifica) contenesse informazioni sufficienti, anche se hanno suggerito di ampliare le fonti bibliografiche consultate per la revisione di letteratura scientifica, integrandole almeno con il database EMBASE.

Il secondo capitolo (indagine sulle pratiche di lavoro nei principali ambiti europei ed internazionali) viene giudicato da 5/5 sufficientemente completo senza nessun tipo di commento.

Il capitolo successivo (bilancio dei risultati del Programma di Sanità Pubblica) viene giudicato positivamente dalla maggioranza dei revisori (3/5). Un' obiezione riguardava i risultati di efficacia del vaccino verso le IPD da tutti i sierotipi, i cui dati pur presenti, risultavano di difficile lettura per l'assenza di una tabella riassuntiva ed inoltre veniva suggerito di inserire dati, in base all'esperienza sul campo, sulla "herd immunity". Sulla base di questo suggerimento sono state inserite delle tabelle riassuntive e introdotto un paragrafo su questo argomento.

Anche il quarto capitolo (stakeholder analysis) viene giudicato positivamente da quattro revisori su cinque. In questo caso la critica riguarda la mancanza delle opinioni di case farmaceutiche, degli amministratori pubblici delle ASL e di società scientifiche, dovuta al fatto che abbiamo utilizzato solo informazioni già strutturate mentre non ci è stato possibile, sia per motivi di tempo che di competenze, operare un'analisi dei punti di vista di queste categorie professionali mediante raccolte di dati ad hoc.

Alla domanda "Ci sono "gap" importanti nelle prove raccolte?" un revisore risponde positivamente. Lo stesso, come già espresso nella valutazione del primo capitolo, ribadisce la necessità di avere dati

epidemiologici più precisi sulle IPD in Italia e sulla circolazione dei sierotipi, infatti i dati provenienti dal sistema di sorveglianza dell' ISS e quelli derivanti dalle SDO presentano dei limiti che possono condurre ad una stima non corretta del problema. Lo stesso revisore suggerisce di approfondire l'analisi dei dati di ospedalizzazione interrogando il database completo disponibile presso l'ISTAT o l'ISS. Al momento non è stato possibile occuparsi di questo aspetto.

Infine viene chiesto se, relativamente alla vaccinazione nei bambini e negli adulti, il Dossier sia da considerarsi sufficientemente completo, in grado di fornire gli elementi necessari per valutare le prove di efficacia e formulare le relative raccomandazioni. A questa domanda danno parere affermativo quattro revisori su cinque; un revisore invece risponde che nel Dossier vi sono elementi sufficienti per permettere la valutazione delle prove di efficacia, mentre mancano importanti elementi che consentano di formulare delle raccomandazioni. Tra questi elementi vi era la richiesta da parte di 3 revisori di introdurre un capitolo di analisi economica dei due programmi vaccinali, ciò è stato fatto nella versione definitiva ed ha rappresentato il maggior impegno di aggiornamento del Dossier.

5.2 Il Giudizio sulle Prove di Efficacia

In questa sezione veniva chiesto di esplicitare il proprio giudizio sulle prove di efficacia raccolte, considerando separatamente la vaccinazione dei bambini e degli adulti di oltre 65 anni. Il giudizio naturalmente doveva basarsi sul materiale raccolto nei capitoli del dossier sottoposti all'attenzione del gruppo di esperti. Veniva richiesto di esprimere il giudizio su una scala qualitativa ordinale, composta di quattro risposte chiuse¹¹³. Delle quattro risposte due, con grado diverso di sicurezza, propendevano per un giudizio positivo, due, simmetricamente per un giudizio negativo.

- Vaccinazione nei bambini: per questo tipo di vaccinazione quattro revisori su cinque ritengono che l'efficacia sia dimostrata, mentre in un caso viene ritenuto che le prove siano esigue ma l'efficacia sia possibile. Fra i revisori favorevoli al programma universale di vaccinazione, uno ritiene opportuno specificare che il vaccino abbia efficacia dimostrata verso le IPD, possibile verso le polmoniti e improbabile verso le otiti.
- Vaccinazione negli adulti sopra i 65 anni: per questo target di popolazione tutti i revisori sono concordi nell'affermare che le prove siano esigue anche se sulla base del materiale raccolto tre esperti ritengono che l'efficacia sia possibile mentre due ritengono che l'efficacia sia improbabile.

¹¹³ La scala era la seguente: Efficacia dimostrata; Esiguità di prove, ma efficacia possibile; Esiguità di prove, ma efficacia improbabile; Inefficacia dimostrata.

5.3 Le raccomandazioni

A partire dall'analisi svolta sull'esistenza e il significato delle prove di efficacia raccolte, i revisori hanno espresso la propria opinione circa le raccomandazioni da suggerire ai decisori delle politiche sanitarie nel campo della sanità pubblica.

Il questionario, mantenendo la suddivisione per i due tipi di vaccinazione, chiedeva di scegliere, dopo aver deciso sulla presenza di elementi sufficienti ad esprimersi, tra alcuni possibili *statement* quello che più si adattava all'opinione del compilatore. Gli *statement* erano:

- Adozione del PSP fortemente raccomandata
- Adozione del PSP raccomandata
- Adozione del PSP del PSP sconsigliata
- Adozione del PSP del PSP sconsigliata

- Vaccinazione nei bambini: due revisori si esprimono per l'offerta universale della vaccinazione, un revisore pur ritenendo dimostrata l'efficacia del vaccino nella prevenzione delle patologie invasive, esprime cautela nell'introduzione di tale politica vaccinale data la bassa incidenza delle patologie invasive. Gli ultimi due revisori sottolineano la necessità di considerare attentamente e con occhio critico gli aspetti economici del programma vaccinale prima di prendere qualsiasi decisione, ma ritengono verosimile l'adozione del programma e auspicano che venga garantita l'equità dell'offerta vaccinale e un adeguato sistema di sorveglianza epidemiologica post vaccinale.

- La vaccinazione negli adulti sopra i 65 anni: per questo tipo di vaccinazione 4/5 revisori affermano che il dossier fornisca sufficienti elementi per esprimere una raccomandazione. Un solo revisore esprime l'opinione che venga estesa la vaccinazione a tutti gli ultrasessantacinquenni, tenendo conto della presenza di prove di efficacia e di un bilancio costo-efficacia a favore della strategia vaccinale rispetto ad altri tipi di strategie preventive. Inoltre la vaccinazione universale dell'adulto permette di proteggere anche i soggetti a rischio, difficilmente raggiungibili. Degli altri quattro revisori, due ritengono opportuno mantenere l'attuale estensione dell'offerta vaccinale ai soli soggetti a rischio, mentre un revisore suggerisce di abbandonare l'attività di offerta vaccinale presente sia perché il vaccino risulta avere efficacia solo verso gli adulti sani e immunocompetenti dove l'incidenza è minima, mentre scarsa o nulla efficacia verso gli anziani o i soggetti a rischio, sia perché sembrerebbe più

promettente investire nella vaccinazione dei bambini, intervento utile anche per la protezione degli anziani. Un revisore ritiene che non ci siano elementi sufficienti, quanto meno completamente convincenti, ad una introduzione estesa della vaccinazione.

Raccomandazioni sull' introduzione della vaccinazione universale antipneumococcica nei bambini fino a 2 anni di età:

“E' consigliata l'introduzione della vaccinazione universale antipneumococcica nei bambini fino a 2 anni di età poiché il vaccino sperimentato risulta efficace nella prevenzione delle IPD e delle polmoniti. L'adozione di un PSP in tal senso dovrà tuttavia tener conto di un'adeguata analisi costi-benefici soprattutto mettendo a confronto il guadagno relativo di salute tra questo ed altri PSP possibili. Nel caso si decida per l'adozione di un tale programma deve essere garantito un sistema di sorveglianza epidemiologica post vaccinale adeguato”.

Raccomandazioni sull' introduzione della vaccinazione universale antipneumococcica negli anziani sopra i 65 anni di età:

Considerando il disaccordo verificatosi sulla valutazione di efficacia di questo vaccino (3 revisori esprimono un giudizio di esiguità di prove ma efficacia possibile e 2 revisori viceversa di esiguità di prove ma efficacia improbabile), ed anche le indicazioni preliminari sulle raccomandazioni che hanno visto 4 esperti esprimersi per la non opportunità dell'introduzione ed 1 decisamente a favore, non è possibile arrivare a formulare una raccomandazione condivisa. Non rientra nella metodologia fino ad ora adottata nella costruzione dei nostri Dossier formulare raccomandazioni a “maggioranza”, dal momento che riteniamo il giudizio espresso da ognuno dei professionisti coinvolti nel panel ugualmente valido. In genere, cerchiamo di raggiungere una formulazione che possa essere condivisa da tutti i componenti del panel, ma in questo caso ci è parso impossibile raggiungere questo obiettivo data la radicale divergenza delle opinioni registrate.

Proponiamo quindi di riferire questa situazione in uno statement che potrebbe essere il seguente:

“Non è possibile formulare al momento un parere condiviso sull'opportunità di introdurre il PSP per la vaccinazione universale antipneumococcica negli anziani sopra i 65 anni”.

In questo modo viene lasciata maggiore discrezione a chi legga il Dossier circa iniziative da intraprendere sul tema in questione.

Tabella : Composizione del panel di valutatori che hanno contribuito al dossier

<u>Nome</u>	Appartenenza
Daniela Rivetti	Servizio di Igiene e Sanità Pubblica ASL 19 Via Conte Verde, 125 – 14100 ASTI
Alessandro Bussotti	Medico di Medicina Generale di Firenze
Luigi Gagliardi	U.O. Neonatologia e Pediatria Ospedale della Versilia Via Aurelia 335 – 55043 Lido di Camaiore (LU)
Stefania Salmaso	Direttore Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute ISS
Alberto E. Tozzi	U.O. Epidemiologia Ospedale Bambino Gesù, Piazza S. Onofrio, 4 - 00165 Roma

Tabella: Sintesi della valutazione espressa dal panel dei valutatori circa la qualità del Dossier raccolto

	1) LA QUALITA' DEL DOSSIER (parte prima)		
	SI	NO	Commenti
1.1 La metodologia di indagine è appropriata?	5/5		
1.2 Ciascun capitolo contiene informazioni sufficienti?			
Cap.1 Parte prima Analisi delle basi scientifiche del PSP e quadro epidemiologico	3/5	2/5	<ol style="list-style-type: none"> 1. Manca lo studio della circolazione dei sierotipi nelle diverse aree geografiche e l'epidemiologia delle infezioni nelle popolazioni a rischio. Dovrebbe essere espresso un giudizio sulla sufficienza dei dati epidemiologici e dei gap da colmare. Sarebbero utili tabelle riassuntive per rendere più immediata la lettura dei risultati. 2. Manca la descrizione di sovrapposizione fra ceppi circolanti e ceppi vaccinali 3. Andrebbe ampliata la parte del substrato biologico, compresa la discussione delle differenze tra i due principali tipi di vaccino
Cap.1 parte seconda La revisione sistematica di letteratura scientifica	5/5		<ol style="list-style-type: none"> 1. La ricerca potrebbe essere estesa ad altre banche dati (EMBASE) 2. Sarebbe utile chiarire in che misura le revisioni sistematiche citate ed analizzate valutino gli stessi articoli o siano mutuamente esclusive
Cap.2 L'indagine sulle pratiche di lavoro nei principali ambiti europei ed internazionali	5/5		
Cap.3 Bilancio dei risultati del PSP	3/5	2/5	<ol style="list-style-type: none"> 1. Manca una sintesi dei risultati della vaccinazione sulle IPD da tutti i sierotipi, mentre i risultati delle IPD da sierotipi vaccinali risultano di più facile lettura. Per le polmoniti ed otiti i risultati sono difficilmente interpretabili per sovrapposizione di numeri senza denominatori o comparatori. 2. Poco trattato il fenomeno della "herd immunity".
Cap.4 Raccolta di opinioni da parte di stakeholder	4/5	1/5	<ol style="list-style-type: none"> 1. E' carente la parte riguardante le opinioni degli amministratori pubblici delle ASL o delle case farmaceutiche. 2. Mancano le opinioni di società scientifiche 3. Manca la parte di analisi di sanità pubblica comprendente uno studio di fattibilità o l'analisi costo-beneficio

		1) LA QUALITA' DEL DOSSIER (parte seconda)		
		SI	NO	Commenti
1.3 Ci sono "gap importanti nelle prove raccolte?"	2/5	3/5		<ol style="list-style-type: none"> 1. I gap maggiori riguardano il monitoraggio dell'epidemiologia delle infezioni invasive da pneumococco in Italia e la circolazione dei sierotipi. Dovrebbero essere promossi studi che adottino diverse definizioni di caso e diverse tecniche diagnostiche. Alcune criticità sulle fonti dei dati: sistema di sorveglianza ISS (include anche le sepsi) e dati di ospedalizzazione (si tiene conto solo della diagnosi principale ma sarebbe utile interrogare il database completo). Sull'efficacia dei vaccini si potrebbe semplificare la revisione limitando i risultati al solo vaccino disponibile in Italia. Non chiaro il metodo con cui vengono trattate le revisioni sistematiche che comprendono parzialmente gli stessi studi. 2. Presenza di publication bias: quando la prima metanalisi dimostra l'efficacia della vaccinazione la ricerca si è fermata. 3. Assenza di valutazioni di contesto e quindi un'analisi delle priorità.
1.4 Per quanto riguarda la vaccinazione nei bambini e negli adulti il dossier è da considerarsi sufficientemente completo, in grado di fornire gli elementi necessari per valutare le prove di efficacia e formulare le relative raccomandazioni?	4/5	1/5		<ol style="list-style-type: none"> 1. Mancano alcuni elementi che consentano di passare dalle prove alle raccomandazioni

Tabella: Sintesi dei giudizi circa le prove di efficacia relative ai cinque aspetti della sorveglianza sanitaria presi in considerazione

	2) LE PROVE			
	Efficacia dimostrata	Esiguità di prove ma efficacia possibile	Esiguità di prove ma efficacia improbabile	Inefficacia dimostrata
Vaccino nei bambini	4/5	1/5		
Vaccino negli anziani > 65 anni		3/5	2/5	

Ringraziamenti

Per la realizzazione di questo Dossier si ringrazia la Dott.ssa Eva Buiatti, responsabile dell'Osservatorio di Epidemiologia dell'ARS Toscana per la sua costante attenzione e il continuo stimolo al lavoro condotto; la Sig.ra Silvia Fallani, la Sig.ra Rita Maffei, la Sig.ra Vania Sabatini del Centro di Documentazione dell'ARS Toscana per il prezioso aiuto nel contatto con gli autori che, in molti casi, hanno fornito il materiale bibliografico richiesto senza oneri, ampliando talvolta a ulteriore letteratura l'invio.

La Dott.ssa Angela Bechini e la Dott.ssa Sara Boccacini del Dipartimento di Sanità Pubblica di Firenze per il numeroso materiale bibliografico fornito.

Un particolare ringraziamento al Prof. Paolo Bonanni del Dipartimento di Sanità Pubblica di Firenze ed al Prof. Giorgio Bartolozzi di Firenze per il prezioso materiale fornito.

Bibliografia

Capitolo 1

- **Parte prima: analisi delle basi scientifiche del PSP contestualizzate all'epoca di introduzione del programma**

Bibliografia cartacea

- Bedford H et al "Meningitis in infancy in England and Wales: follow up at age 5 years" BMJ Volume 323 8 Settembre 2001
- Beutels P, Thiry N, Van Damme P Convincing or confusing? Economic evaluations of childhood pneumococcal conjugate vaccination--a review (2002-2006). *Vaccine*. 2007 Feb 9;25(8):1355-67.
- Castiglia P et al "Epidemiology of invasive pneumococcal infections in Sardinian children" Abstract ISPPD-4 (4th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases), Helsinki, Finland, May 9-13, 2004
- 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
- D'Ancona F et al "Incidence of vaccine preventable pneumococcal invasive infections and blood culture practices in Italy" *Vaccine* 23 (2005) 2494-2500
- Esposito S et al "Theoretic coverage of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in the prevention of community-acquired pneumonia in children in Italy" *Vaccine* 21 (2003) 2704-07
- Esposito S et al "Characteristics of Streptococcus pneumoniae and Atypical Bacterial Infections in Children 2-5 years of age with Community-Acquired Pneumonia" *CID* 2002;35 1 Dicembre
- Farrell DJ, Jenkins SG, Reinert RR. Global distribution of Streptococcus pneumoniae serotypes isolated from paediatric patients during 1999-2000 and the in vitro efficacy of telithromycin and comparators. *J Med Microbiol*. 2004 Nov;53(Pt 11):1109-17.
- Faustini A et al "Estimating incidence of bacterial meningitis with capture-recapture method, Lazio region, Italy" *European Journal of Epidemiology* 16:843-848,2000.
- Flanders S "Pneumococcal vaccination prior to hospital discharge" Cap 36 Evidence Report/Technology Assessment, No. 43, "Making Health Care Safer, A Critical Analysis of Patient Safety Practices"
- 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 Jan;30(1):100-21.

- Marchese A, Montanari M, Nicoletti G, Speciale AM, Varaldo PE, Schito AM Sierotipi di *S.pneumoniae* circolanti in Italia nel 2000: risultati dello Studio Epidemiologico per il monitoraggio dello Pneumococco Resistente (SEMPRE). Giornale Italiano di Microbiologia Medica Odontoiatrica e Clinica. Vol. VI, N° 3, 2002. 139-151.
- Ispahani P et al "Twenty year surveillance of invasive pneumococcal disease in Nottingham: serogroups responsible and implications for immunisation" Arch Dis Chil 2004;89:757-762
- Kazanjian P "Changing interest among physicians toward pneumococcal vaccination throughout the twentieth century" Journal of the history of medicine and allied sciences, Volume 59, Number 4
- Marchetti M, Colombo GL Cost-effectiveness of universal pneumococcal vaccination for infants in Italy. Vaccine. 2005 Aug 31;23(37):4565-76.
- 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 Jan 5;25(3):458-65.
- MMWR "Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease – United States, 1998-2003" September 16, 2005/Vol. 54/N° 36
- Pompa MG "Modalità di sorveglianza delle malattie invasive" Ann Ig 2002 (Suppl. 7); 14:17-20
- Pompa MG et al " Meningiti da Str. Pneumoniae in Italia-1994-98" Ann Ig 1999; 11:261-3
- Romano G et al "Invasive pneumococcal diseases in age group 0-36 months: results from a perspective surveillance program in Northern-eastern Italy". A Abstract ISPPD-4 (4th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases), Helsinki, Finland, May 9-13, 2004
- Saham S et al "Trends in invasive pneumococcal disease-associated hospitalisations" CID 2006:42 (1 January)
- Salmaso S "Epidemiologia delle infezioni invasive da pneumococco in Italia: dati attuali". Abstract del 40° Congresso Nazionale Società Nazionale Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (S.It.I)
- Tarallo L et al "active surveillance of S. Pneumoniae bacteriemias in Italian children". Abstracts of the 22° annual meeting of the European society for pediatric infectious disease (ESPID). Tampere (Finland), 26-28 May 2004, n.81.
- Tarallo L, Tancredi F, Schito G, Marchese A, Bella A; Italian Pneumonet Group (Societa Italiana Pediatria and Associazione Italiana Studio Antimicrobici e Resistenze). Active surveillance of Streptococcus pneumoniae bacteremia in Italian children. Vaccine. 2006 Nov 17;24(47-48):6938-43.
- Thiry N, Beutels P, Van Damme P Economic evaluations of pneumococcal vaccination strategies in adults. A summary of the results. Acta Clin Belg. 2005 Nov-Dec;60(6):338-44.
- Simposio "Le dimensioni socio-sanitarie delle malattie invasive da pneumococco nella popolazione infantile", Cernobbio 10 settembre 2002: 5-10.

- Circolare 400.2/15/3290 del 27 Luglio 1994. Sorveglianza delle meningiti batteriche. Ministero della Salute
- XX Congresso Nazionale di antibioticoteraapia in età pediatrica, svoltosi a Milano, 23 Novembre 2001

Bibliografia elettronica

- http://www.asl20.piemonte.it/SEPI/prelv/protocollo_pnc.PDF Protocollo per la sorveglianza delle malattie invasive da Streptococcus Pneumoniae in Piemonte e Puglia
- <http://www.simi.iss.it/sintesi1.htm>
- http://www.epicentro.iss.it/morti_ita.idc
- <http://www.congrex.fi/isppd-4/images/abstracts.pdf>
- <http://www.ministerosalute.it/programmazione/sdo/sdo.jsp>
- http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss059/link/doss59.pdf
- <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/band72/b72-4.html>

- **Parte seconda: la revisione sistematica della letteratura scientifica**

Bibliografia cartacea

- Ansaldo F et al "Effectiveness of a 23-valent polysaccharide vaccine in preventing pneumonia and non-invasive pneumococcal infection in elderly people: a large-scale retrospective cohort study" The Journal of International Medical Research 2005; 33: 490-500
- Arto et al "The Seven-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Reduces Tympanostomy Tube Placement in Children" Pediatr Infect Dis J 23(8) 2004
- Assendelft WJJ et al "Pneumococcal vaccination for the elderly in Netherlands? Assessment of the quality and content of available comparative studies" Neth J Med. 2004 Feb;62(2):36-44
- Barberà JP et al "Pneumococcal vaccine effectiveness in the elderly. Systematic review and meta-analysis" Aten Primaria. 2002 Sep 30;30(5):269-81
- Beutels P, Thiry N, Van Damme P Convincing or confusing? Economic evaluations of childhood pneumococcal conjugate vaccination--a review (2002-2006). Vaccine. 2007 Feb 9;25(8):1355-67.
- Bernatoniene J et Finn A "Advances in Pneumococcal Vaccines" Drugs 2005;65(2):229-55
- Black S Assessing cost and cost effectiveness of pneumococcal disease and vaccination. MConsultant 2003; 3(6): 28-34.
- Brouwer CN et al "Effect of pneumococcal vaccination on quality of life in children with recurrent acute otitis media: a randomized, controlled trial" Pediatrics Feb 2005 Vol 115 n.2 pag 273-9

- Canada Communicable Disease Report "Incidence of invasive pneumococcal disease after introduction of the Universal Infant Immunization Program, British Columbia (2002-2005)" 15 July 2006- Vol 32- No 14
- Cai L, Uchiyama H, Yanagisawa S, Kamae I. Cost-effectiveness analysis of influenza and pneumococcal vaccinations among elderly people in Japan. *Kobe J Med Sci.* 2006;52(3-4):97-109.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) "Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease -United States, 1998-2003" September 16, 2005/Vol. 54/No 36
- Conaty S et al "The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccines in adults: a systematic review of observational studies and comparison with results from randomised controlled trials" *Vaccine* 22 (2004) 3214-24
- Cornu C et al "Efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccine in immunocompetent adults: a meta-analysis of randomized trials" *Vaccine.* 2001 Sep 14;19(32):4780-90
- Christenson B et al "Additive preventive effect of influenza and pneumococcal vaccines in elderly persons" *Eur Resp J* 2004; 23: 363-368
- Dear K et al " Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults (Review)" *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD000422
- Dominguez A et al "Effectiveness of pneumococcal vaccination for elderly people in Catalonia, Spain: a case-control study" *CID* 2005;40 (1 May) 1250-1257
- Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddard GL, Torrance GW. *Metodi per la valutazione economica dei programmi sanitari.* 2000 Seconda edizione. Il pensiero scientifico editore.
- Fedson DS et al "Precise answers to the wrong question: prospective clinical trials and meta-analyses of pneumococcal vaccine in elderly and high-risk adults" *Vaccine* 22 (2004) 927-46
- Fine MJ et al "Efficacy of pneumococcal vaccination in adults (a meta-analysis of randomised controlled trials)" *Arch Intern Med.* 1994 Dec 12-26;154(23):2666-77
- Flanders S "Pneumococcal vaccination prior to hospital discharge" Cap 36 Evidence Report/Technology Assessment, No. 43, "Making Health Care Safer, A Critical Analysis of Patient Safety Practices"
- Lucero MG et al "Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and pneumonia with consolidation on x-ray in children under two years of age (Review)" *Cochrane Database Syst Rev.* 2004 Oct 18; (4):CD004977
- Heerbeek N et al "Effect of combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination on recurrent otitis media with effusion" *Pediatrics* March 2006, Vol 117 n.3 pag 603-8
- Hutchison BG et al "Clinical effectiveness of pneumococcal vaccine" *Canadian Family Physician* 1999; 45: 2381-2393

- Lexau CA et al "Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine" JAMA, October 26, 2005-Vol 294, No 16
- Loeb M et al "Pneumococcal immunization in older adults: implications for the long-term-care setting" Infect Control Hosp Epidemiol. 2004 Nov;25(11):985-94
- Mackenzie A et al "Current issues regarding the use of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines in Australian children" Journal of Pediatrics and Child Health Vol 41 Issue 4 page 201-218 Aprile 2005
- Madhi SA et al "A role for Streptococcus pneumoniae in virus-associated pneumonia" Nature Medicine Vol. 10 n.8 August 2004 pag 811-3
- Mc Bean AM et al "Declining invasive pneumococcal disease in the U.S. elderly" Vaccine 23 (2005) 5641-45
- Melegaro A et al "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
- 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 Jan 5;25(3):458-65.
- Moher D et al "Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement" The Lancet Vol 34 November 27, 1999
- Moore et al "Are the pneumococcal polysaccharide vaccines effective? Meta-analysis of the prospective trials" BMC Family Practice 2000, 1:1. Epub 2000 Oct 4
- Selman S et al "Pneumococcal Coniugate Vaccine for Young Children" Managed Care 2000 Sep; 9(9):49-52,54,56-7 passim.
- Oosterhuis- Kafeja F, Beutels P, Van Damme P. Immunogenicity, efficacy, safety and effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines (1998-2006). Vaccine. 2007 Mar 8;25(12):2194-212.
- Shafinoori S et al "Impact of pneumococcal conjugate vaccine and the severity of winter influenza-like illnesses on invasive pneumococcal infections in children and adults" The Pediatric Infectious Disease Journal Vol 24 No 1, January 2005 pag 10-6
- Singleton RJ, Butler JC, Bulkow LR, Hurlburt D, O'Brien KL, Doan W, Parkinson AJ, Hennessy TW . Invasive pneumococcal disease epidemiology and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in Alaska native adults. Vaccine. 2007 Mar 8;25(12):2288-95.
- Straetemans M et al "Review of randomised controlled trials on pneumococcal vaccination for prevention of otitis media" Pediatr Infect Dis J 2003; 22:515-24
- Straetemans M et al "Pneumococcal vaccines for preventing otitis media (Review)" Cochrane Database Syst Rev. 2004;(1):CD001480

- Strutton DR, Stang PE. Prophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV), varicella, and pneumococcal infections: Economic-based decision-making. *J Pediatr.* 2003 Nov;143(5 Suppl):S157-62.
- Thiry N, Beutels P, Van Damme P Economic evaluations of pneumococcal vaccination strategies in adults. A summary of the results. *Acta Clin Belg.* 2005 Nov-Dec;60(6):338-44.
- Vila Corcoles A et al "EVAN-65 project: evaluation of the effectiveness of pneumococcus vaccination in the elderly population over 65"; *Aten Primaria.* 2004 Feb 28;33(3):149-53
- Vila Corcoles A et al "Protective effect of pneumococcal vaccine against death by pneumonia in elderly subjects" *Eur Respir J* 2005; 26: 1086-91
- Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Hospital I, Ansa X, Vilanova A, Rodriguez T, Llor C; EVAN Study Group. Protective effects of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the elderly population: the EVAN-65 study. *Clin Infect Dis.* 2006 Oct 1;43(7):860-8.
- Watson L et al "Pneumococcal polysaccharide vaccine: a systematic review of clinical effectiveness in adults" *Vaccine.* 2002 May 22;20(17-18):2166-73
- Wisloff T, Abrahamsen TG, Bergsaker MA, Lovoll O, Moller P, Pedersen MK, Kristiansen IS. Cost effectiveness of adding 7-valent pneumococcal conjugate (PCV-7) vaccine to the Norwegian childhood vaccination program. *Vaccine.* 2006 Jul 17;24(29-30):5690-9.

Bibliografia elettronica

- <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/band72/b72-4.html>

Capitolo 2: indagine sulle pratiche di lavoro nei principali ambiti geografici europei ed internazionali

Bibliografia cartacea

- Pebody RG et al "Pneumococcal vaccination policy in Europe" *Eurosurveillance* Vol. 10 Issues 7-9 Jul-Sept 2005
- Pedersen MK et al "Systemic pneumococcal disease in Norway 1995-2001: capsular serotypes and antimicrobial resistance". *Epidemiol Infect* 2004; 132: 167-75
- Bergsaker MAR et al "Anbefalinger for bruk av konjugert pneumokokkvaksine i Norge [Guidelines for the use of pneumococcal conjugate vaccine in Norway]. Rapport 2005:1. Oslo: Nasjonalt folkehelseinstitutt, 2005" (<http://www.fhi.no/dav/2C6350BA21.pdf>)
- Whitney CG et al "Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine" *New Engl J Med.* 2003; 348; 1737-46.

- Lexau CA et al Active Bacterial Core Surveillance Team “Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine” *JAMA* 2005; 294:2043-51

Bibliografia elettronica

http://www.ministerosalute.it/imgs/C_17_normativa_526_ulterioriallegati_ulterioreallegato_0_alleg.pdf

<http://www.sanita.it/malinf/normativ/doc/Pneumo2001>

<http://www.fimp.org/filewhite/Decreto%20Sicilia%20vaccinazione%20antipneumococcica.mht>

<http://www.fimp.org/filewhite/DELIBERA%20VACCINI%20Reg%20Basilicata.pdf>

http://www.fimp.org/filewhite/Regione%20Liguria_dgr563.pdf

<http://www.fimp.org/filewhite/VACCINAZIOI%20REGIONE%20MOLISE.pdf>

<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr4909.pdf>

<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccddr-rmtc/02vol28/28sup/acs2.html>

Capitolo 3 Bilancio dei risultati del Programma di Sanità Pubblica

Bibliografia cartacea

- Canada Communicable Disease Report “Incidence of invasive pneumococcal disease after introduction of the Universal Infant Immunization Program, British Columbia (2002-2005)” 15 July 2006- Vol 32- No 14
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) “Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease -United States, 1998-2003” September 16, 2005/Vol. 54/No 36
- Lexau CA et al Active Bacterial Core Surveillance Team “Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine” *JAMA* 2005; 294:2043-51
- Marchetti M, Colombo GL Cost-effectiveness of universal pneumococcal vaccination for infants in Italy. *Vaccine*. 2005 Aug 31;23(37):4565-76.
- Mc Bean AM et al “Declining invasive pneumococcal disease in the U.S. elderly” *Vaccine* 23 (2005) 5641-45
- MMWR “Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease – United States, 1998-2003” September 16, 2005/Vol. 54/N° 36
- Health Protection Agency, Centre for Infections (Cfi) by U Gungabissoon, E Miller, Immunisation Department, M Slack, R George, Respiratory and Systemic Infection Laboratory, N Andrews,

Statistics Unit "Impact of universal pneumococcal immunisation programme for 80+ year olds in England and Wales using the 23-valent plain pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV): January 2005"

- 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 Jan 5;25(3):458-65.
- Shafinoori S et al "Impact of pneumococcal conjugate vaccine and the severity of winter influenza-like illnesses on invasive pneumococcal infections in children and adults" *The Pediatric Infectious Disease Journal* Vol 24 No 1, January 2005 pag 10-6
- SIAP-Comitato vaccinazioni. Somministrazione simultanea di più vaccini nella stessa seduta. Revisione di letteratura. *Rivista di immunologia e allergologia pediatrica*. Agosto 2005, anno XIX. Supplemento al numero 4.

Capitolo 4 Stakeholder analysis

Bibliografia cartacea

- Azzari C, Bartolozzi G, Esposito S, Fara GM, Lo Giudice M, Tozzi AE, Colla L, Moncada M. Conoscenza, attitudine e pratica delle famiglie in tema di vaccinazioni. *Rivista di immunologia e allergologia pediatrica*. 2005 Agosto; 5: 20-24.
- Chantler T, Newton S, Lees A, Diggle L, Mayon-White R, Pollard AJ, Fitzpatrick R. Parental views on the introduction of an infant pneumococcal vaccine. *Community Pract*. 2006 Jul;79(7):213-6.
- Findlay PF, Gibbons YM, Primrose WR, Ellis G, Downie G. Influenza and pneumococcal vaccination: patient perceptions. *Postgrad Med J*. 2000 Apr;76(894):215-7.
<http://pmj.bmj.com/cgi/reprint/76/894/215>
- EVM. Survey regarding the perception of vaccines and vaccinations. International Summary Report 2004, 26 April. http://www.evm-vaccines.org/pdfs/survey_perceptions.pdf
- Gellin BG, Maibach EW, Marcuse EK. Do parents understand immunizations? A national telephone survey. *Pediatrics*. 2000 Nov;106(5):1097-102.
<http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/106/5/1097>
- 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 Dec 10-24;161(22):2702-8.
- Noe CA, Markson LJ. Pneumococcal vaccination: perceptions of primary care physicians. *Prev Med*. 1998 Nov-Dec;27(6):767-72.

- MOIGE Ricerca sulla prevenzione delle meningiti in Europa. New York, Settembre 2006.
http://www.genitori.it/cgi-bin/download/RICERCA_PREVENZIONE_MENINGITE_EUROPA.doc
- 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 May;117(3):202-7.
- 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 Jan-Feb;2(1):41-8. <http://www.annfammed.org/cgi/reprint/2/1/41>
- Schaffer SJ, Szilagyi PG, Shone LP, Ambrose SJ, Dunn MK, Barth RD, Edwards K, Weinberg GA, Balter S, Schwartz B. Physician perspectives regarding pneumococcal conjugate vaccine. Pediatrics. 2002 Dec;110(6):e68.

Bibliografia elettronica

<http://www.clicmedicina.it/pagine%20n%2010/meningite.htm>

<http://www.kwsalute.kataweb.it/Notizia/0,1044,2398,00.html>

<http://www.sitinazionale.com/cont/2560arc/0602/0600/>

<http://www.epicentro.iss.it/discussioni/meningiti/Demicheli.asp>

<http://www.epicentro.iss.it/discussioni/meningiti/gangemi.asp>

http://www.anpas.org/Documenti/News_dalle_PA/Linea65/linea65.pdf

In appendice, verranno riassunte mediante tabelle sia le revisioni sistematiche che gli studi primari che costituiscono l'aggiornamento delle revisioni.

Per chiarezza verranno sempre mantenuti distinti gli studi (revisioni sistematiche o studi primari) che hanno come target i bambini rispetto a quelli che hanno come target gli adulti.

In particolare le tabelle saranno così articolate:

Bambini

- Tabelle descrittive delle 2 revisioni sistematiche reperite (appendice A)
- Tabelle descrittive dei 4 studi primari (RCT) reperiti, costituenti l'aggiornamento delle revisioni sistematiche (appendice B)

Adulti

- Quadro sinottico delle 9 metanalisi reperite (facenti parte delle 11 revisioni sistematiche). Risulterà costituito da 14 tabelle, ognuna relativa ad un diverso outcome preso in considerazione nelle metanalisi (appendice C)
- Quadro sinottico dei 9 studi primari (osservazionali) reperiti, costituenti l'aggiornamento delle revisioni sistematiche (appendice D)

- Tabelle descrittive delle 11 revisioni sistematiche reperite (appendice E)
- Tabelle descrittive dei 9 studi primari (osservazionali) reperiti, costituenti l'aggiornamento delle revisioni sistematiche (appendice F)

Appendice A - Tabelle descrittive delle 2 revisioni sistematiche sui bambini reperate

Revisione	Tipo	Nazione	Database Bibliografico e periodo	N° studi considerati	Criteri di inclusione	Outcome	Efficacia
Lucero 2004	Sistematica (metanalisi) Cochrane	Filippine	Cochrane Central Registry of CT, MEDLINE , EMBASE, consultazione della bibliografia di tutti gli studi individuati, contattati gli autori di alcuni studi inclusi e identificazione di ulteriori pubblicazioni o studi non pubblicati contattando alcune case farmaceutiche Periodo: 1990-2004	N° studi considerati: 6	<p>Tipo di studio: RCT inclusi trials randomizzati a cluster</p> <p>Tipo di partecipanti: bambini sani che hanno ricevuto le tre dosi di vaccino entro i 12 mesi</p> <p>Tipo di intervento: PCV (ogni valenza) confrontato con placebo o con altri vaccini</p> <p>Tipo di outcome misurato: IPD da tutti i sierotipi, IPD da sierotipi vaccinali, IPD da sierotipi non vaccinali ma che cross-reagiscono con i sierotipi vaccinali Polmonite confermata radiologicamente Polmonite senza una specifica eziologia con o senza conferma radiologica</p>	<p>IPD da tutti i sierotipi</p> <p>IPD da sierotipi compresi nel vaccino</p> <p>Polmonite confermata radiologicamente</p>	<p>RR: 0,34 (IC 95% 0,21/0,54; p<0,00001). Non vi era eterogeneità statistica (p=0,09, I² 51%).</p> <p>RR: 0,12 (IC 95% 0,40/2,43; p<0,00001). Non vi era eterogeneità statistica (p=0,771, I² 0%).</p> <p>RR: 0,78 (IC 95% 0,69/0,89). Non vi era eterogeneità statistica (p=0,80, I² 0%).</p>

Revisione	Tipo	Nazione	Database Bibliografico e periodo	N studi	Criteri di inclusione	Outcome	Efficacia
Straetemans M (2004)	Sistematica (metanalisi) Cochrane	Olanda	Cochrane Central Registry of CT, MEDLINE, EMBASE, consultazione della bibliografia di tutti gli studi individuati, contattati con gli autori di alcuni studi inclusi e identificazione di ulteriori pubblicazioni o studi non pubblicati contattando alcune case farmaceutiche Periodo: 1990-2004	N° studi considerati: 12 di cui 8 trial su PPV e 4 su PCV	Tipo di studio: RCT che fanno uso di PPV o PCV Tipo di partecipanti: bambini di età inferiore ai 12 mesi Tipo di intervento: PPV multivalente o PCV Tipo di outcome misurato: numero totale di episodi di OMA durante il follow-up, percentuale di bambini con almeno un episodio di OMA durante il follow-up, risultati delle colture batteriche di episodi di OMA	<u>OMA da tutti i sierotipi (con PPV) in:</u> -tutti i bambini -bambini < 24 mesi -bambini >24 mesi -bambini sani -bambini sani < 24 mesi -bambini sani > 24 mesi -bambini con pregressi episodi di OMA -bambini con pregressi episodi di OMA < 24 mesi -bambini con pregressi episodi di OMA > 24 mesi <u>OMA da tutti i sierotipi (con PCV) in:</u> -tutti i bambini <u>OMA da sierotipi compresi nel vaccino PPV</u> <u>OMA da sierotipi non compresi nel vaccino PPV</u> <u>OMA da sierotipi compresi nel vaccino PCV</u> <u>OMA da sierotipi non compresi nel vaccino PCV</u>	RR: 0,898 (IC 95% 0,808/0,998) RR: 0,934 (IC 95% 0,833/1,048) RR: 0,779 (IC 95% 0,625/0,970) RR: 0,918 (IC 95% 0,854/0,988) RR: 0,940 (IC 95% 0,868/1,018) RR: 0,812 (IC 95% 0,676/0,976) RR: 0,810 (IC 95% 0,723/0,907) RR: 0,849 (IC 95% 0,737/0,979) RR: 0,744 (IC 95% 0,615/0,900) RR: 0,921 (IC 95% 0,894/0,950) RR: 0,919 (IC 95% 0,643/1,332) RR: 0,908 (IC 95% 0,622/1,323) RR: 0,430 (IC 95% 0,344/0,537) RR: 1,260 (IC 95% 0,977/1,626)

Appendice B - Tabelle descrittive dei 4 studi primari (RCT) sui bambini reperiti, costituenti l'aggiornamento delle revisioni sistematiche

Autore	Disegno dello studio	Nazione	Caratteristiche dello studio	Outcome	Commenti
Arto (2004)	RCT	Finlandia	<p><u>Popolazione:</u> 2497 bambini di 2-24 mesi dei quali 756 partecipano ad un successivo follow-up a 4-5 anni</p> <p><u>Istituzione promotrice:</u> Department of Vaccines, National Public Health Institute, Helsinki, Finland</p> <p><u>Descrizione:</u> 2497 bambini provenienti dal Finnish Otitis Media Vaccine Trial (FinOM), 831 vengono randomizzati nel gruppo di trattamento (7-PCV) e lo stesso numero nel gruppo di controllo (vaccino per HBV); entrambi vengono seguiti dai 2 ai 24 mesi. Successivamente 756 bambini partecipano ad un secondo follow-up all'età di 4-5 anni: di questi 403 avevano ricevuto 7-PCV e 353 no.</p> <p>Attraverso le Schede di Dimissione Ospedaliera vengono anche seguiti bambini a rischio per timpanostomia che hanno partecipato al FinOM ma non al secondo follow-up. Nel complesso tutti i bambini a rischio per timpanostomia (partecipanti o meno al secondo follow-up) risultano 1490.</p>	<p>Il vaccino risulta efficace nel ridurre:</p> <ul style="list-style-type: none"> • il <i>numero di Otiti Medie Acute ricorrenti</i> (almeno 3 episodi di OMA l'anno) nei bambini di oltre 24 mesi (efficacia del 18%) • il <i>numero di timpanostomie</i> nei bambini di età compresa tra 24 mesi e 4-5 anni partecipanti al secondo follow-up (efficacia del 39%). Considerando tutti i bambini a rischio di timpanostomie l'efficacia del vaccino sale al 44% o al 63% per i bambini con otite media cronica con secrezioni. <p>Non vi è invece dimostrazione di efficacia se si considera l'outcome riduzione di diagnosi di OMA.</p>	Lo studio indica che per considerare l'impatto complessivo della vaccinazione con 7-PCV, non va valutata solo la riduzione di episodi di OMA, ma anche altri outcome, come la riduzione del numero di timpanostomie.

Autore	Disegno dello studio	Nazione	Caratteristiche dello studio	Outcome	Commenti
Brouwer (2005)	RCT	Olanda	<p><u>Popolazione:</u> bambini di età compresa tra 1 e 7 anni con episodi ricorrenti di OMA (almeno 2 episodi di OMA diagnosticati dal medico nell'anno precedente). Venivano esclusi bambini con immunodeficienze.</p> <p><u>Istituzione promotrice:</u></p> <p><u>Descrizione:</u> dei 383 bambini partecipanti al trial, 190 erano assegnati al gruppo di trattamento (vaccinazione con 7-PCV e dopo 6 mesi con 23-PPV) e 193 al gruppo di controllo (altri tipi di vaccinazione). Medici, genitori e bambini erano all'oscuro del trattamento ricevuto.</p> <p>Al momento dell'arruolamento e durante due follow-up ai genitori venivano somministrati alcuni questionari.</p>	<p>I questionari servivano a valutare misure di outcome <u>primari:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • general FHS: general functional health status • disease specific questionnaire (OM-6) <p>e <u>secondari:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • family functioning questionnaire (FFQ) • global health related quality of life (HRQoL) sia dei bambini che dei genitori <p>I risultati dei questionari dopo 14 e 26 mesi dall'arruolamento non mostrano nessuna differenza statisticamente significativa fra il gruppo dei vaccinati e dei controlli.</p>	<p>E' il primo studio che vuole stimare l'effetto della vaccinazione sulla qualità di vita dei bambini; tutti gli altri hanno valutato l'impatto della vaccinazione rispetto ad outcome clinici.</p> <p>Lo studio indica che la vaccinazione antipneumococcica non influisce sulla qualità di vita dei bambini.</p>

Autore	Disegno dello studio	Nazione	Caratteristiche dello studio	Outcome	Commenti
Heerbeek (2006)	RCT	Olanda	<p><u>Popolazione:</u> 161 bambini da 2 a 8 anni con otite media con secrezioni per più di tre mesi la cui diagnosi è stata effettuata mediante timpanostomia o misura della pressione endoauricolare. Sono esclusi bambini con condizioni di rischio.</p> <p><u>Istituzione promotrice:</u> non specificata</p> <p><u>Descrizione:</u> dei 161 bambini, 80 erano assegnati in modo random al gruppo di trattamento e ricevevano la vaccinazione con 7-PCV mentre 81 facevano parte del gruppo di controllo. Successivamente ai bambini di entrambi i gruppi viene inserito in entrambe le orecchie un tubo per timpanostomia, viene eseguita una biopsia delle adenoidi e un prelievo ematico. Successivamente gli 80 bambini vaccinati con 7-PCV ricevono anche la vaccinazione con 23-PPV. Ai bambini di entrambi i gruppi vengono tolti i tubi per timpanostomia e dopo 6 mesi viene valutata la presenza di otite media secretoria.</p>	Nonostante l'aumento dei titoli anticorpali verso i sierotipi vaccinali nel gruppo dei bambini trattati, non si assiste in questi soggetti ad una riduzione statisticamente significativa del rischio di contrarre episodi di otite media ricorrente (RR: 0,91 IC 95% 0,60/1,38).	<p>Gli autori imputano diverse cause alla mancata efficacia del vaccino verso l'outcome "riduzione di episodi di otite media secretoria":</p> <ul style="list-style-type: none"> • fenomeno del serotype replacement • riduzione di prevalenza dello pneumococco e aumento di prevalenza di altri microorganismi causa di otite • sostanze non batteriche potrebbero causare continui processi infiammatori nella mucosa dell'orecchio medio

Autore	Disegno dello studio	Nazione	Caratteristiche dello studio	Outcome	Commenti
Madhi (2004)	RCT	USA	<p><u>Popolazione:</u> 39.836 bambini del Sud Africa (di cui 2.362 HIV positivi)</p> <p><u>Istituzione promotrice:</u> non specificata</p> <p><u>Descrizione:</u> dei bambini in studio, 18.245 riceverono 3 dosi di 7-PCV e 18.268 riceverono il placebo.</p>	<p>Vengono valutati diversi outcome:</p> <ul style="list-style-type: none"> • polmonite con consolidamento alveolare: fra i bambini HIV negativi la vaccinazione ha un'efficacia del 25% (IC 95% 4/40%; p=0,02) e del 17% (IC 95% 2/30%; p=0,03) in tutti i bambini • primo episodio di polmonite clinica da tutte le cause: l'efficacia è del 23% nei bambini HIV negativi (IC 95% 11/33%; p=0,0002), 20% (IC 95% 10/28%; p=0,00009) in tutti i bambini • polmoniti senza identificazione virale: l'efficacia è del 16% nei bambini HIV negativi (IC 95% 0/29%; p=0,05), 14% (IC 95% 2/24%; p=0,03) in tutti i bambini • polmonite associata ad identificazione virale: l'efficacia è del 33% nei bambini HIV negativi (IC 95% 15/48%; p=0,0008), 31% (IC 95% 15/43%; p=0,0004) in tutti i bambini. In particolare in tutti i bambini per il virus influenzale tipo A si aveva un'efficacia del 45% (IC 95% 14/64; p=0,01), per i virus parainfluenzali del 44% (IC 95% 8/46; p=0,02). 	<p>Questo studio fornisce nuovi spunti nella valutazione dell'efficacia vaccinale; secondo gli autori infatti, oltre ai vantaggi diretti della vaccinazione riconducibili ad una riduzione delle infezioni da <i>Streptococcus pneumoniae</i>, andrebbero considerati anche i vantaggi derivanti da una riduzione delle infezioni virali ad esso associate.</p>

Appendice C - Quadro sinottico delle 9 metanalisi sugli adulti reperite (risulta costituito da 14 tabelle ognuna relativa ad un diverso outcome)

Tabella n.1 : revisioni sistematiche che hanno come outcome “polmonite pneumococcica accertata”

Autore	Popolazione	Studi inclusi	Indicatori statistici	Limiti studio	Valutazione qualità (QUOROM)	Valutazione CRD	Finanziatori
Fine (1994)	Adulti (età media di 60-74 anni; 7 gruppi a basso rischio e 5 ad alto): - lavoratori sani - anziani con patologie respiratorie	9 RCT	RD generale: 4 (IC 95%: 0/7 non significativo) RD in soggetti a basso rischio:11 (IC 95%: 2/19; p<0.05) RD in soggetti ad alto rischio: 0 (IC 95%:-1/2 non significativo)	Non rilevati	Ottimo	Risponde ai criteri qualitativi; abstract del CRD presente	Agency for Health Care Project and Research; Robert Wood Johnson Foundation
Hutchinson (1999)	Adulti: - anziani - soggetti con patologie croniche - soggetti istituzionalizzati	11 RCT e 2 quasi-RCT	Significativa eterogeneità (p<0,0001) OR: 0,58 (IC 95%: 0,47/0,72)	Ricerca di letteratura	Buono	Risponde ai criteri qualitativi; abstract del CRD presente	Nessun riferimento
Moore (2000)	Adulti: - immunocompetenti - immunocompromessi - anziani	13 RCT	Nei soggetti immunocompetenti RR di 0,16 (IC 95%: 0,11/0,23) e NNT di 38 (33/45). Negli anziani o nei soggetti a rischio RR di 0,88 (CI 95%: 0,72/1,07)	Processo di estrazione dei dati. Assenza di valutazione dell'eterogeneità statistica, dell'analisi dei sottogruppi e della valutazione del bias di pubblicazione.	Sufficiente	Risponde ai criteri qualitativi; abstract del CRD presente	Nessun riferimento
Cornu (2001)	Adulti immunocompetenti con età maggiore di 18 anni: - soggetti con malattie mentali - soggetti con malattie polmonari - giovani lavoratori - anziani	11 RCT	RR di 0,29 (IC 95%0,20/0,42:); non vi è eterogeneità fra gli studi (p=0.74); nel sottogruppo ad alto rischio OR 0,58 (IC 95%:0,18/1,00)	Non si fa riferimento a quanti revisori partecipino alla valutazione	Buono	Risponde ai criteri qualitativi; abstract del CRD presente	Nessun riferimento
Watson (2002)	Adulti: - soggetti ad alto rischio - anziani - soggetti psichiatrici - pensionati - soggetti >50 anni con storia di polmonite - minatori	16 RCT	RR di 1,02 (IC 95%0,75/1,40:) nei soggetti anziani. Escludendo gli studi con Jadad score <3 si ha un RR di 0,81 (IC 95%:0,49/1,33). Se si considerano solo gli RCT i risultati sono simili.	Discussione (manca analisi dei bias)	Buono	Risponde ai criteri qualitativi; abstract del CRD presente	Nessun riferimento
Dear (2003)	Adulti immunocompetenti (>16 anni) non HIV positivi	15 RCT	OR: 0,28 (IC 95%:0,15/0,52) p<.0,0001. Test dell'eterogeneità p=0,41	Processo di estrazione dati	Buono	Risponde ai criteri qualitativi; abstract del CRD presente	St. Helens Multidisciplinary Audit Advisory Group UK
Melegaro (2004)	Adulti con più di 50 anni: - immunocompetenti - immunocompromessi	6 RCT e 3 trial clinici quasi-randomizz	Nella popolazione generale OR 0,84 IC 95%: (0,47/1,50); nei soggetti a rischio OR 1,20 (IC 95%:0,75/1,92)	Abstract Non viene chiarito se gli autori svolgono il processo in maniera completamente indipendente o in	Sufficiente	Potenzialmente risponde ai criteri qualitativi; abstract del CRD in	MRC e EU

Tabella n.2: revisioni sistematiche che hanno come outcome “polmonite pneumococcica accertata da sierotipi vaccinali”

Autore	Popolazione	Studi inclusi	Indicatori statistici	Limiti studio	Valutazione qualità (QUOROM)	Valutazione CRD	Finanziatori
Fine (1994)	Adulti (età media di 60-74 anni; 7 gruppi a basso rischio e 5 ad alto): - lavoratori sani - anziani con patologie respiratorie	9 RCT	RD ¹¹⁴ generale: 8 (IC 95%1/16;; p<0.05) RD in soggetti a basso rischio:15 (IC 95%-14/45: non significativo) RD in soggetti ad alto rischio:0 (IC 95%-2/2: non significativo)	Non rilevati	Ottimo	Risponde ai criteri qualitativi; abstract del CRD presente	Agency for Health Care Project and Research; Robert Wood Johnson Foundation
Hutchinson (1999)	Adulti: - anziani - soggetti con patologie croniche - soggetti istituzionalizzati	11 RCT e 2 quasi-RCT	Significativa eterogeneità (p<0,0001) OR: 0,25 (IC 95%: 0,20/0,33)	ricerca di letteratura	Buono	Potenzialmente risponde ai criteri qualitativi; abstract del CRD in process	Nessun riferimento
Barberà (2002)	Adulti con più di 65 anni	11 trials clinici e 9 studi osservazionali	Degli 8 RCT che valutano questo outcome, solo 1 riporta un effetto protettivo della vaccinazione. Risulta che il RR sia 0,86 (CI 95%: 0,24/2,99) con NNT di 1197	Non rilevati	Ottimo	Risponde ai criteri qualitativi; abstract del CRD presente	Agency for Health Care Project and Research; Robert Wood Johnson Foundation
Dear (2003)	Adulti immunocompetenti (>16 anni) non HIV positivi	15 RCT	OR: 0,18 (IC 95%0,05/0,58:) p=0,004. Test dell'eterogeneità p=0,5	Processo di estrazione dati	Buono	Risponde ai criteri qualitativi; abstract del CRD presente	St. Helens Multidisciplinary Audit Advisory Group UK

¹¹⁴ RD è definita come la probabilità di avere un outcome nel gruppo di controllo meno la probabilità di avere lo stesso outcome nel gruppo dei trattati (vaccinati). Il denominatore è il numero totale di soggetti dei due gruppi osservati per il periodo di follow-up specificato (espresso come/1000 soggetti). Usando questa definizione ,un RD positivo dovrebbe indicare un effetto positivo del vaccino.

Per esempio, un RD di 3/1000 significa che gli individui del gruppo dei vaccinati dovrebbero avere 3 volte meno episodi di un certo outcome rispetto al gruppo di controllo.

Tabella n.3: revisioni sistematiche che hanno come outcome “polmonite pneumococcica accertata da sierotipi non vaccinali”

Autore	Popolazione	Studi inclusi	Indicatori statistici	Limiti studio	Valutazione qualità (QUOROM)	Valutazione CRD	Finanziatori
Hutchinson (1999)	Adulti: - anziani - soggetti con patologie croniche - soggetti istituzionalizzati	11 RCT e 2 quasi-RCT	Significativa eterogeneità (p<0,0001) OR: 0,73 (0,56/0,33 IC 95%)	Ricerca di letteratura	Buono	Risponde ai criteri qualitativi; abstract del CRD presente	Nessun riferimento

Tabella n.4 : revisioni sistematiche che hanno come outcome “polmonite pneumococcica sospetta”

Autore	Popolazione	Studi inclusi	Indicatori statistici	Limiti studio	Valutazione qualità (QUOROM)	Valutazione CRD	Finanziatori
Fine (1994)	Adulti (età media di 60-74 anni; 7 gruppi a basso rischio e 5 ad alto): - lavoratori sani - anziani con patologie respiratorie	9 RCT	RD generale: 13 (-21/47 IC 95%; non significativo) RD in soggetti a basso rischio:41 (29/54 IC 95%; p<0.05) RD in soggetti ad alto rischio: -3 (-21/15 IC 95% non significativo)	Non rilevati	Ottimo	Risponde ai criteri qualitativi; abstract del CRD presente	Agency for Health Care Project and Research; Robert Wood Johnson Foundation
Cornu (2001)	Adulti immunocompetenti con età maggiore di 18 anni: - soggetti con malattie mentali - soggetti con malattie polmonari - giovani lavoratori - anziani	11 RCT	RR di 0,60 (0,37/0,96 IC 95%); vi è significativa eterogeneità fra gli studi (p<0,001); nel sottogruppo ad alto rischio OR 1,16 (0,74/1,80 IC 95%)	Non si fa riferimento a quanti revisori partecipino alla valutazione	Buono	Risponde ai criteri qualitativi; abstract del CRD presente	Nessun riferimento
Dear (2003)	Adulti immunocompetenti (>16 anni) non HIV positivi	15 RCT	OR: 0,52 (0,31/0,87 IC 95%) p=0,01. Test dell'eterogeneità p=0,0039	Processo di estrazione dati	Buono	Risponde ai criteri qualitativi; abstract del CRD presente	St. Helens Multidisciplinary Audit Advisory Group UK

Tabella n.5 : revisioni sistematiche che hanno come outcome “polmonite pneumococcica sospetta da sierotipi vaccinali”

Autore	Popolazione	Studi inclusi	Indicatori statistici	Limiti studio	Valutazione qualità (QUOROM)	Valutazione CRD	Finanziatori
Fine (1994)	Adulti (età media di 60-74 anni; 7 gruppi a basso rischio e 5 ad alto): - lavoratori sani - anziani con patologie respiratorie	9 RCT	RD generale: 16 (IC 95%: -3/35; non significativo) RD in soggetti a basso rischio:25 (IC 95%:15/35; p<0.05) RD in soggetti ad alto rischio: 1 (IC 95%: -5/7 non significativo)	Non rilevati	Ottimo	Risponde ai criteri qualitativi; abstract del CRD presente	Agency for Health Care Project and Research; Robert Wood Johnson Foundation
Dear (2003)	Adulti immunocompetenti (>16 anni) non HIV positivi	15 RCT	OR: 0,29 (IC 95%: 0,10/0,84) p=0,02. Test dell'eterogeneità p=0,005	Processo di estrazione dati	Buono	Risponde ai criteri qualitativi; abstract del CRD presente	St. Helens Multidisciplinary Audit Advisory Group UK

Tabella n.6 : revisioni sistematiche che hanno come outcome "polmonite da tutte le cause"

Autore	Popolazione	Studi inclusi	Indicatori statistici	Limiti studio	Valutazione qualità (QUOROM)	Valutazione e CRD	Finanziatori
Fine (1994)	Adulti (età media di 60-74 anni; 7 gruppi a basso rischio e 5 ad alto): - lavoratori sani - anziani con patologie respiratorie	9 RCT	RD generale: 6 (IC 95%: -1/13; non significativo) RD in soggetti a basso rischio: 6 (IC 95%: -2/14; non significativo) RD in soggetti ad alto rischio: 5 (IC 95%: -16/26 non significativo)	Non rilevati	Ottimo	Risponde ai criteri qualitativi; abstract del CRD presente	Agency for Health Care Project and Research; Robert Wood Johnson Foundation
Moore (2000)	Adulti: - immunocompetenti - immunocompromessi - anziani	13 RCT	Nei soggetti immunocompetenti RR di 0,56 (IC 95%: 0,47/0,66) e NNT di 29 (24/36). Negli anziani o nei soggetti a rischio RR di 1,08 (CI 95%: 0,92/1,27)	Processo di estrazione dei dati. Assenza di valutazione dell'eterogeneità statistica, dell'analisi dei sottogruppi e della valutazione del bias di pubblicazione.	Sufficiente	Risponde ai criteri qualitativi; abstract del CRD presente	Nessun riferimento
Cornu (2001)	Adulti immunocompetenti con età maggiore di 18 anni: - soggetti con malattie mentali - soggetti con malattie polmonari - giovani lavoratori - anziani	11 RCT	RR di 0,78 (IC 95%: 0,58/1,07); vi è significativa eterogeneità fra gli studi ($p < 0,01$); nel sottogruppo ad alto rischio OR 1,10 (IC 95%: 0,98/1,21)	Non si fa riferimento a quanti revisori partecipino alla valutazione	Buono	Risponde ai criteri qualitativi; abstract del CRD presente	Nessun riferimento
Watson (2002)	Adulti: - soggetti ad alto rischio - anziani - soggetti psichiatrici - pensionati - soggetti >50 anni con storia di polmonite - minatori	16 RCT	RR di 1,15 (0,95/1,40 IC 95%) nei soggetti anziani. Escludendo gli studi con Jadad score <3 si ha un RR di 1,14 (IC 95%: 0,83/1,57)	Discussione (manca analisi dei bias)	Buono	Risponde ai criteri qualitativi; abstract del CRD presente	Nessun riferimento
Dear (2003)	Adulti immunocompetenti (>16 anni) non HIV positivi	15 RCT	OR: 0,77 (IC 95%: 0,58/1,02) $p=0,06$. Test dell'eterogeneità $p < 0,0001$	Processo di estrazione dati	Buono	Risponde ai criteri qualitativi; abstract del CRD presente	St. Helens Multidisciplinary Audit Advisory Group UK
Conaty (2004)	Adulti: - anziani - soggetti con patologie croniche - soggetti ospedalizzati - soggetti HIV positivi.	19 studi osservazionali (11 caso-controllo, 2 disegno di coorte indiretto e 6 studi di coorte)	Dagli studi osservazionali condotti sugli anziani RR: 0,68 (IC 95%: 0,50/0,93) e test di eterogeneità con $p < 0,001$ (statisticamente significativo). Escludendo un grande studio in cui veniva anche somministrato il vaccino antiinfluenzale permaneva eterogeneità e la stima dell'efficacia non aveva valori statisticamente significativi. Dagli RCT RR: 0,97 (IC	Processo di estrazione dati Manca la valutazione del publication bias	Sufficiente	Risponde ai criteri qualitativi; abstract del CRD presente	Nessun riferimento

Tabella n.7: revisioni sistematiche che hanno come outcome “mortalità per polmonite”

Autore	Popolazione	Studi inclusi	Indicatori statistici	Limiti studio	Valutazione qualità (QUOROM)	Valutazione CRD	Finanziatori
Fine (1994)	Adulti (età media di 60-74 anni; 7 gruppi a basso rischio e 5 ad alto): - lavoratori sani - anziani con patologie respiratorie	9 RCT	RD generale: 2 (IC 95%: -2/5; non significativo) RD in soggetti a basso rischio: 2 (IC 95%: -2/5; non significativo) RD in soggetti ad alto rischio: 35 (IC 95%: -54/125 non significativo)	Non rilevati	Ottimo	Risponde ai criteri qualitativi; abstract del CRD presente	Agency for Health Care Project and Research; Robert Wood Johnson Foundation
Moore (2000)	Adulti: - immunocompetenti - immunocompromessi - anziani	13 RCT	Nei soggetti immunocompetenti RR di 0,70 (IC 95%: 0,50/0,96) e NNT di 213 (114/1660). Negli anziani o nei soggetti a rischio RR di 0,93 (CI 95%: 0,72/1,20)	Processo di estrazione dei dati. Assenza di valutazione dell'eterogeneità statistica, dell'analisi dei sottogruppi e della valutazione del bias di pubblicazione.	Sufficiente	Risponde ai criteri qualitativi; abstract del CRD presente	Nessun riferimento
Cornu (2001)	Adulti immunocompetenti con età maggiore di 18 anni: - soggetti con malattie mentali - soggetti con malattie polmonari - giovani lavoratori - anziani	11 RCT	OR di 0,68 (IC 92%: 0,51/0,92); non vi è significativa eterogeneità (p=0,32). Gli autori considerano il risultato come “non robusto” in quanto l'aggiunta di un singolo trial non significativo porta a risultati non significativi. Nel sottogruppo ad alto rischio OR 0,69 (IC 95%: 0,28/1,27)	Non si fa riferimento a quanti revisori partecipino alla valutazione	Buono	Risponde ai criteri qualitativi; abstract del CRD presente	Nessun riferimento
Dear (2003)	Adulti immunocompetenti (>16 anni) non HIV positivi	15 RCT	OR: 0,72 (IC 95%: 0,44/1,19) p=0,2. Test dell'eterogeneità p=0,0003	Processo di estrazione dati	Buono	Risponde ai criteri qualitativi; abstract del CRD presente	St. Helens Multidisciplinary Audit Advisory Group UK

Tabella n.8 : revisioni sistematiche che hanno come outcome “bronchite”

Autore	Popolazione	Studi Inclusi	Indicatori statistici	Limiti studio	Valutazione qualità (QUOROM)	Valutazione CRD	Finanziatori
Fine (1994)	Adulti (età media di 60-74 anni; 7 gruppi a basso rischio e 5 ad alto): - lavoratori sani - anziani con patologie respiratorie	9 RCT	RD generale: 8 (IC 95% :0/15 ; non significativo) RD in soggetti a basso rischio: 8 (IC 95%: 0/15 ; non significativo)	Non rilevati	Ottimo	Risponde ai criteri qualitativi; abstract del CRD presente	Agency for Health Care Project and Research; Robert Wood Johnson Foundation
Dear (2003)	Adulti immunocompetenti (>16 anni) non HIV positivi	15 RCT	OR: 1,02 (IC 95%: 0,84/1,23) p=0,90. Test dell'eterogeneità p=0,041	Processo di estrazione dati	Buono	Risponde ai criteri qualitativi; abstract del CRD presente	St. Helens Multidisciplinary Audit Advisory Group UK

Tabella n.9 : revisioni sistematiche che hanno come outcome “malattia pneumococcica invasiva”

Autore	Popolazione	Studi Inclusi	Indicatori statistici	Limiti studio	Valutazione qualità (QUOROM)	Valutazione CRD	Finanziatori
Hutchinson (1999)	Adulti: - anziani - soggetti con patologie croniche - soggetti istituzionalizzati	11 RCT e 2 quasi-RCT	OR: 0,27 (IC 95%: 0,13/0,49); nessuna evidenza di eterogeneità (p=0.08)	Ricerca di letteratura	Buono	Risponde ai criteri qualitativi; abstract del CRD presente	Nessun riferimento
Dear (2003)	Adulti immunocompetenti (>16 anni) non HIV positivi	7 quasi-RCT	OR: 0,47 (IC 95%: 0,37/0,59).	Processo di estrazione dati	Buono	Risponde ai criteri qualitativi; abstract del CRD presente	St. Helens Multidisciplinary Audit Advisory Group UK
Melegaro (2004)	Adulti con più di 50 anni: - immunocompetenti - immunocompromessi	6 RCT e 3 trial clinici quasi-randomizzati	Nella popolazione generale OR 0,35 (IC 95%: 0,08/1,49); nei soggetti a rischio OR 0,80 (IC 95%: 0,22/2,88). Nessun RCT valuta i soggetti a basso rischio; il risultato dei soli RCT per i soggetti ad alto rischio sono uguali al precedente.	Abstract Non viene chiarito se gli autori svolgono il processo in maniera completamente indipendente o in duplicato	Sufficiente	Potenzialmente risponde ai criteri qualitativi; abstract del CRD in process	MRC e EU
Conaty (2004)	Adulti: - anziani - soggetti con patologie croniche - soggetti ospedalizzati - soggetti HIV positivi.	19 studi osservazionali (11 caso-controllo, 2 disegno di coorte indiretto e 6 studi di coorte)	Dagli studi osservazionali OR: 0,47 (IC 95%: 0,41/0,54) e test di eterogeneità con $p > 0,25$ (non significativo). Escludendo i due studi fatti su HIV positivi e sui nativi del Navajo OR: 0,45 (IC 95%: 0,38/0,52). Dagli RCT OR: 0,62 (IC 95%: 0,37/1,04)	Processo di estrazione dati Manca la valutazione del publication bias	Sufficiente	Risponde ai criteri qualitativi; abstract del CRD presente	Nessun riferimento

Tabella n.10 : revisioni sistematiche che hanno come outcome “malattia pneumococcica invasiva da sierotipi vaccinali”							
Autore	Popolazione	Studi Inclusi	Indicatori statistici	Limiti studio	Valutazione Qualità (QUOROM)	Valutazione CRD	Finanziatori
Hutchinson (1999)	Adulti: - anziani - soggetti con patologie croniche - soggetti istituzionalizzati	11 RCT e 2 quasi-RCT	OR: 0,17 (IC 95%: 0,09/0,31); nessuna evidenza di eterogeneità (p=0.25)	Ricerca di letteratura	Buono	Risponde ai criteri qualitativi; abstract del CRD presente	Nessun riferimento
Barberà (2002)	Adulti con più di 65 anni	11 trials clinici e 9 studi osservazionali	RR per gli studi che soddisfacevano i criteri di inclusione: 0,68 (IC 95%: 0,39/1,18) con p=0,17. Il test dell'omogeneità aveva un valore di chi quadrato di 2,09 con 3 gradi di libertà e p=0,55	Non rilevati	Ottimo	Potenzialmente risponde ai criteri qualitativi; abstract del CRD in process	Agency for Health Care Project and Research; Robert Wood Johnson Foundation

Tabella n.11: revisioni sistematiche che hanno come outcome “mortalità da malattia pneumococcica invasiva”

Autore	Popolazione	Studi	Indicatori statistici	Limiti studio	Valutazione qualità (QUOROM)	Valutazione CRD	Finanziatori
		Inclusi					
Fine (1994)	Adulti (età media di 60-74 anni; 7 gruppi a basso rischio e 5 ad alto): - lavoratori sani - anziani con patologie respiratorie	9 RCT	RD generale: -3 (IC 95%: -6/0; non significativo) RD in soggetti ad alto rischio: -3 (IC 95%: -6/0 non significativo)	Non rilevati	Ottimo	Risponde ai criteri qualitativi; abstract del CRD presente	Agency for Health Care Project and Research; Robert Wood Johnson Foundation
Dear (2003)	Adulti immunocompetenti (>16 anni) non HIV positivi	15 RCT	OR: 1,55 (IC 95%: 0,20/11,9) p=0,7. Test dell'eterogeneità p=0,52	Processo di estrazione dati	Buono	Risponde ai criteri qualitativi; abstract del CRD presente	St. Helens Multidisciplinary Audit Advisory Group UK

Tabella n.12: revisioni sistematiche che hanno come outcome “mortalità da tutte le cause”

Autore	Popolazione	Studi Inclusi	Indicatori statistici	Limiti studio	Valutazione qualità (QUOROM)	Valutazione CRD	Finanziatori
Fine (1994)	Adulti (età media di 60-74 anni; 7 gruppi a basso rischio e 5 ad alto): - lavoratori sani - anziani con patologie respiratorie	9 RCT	RD generale: 1 (IC 95%: -6/8; non significativo) RD in soggetti a basso rischio: 2 (IC 95%: -2/7; non significativo) RD in soggetti ad alto rischio: -18 (IC 95%: -47/11 ; non significativo)	Non rilevati	Ottimo	Risponde ai criteri qualitativi; abstract del CRD presente	Agency for Health Care Project and Research; Robert Wood Johnson Foundation
Cornu (2001)	Adulti immunocompetenti con età maggiore di 18 anni: - soggetti con malattie mentali - soggetti con malattie polmonari - giovani lavoratori - anziani	11 RCT	OR: 1,01 (IC 95%: 0,91/1,12); nel sottogruppo ad alto rischio OR. 1,09 (IC 95%: 0,98/1,21)	Non si fa riferimento a quanti revisori partecipino alla valutazione	Buono	Risponde ai criteri qualitativi; abstract del CRD presente	Nessun riferimento
Watson (2002)	Adulti: - soggetti ad alto rischio - anziani - soggetti psichiatrici - pensionati - soggetti >50 anni con storia di polmonite - minatori	16 RCT	RR di 0,99 (IC 95%: 0,80/1,22) nei soggetti anziani. Escludendo gli studi con Jadad score <3 si ha un RR di 0,99 (IC 95%:0,80/1,22)	Discussione (manca analisi dei bias)	Buono	Risponde ai criteri qualitativi; abstract del CRD presente	Nessun riferimento
Dear (2003)	Adulti immunocompetenti (>16 anni) non HIV positivi	15 RCT	OR: 0,90 (IC 95%: 0,76/1,07) p=0,20. Test dell'eterogeneità p<0,0001	Processo di estrazione dati	Buono	Risponde ai criteri qualitativi; abstract del CRD presente	St. Helens Multidisciplinary Audit Advisory Group UK

Tabella n.13 : revisioni sistematiche che hanno come outcome “batteriemia pneumococcica”

Autore	Popolazione	Studi Inclusi	Indicatori statistici	Limiti studio	Valutazione qualità (QUOROM)	Valutazione CRD	Finanziatori
Moore (2000)	Adulti: - immunocompetenti - immunocompromessi - anziani	13 RCT	Nei soggetti immunocompetenti RR di 0,18 (IC 95%: 0,09/0,34) e NNT di 32 (26/44). Negli anziani o nei soggetti a rischio RR di 0,53 (CI 95%: 0,14/1,94)	Processo di estrazione dei dati. Assenza di valutazione dell'eterogeneità statistica, dell'analisi dei sottogruppi e della valutazione del bias di pubblicazione.	Sufficiente	Risponde ai criteri qualitativi; abstract del CRD presente	Nessun riferimento
Watson (2002)	Adulti: - soggetti ad alto rischio - anziani - soggetti psichiatrici - pensionati - soggetti >50 anni con storia di polmonite - minatori	16 RCT	RR di 0,37 (IC 95%: 0,07/1,91) nei soggetti anziani. Non ci sono studi con Jadad score <3.	Discussione (manca analisi dei bias)	Buono	Risponde ai criteri qualitativi; abstract del CRD presente	Nessun riferimento

Tabella n.14 : revisioni sistematiche che hanno come outcome “infezioni del tratto respiratorio inferiore”

Autore	Popolazione	Studi Inclusi	Indicatori statistici	Limiti studio	Valutazione qualità (QUOROM)	Valutazione CRD	Finanziatori
Moore (2000)	Adulti: - immunocompetenti - immunocompromessi - anziani	13 RCT	Nei soggetti immunocompetenti RR di 0,85 (IC 95%: 0,71/1,02) . Negli anziani o nei soggetti a rischio RR di 1,06 (CI 95%: 0,97/1,16)	Processo di estrazione dei dati. Assenza di valutazione dell'eterogeneità statistica, dell'analisi dei sottogruppi e della valutazione del bias di pubblicazione.	Sufficiente	Risponde ai criteri qualitativi; abstract del CRD presente	Nessun riferimento

Appendice D - Quadro sinottico dei 9 studi primari sugli adulti (osservazionali) reperiti, costituenti l'aggiornamento delle revisioni sistematiche

Autore	Disegno dello studio	Nazione	Popolazione	Outcome	Risultati
Vila Corcoles (2005)	Studio di coorte prospettico multicentrico	Spagna	11.241 soggetti di oltre 65 anni residenti a Tarragona, appartenenti a 8 centri di cure primarie	polmoniti acquisite in comunità (CAP) ospedalizzazione per polmonite polmonite da tutte le cause morte per polmonite morte per tutte le cause	Dall'analisi multivariata il 23-PPV non alterava in modo statisticamente significativo il rischio di acquisire CAP OR:0,81 IC 95%: 0,51/1,30; p=0,387 OR:0,85 IC 95%: 0,56/1,31; p=0,467 OR:0,28 IC 95%: 0,09/0,80; p=0,018 OR:0,67 IC 95%: 0,54/0,83; p=0,000
Dominguez (2005)	Caso-controllo	Spagna	149 soggetti di oltre 65 anni residenti in Catalogna, ospedalizzati dal 1 Gennaio 2001 al 31 Marzo 2002, per IPD	1) efficacia della vaccinazione verso le IPD da tutti i sierotipi 2) efficacia della vaccinazione verso le IPD da sierotipi vaccinali	64% (OR:0,36 IC 95%: 0,23/0,56) per tutti i controlli 70% (OR:0,30 IC 95% :0,17/0,53) solo per i controlli ospedalizzati 64% (OR:0,36 IC 95%: 0,20/0,64) per tutti i controlli 70% (OR:0,30 IC 95%: 0,17/0,55) solo per i controlli ospedalizzati
Christenson (2004)	Studio di coorte prospettico	Svezia	258.747 soggetti di oltre 65 anni di cui 23.249 erano stati vaccinati con 23-PPV	1)incidenza di ammissioni ospedaliere nmei vaccinati con 23-PPV per: • influenza • polmonite • IPD 2)mortalità intraospedaliera (/100.000 individui) nei vaccinati con 23-PPV per: • Influenza • Polmonite	OR: 0,70 (IC 95%: 0,49/1,03 p<0,1) OR: 0,91 (IC 95%: 0,82/1,00 p<0,06) OR: 0,27 (IC 95%: 0,06/1,14 p<0,06) OR: 0,44 (IC 95%: 0,06/3,53 p<0,42) OR: 0,93 (IC 95%: 0,72/1,19 p<0,56)
Ansaldi (2005)	Studio di coorte retrospettivo	Italia	9.170 soggetti vaccinati con 23-PPV fra 1/01/2000 e 1/12/2002 (86% aveva più di 65 anni)	Ospedalizzazione e tempo trascorso in ospedale per: • Tutte le cause • Asma e bronchite • COPD • Otite media acuta • Polmonite • Altre infezioni respiratorie • Altre malattie otorinolaringoiatriche	(RR: 0,96 IC 95%: 0,94/0,98 statisticamente non significativo; D ¹¹⁵ : 0,7; p<0,001) (RR: 1,82 IC 95%: 1,35/1,45 statisticamente significativo; D: 2; p=0,039) (RR: 0,98 IC 95%: 0,85/1,13 statisticamente non significativo; D: 0,9 statisticamente non significativo) (RR: 2,23 IC 95%: 1,36/3,70 statisticamente significativo; D: 2; statisticamente non significativo) (RR: 1,12 IC 95%: 0,91/1,38 statisticamente non significativo; D: 0,7 statisticamente non significativo) (RR: 1,66 IC 95%: 0,99/2,78 statisticamente non significativo; D: -0,5 statisticamente non significativo) (RR: 1,32 IC 95%: 0,93/1,90 statisticamente non significativo; D: 1,3 statisticamente non significativo)

¹¹⁵ D: esprime la differenza in termini di giorni di ospedalizzazione per alcune patologie dei soggetti in studio prima e dopo la vaccinazione.

Autore	Disegno dello studio	Nazione	Popolazione	Outcome	Risultati
Lexau (2005)	Studio di popolazione	USA	4.978.000 soggetti di oltre 50 anni residente nell'anno 2002 in 8 aree geografiche degli USA	Variazione dell'incidenza di IPD dal 1998-1999 al 2002-2003 (nel 2000 è stata introdotta la vaccinazione con 7-PCV nei bambini)	Negli ultracinquantenni si è avuto una riduzione del 28% (IC 95%: -31/-24%) per le IPD da tutti i sierotipi, del 55% (IC 95%: -58/-51%) per le IPD da sierotipi compresi nel 7-PCV. Nei soggetti di 75-84 anni nei quali la riduzione di IPD da sierotipi compresi nel 7-PCV è stata del 62%. Considerando invece le IPD da sierotipi compresi nel 23-PPV non si è assistito a nessuna modificazione mentre per le IPD da altri sierotipi si è avuto un aumento del 13% (IC 95%: 1/27%).
CDC (2005)	Studio di popolazione	USA	16 milioni di persone che nell'anno 2000 erano residenti in alcune aree selezionate degli USA	Variazione d'incidenza di IPD nel periodo 1998-2003 (nel 2000 è stata introdotta la vaccinazione con 7-PCV nei bambini)	Nei soggetti di oltre 65 anni è diminuita dal 1998 al 2003 l'incidenza di IPD da sierotipi compresi nel 7-PCV (RD: 21,7 casi / 100.000) e l'incidenza di IPD da tutti i sierotipi (RD: 18,4/100.000). Invece è aumentata l'incidenza di IPD da sierotipi compresi nel 23-PPV e non compresi nel 7-PCV (dati non disponibili).
McBean (2005)	Studio di popolazione	USA	Soggetti di oltre 65 anni residenti in uno dei 50 Stati o Distretti della Columbia	Variazione del tasso di ospedalizzazione per IPD nel periodo 1996-7 al 2002-3 (nel 2000 è stata introdotta la vaccinazione con 7-PCV nei bambini)	Negli anni 2000-1, 2001-2 e 2002-3 vi era una riduzione del tasso annuale di ospedalizzazione per IPD rispettivamente del 22,6%, 30,2% e 40,6% ($p < 0,0001$ in tutti e tre i casi). La riduzione del tasso di ospedalizzazione nella fascia d'età di 65-74 anni non era statisticamente significativa.
Shafinoori (2005)	Studio di popolazione	USA	Pazienti ammessi in 7 ospedali di New York (5 primary care e 2 tertiary care) dal Luglio 1998 al Giugno 2004	Variazione d'incidenza di IPD nel periodo 1998-2004 (nel 2000 è stata introdotta la vaccinazione con 7-PCV nei bambini)	La riduzione di IPD era del 17% ($p < 0,0001$) in tutte le fasce d'età, del 12% ($p < 0,08$) nei soggetti di 18-49 anni e del 30% ($p < 0,05$) nei soggetti di oltre 65 anni. Non vi era cambiamento di incidenza statisticamente significativo per le fasce d'età comprese fra i 50 e i 65 anni.
Public Health Agency of Canada (2006)	Studio di popolazione	Canada	4.200.000 soggetti residenti nel British Columbia	Variazione d'incidenza di IPD nel periodo 2002-2005 (nel 2003 è stata introdotta la vaccinazione con 7-PCV nei bambini)	Negli ultrasessantacinquenni vi era un lieve aumento di incidenza di IPD (da 87/100.000 a 115/100.000), anche se non statisticamente significativo ($p = 0,06$).

Appendice E - Tabelle descrittive delle 11 revisioni sistematiche sugli adulti reperite

Revisione	Tipo	Nazione	Database Bibliografico e periodo	N studi	Criteri di inclusione	Outcome	Efficacia
Fine (1994)	Sistematica (metanalisi)	Canada	MedLine dal 1966 al 1991 senza limiti di lingua, controllo della bibliografia degli articoli selezionati e contatti con gli autori o con le case farmaceutiche.	9 RCT	<p>Tipo di studio RCT in cui viene utilizzato il vaccino pneumococcico ed un gruppo di controllo</p> <p>Popolazione target adulti (età media di 60-74 anni; 7 gruppi a basso rischio e 5 ad alto); i partecipanti vanno da lavoratori sani ad anziani con patologie respiratorie</p> <p>Outcome polmonite pneumococcica accertata, polmonite pneumococcica accertata da sierotipi vaccinali, polmonite pneumococcica presunta, polmonite pneumococcica presunta da sierotipi vaccinali, polmonite da tutte le cause, bronchite, mortalità da tutte le cause, mortalità da polmonite, mortalità da infezione pneumococcica</p>	<p>Nella popolazione target: -Polmonite pneumococcica accertata -Polmonite pneumococcica accertata da sierotipi vaccinali -Polmonite pneumococcica presunta -Polmonite pneumococcica presunta da sierotipi vaccinali -Polmonite da tutte le cause -Bronchite -Mortalità da tutte le cause -Mortalità da polmonite -Mortalità da infezione pneumococcica</p> <p>Nel gruppo a basso rischio: -Polmonite pneumococcica accertata -Polmonite pneumococcica presunta -Polmonite pneumococcica presunta da sierotipi vaccinali</p>	<p>Gli outcome sono misurati con la rate difference (RD) espressa come il numero di casi / 1000</p> <p>4 (IC 95%: 0/7 non significativo) 8 (IC 95%: 1/16, p<0,05)</p> <p>13 (IC 95%: -21/47, non significativo) 16 (IC 95%: -3/35 , non significativo)</p> <p>6 (IC 95%: -1/13 , non significativo) 8 (IC 95%: 0/15, non significativo) 1 (IC 95%: -6/8 , non significativo) 2 (IC 95%: -2/5 , non significativo) -3 (IC 95%: -6/0 non significativo)</p> <p>11 (IC 95%: 2/19 , p<0,05) 41 (IC 95%: 29/54 , p<0,05) 25 (IC 95%: 15/35, p<0,05)</p>

Revisione	Tipo	Nazione	Database Bibliografico e periodo	N studi	Criteri di inclusione	Outcome	Efficacia
Hutchinson (1999)	Sistematica (metanalisi)	Canada	MedLine da Gennaio 1966 a novembre 1996, EMBASE e SciSearch, Index Medicus dal 1938 con ricerca manuale e contatti con gli autori	13 (11 RCT e 2 quasi-RCT)	<p>Tipo di studio RCT o coorte prospettico o studio caso-controllo</p> <p>Popolazione target adulti; i partecipanti andavano da anziani, a soggetti con patologie croniche o istituzionalizzati</p> <p>Outcome infezione pneumococcica invasiva da sierotipo vaccinale, infezione pneumococcica invasiva, polmonite pneumococcica da sierotipo vaccinale, polmonite pneumococcica, polmonite pneumococcica da sierotipo non vaccinale</p>	<p>Infezione pneumococcica invasiva da sierotipo vaccinale</p> <p>Infezione pneumococcica invasiva</p> <p>Polmonite pneumococcica da sierotipo vaccinale</p> <p>Polmonite pneumococcica</p> <p>Polmonite pneumococcica da sierotipo non vaccinale</p>	<p>Per ogni outcome si calcola la OR: OR di 0.17 (95% CI: 0.009/0.31)</p> <p>OR di 0.27 (95% CI :0.13/0.49)</p> <p>In 8 dei 9 studi che valutavano questo outcome OR era 0.08/0.85 ed in 6 di questi il risultato era statisticamente significativo.</p> <p>In 3 dei 7 studi che valutavano questo outcome la OR era 0.24/0.49 con valori statisticamente significativi</p> <p>In 4 dei 5 studi che valutavano questo outcome i risultati non erano statisticamente significativi</p>

Revisione	Tipo	Nazione	Database Bibliografico e periodo	N studi	Criteri di inclusione	Outcome	Efficacia
Moore (2000)	Sistematica (metanalisi)	Inghilterra	Cochrane Library (fino al 2000), MEDLINE 1966-Agosto 2000), PubMed (fino ad Agosto 2000), EMBASE (fino ad Agosto 2000)	13 RCT	<p>Tipo di studio Studio randomizzato che fa uso di PPV di tutte le valenze confrontato con placebo o con nessun trattamento</p> <p>Popolazione target ogni popolazione risultava eleggibile: giovani minatori d'oro del Sud Africa, pazienti istituzionalizzati, con carcinoma polmonare o con patologie polmonari ostruttive, ecc.</p> <p>Outcome tutte le polmoniti, polmonite pneumococcica, infezioni delle basse vie respiratorie, morte per polmonite, batteriemia, eventi avversi</p>	<p>Tutte le polmoniti</p> <p>Polmoniti pneumococciche</p> <p>Morte per polmonite</p> <p>Batteriemia</p> <p>Infezione delle basse vie respiratorie</p>	<p>Nella popolazione generale RR di 0,56 (IC 95%: 0,47/0,66) e NNT di 29. Negli anziani o nei soggetti a rischio RR di 1,08 (CI 95%: 0,92/1,27)</p> <p>Nella popolazione generale RR di 0,16 (IC 95%: 0,11/0,23) e NNT di 38. Negli anziani o nei soggetti a rischio RR di 0,88 (IC 95%:0,72/1,07)</p> <p>Nella popolazione generale RR di 0,70 (IC 95%: 0,50/0,96) e NNT di 213. Negli anziani o nei soggetti a rischio RR di 0,93 (IC95%:0,72/1,20)</p> <p>Nella popolazione generale RR di 0,18 (IC 95%: 0,09/0,34) e NNT di 32. Negli anziani o nei soggetti a rischio RR di 0,53 (CI 95%: 0,14/1,94)</p> <p>Nella popolazione generale RR di 0,85 (IC 95%: 0,71/1,02). Negli anziani o nei soggetti a rischio RR di 1,06 (IC 95%: 0,97/1,06)</p>

Revisione	Tipo	Nazione	Database Bibliografico e periodo	N studi	Criteri di inclusione	Outcome	Efficacia
Cornu (2001)	Sistematica (metanalisi)	Francia	MEDLINE (1966-1999) e EMBASE senza limiti di lingua, oltre a ricerca manuale tramite i contatti con gli autori degli articoli selezionati o con le case farmaceutiche in modo da identificare i rimanenti studi pubblicati e non	11 RCT	<p>Tipo di studio trials randomizzati con processo di randomizzazione descritto in maniera dettagliata, comprendenti almeno un gruppo facente uso di PPV ed un gruppo di controllo. La durata del follow-up andava da 16 a 48 mesi.</p> <p>Popolazione target adulti immunocompetenti con età maggiore di 18 anni, inclusi soggetti con patologie mentali, malattie ostruttive polmonari, tumore polmonare, polmoniti acquisite in comunità, soggetti ad alto rischio, giovani lavoratori, anziani ecc.</p> <p>Outcome polmonite pneumococcica confermata radiologicamente o clinicamente con isolamento proveniente sangue o da altro sito sterile; polmonite da tutte le cause confermata radiologicamente o clinicamente; polmonite pneumococcica sospetta, confermata radiologicamente o clinicamente con isolamento di <i>S. pneumoniae</i> da tampone nasale o dallo sputo; mortalità attribuita allo pneumococco; mortalità da tutte le cause.</p>	<p>polmonite pneumococcica accertata</p> <p>mortalità per polmonite</p> <p>polmonite da tutte le cause</p> <p>polmonite pneumococcica sospetta</p> <p>mortalità da tutte le cause</p>	<p>Nella popolazione generale RR di 0,29 (IC 95%:0,20/0,42) e NNT di 29. Nei soggetti a rischio RR di 0,58 (IC 95%:0,18/1,00)</p> <p>Nella popolazione generale RR di 0,68 (IC 95%: 0,51/0,92) e NNT di 29. Nei soggetti a rischio RR di 0,69 (IC 95%: 0,28/1,27)</p> <p>Nella popolazione generale RR di 0,78 (IC 95%: 0,58/1,07) e NNT di 29. Nei soggetti a rischio non si ha effetto protettivo</p> <p>Nella popolazione generale RR di 0,60 (IC 95%: 0,37/0,96) e NNT di 29. Nei soggetti a rischio non si ha effetto protettivo</p> <p>Nella popolazione generale non si ha un effetto statisticamente significativo (non è indicato il valore) Nei soggetti a rischio non si ha effetto protettivo</p>

Revisione	Tipo	Nazione	Database Bibliografico e periodo	N studi	Criteri di inclusione	Outcome	Efficacia
Barberà (2002)	Sistematica (metanalisi)	Spagna	Vengono interrogati i database MedLine (1964-2000), EMBASE (1988-2000) nelle lingue Francese, Inglese e Spagnolo, viene analizzato il CD-ROM editonon of the Cochrane Library oltre alla ricerca manuale tramite la bibliografia o contatti con gli autori	20 di cui 11 trials clinici e 9 studi osservazionai	<p>Tipo di studio trial clinici, studi di coorte e studi caso-controllo; confrontabilità fra casi e controlli o esposti e non esposti; procedure in doppio-cieco nei trial clinici; tasso di risposta > 80% per gli studi osservazionali o tasso di non risposta < 10% per i trials clinici; assenza di bias di classificazione; controllo dei confondenti; con sufficienti informazioni per poter ripetere l'analisi</p> <p>Popolazione target adulti con più di 65 anni vaccinati</p> <p>Outcome Valutazione delle misure di rischio per polmonite pneumococcica o IPD entrambi da sierotipi vaccinali, identificati con coltura</p>	<p>Polmonite pneumococcica da sierotipi vaccinali</p> <p>Malattia pneumococcica invasiva da sierotipi vaccinali</p>	<p>Degli 8 trial che valutano questo outcome, solo 1 riporta un effetto protettivo della vaccinazione. Risulta che il RR sia 0,86 (IC 95%: 0,24/2,29) con NNT di 1197.</p> <p>Dei 10 trial che valutano questo outcome, solo 3 concludono che la vaccinazione ha efficacia superiore al placebo. Risulta un RR di 0,68 (IC 95% :0,39/1,18; p=0,17) e NNT di 785.</p>

Revisione	Tipo	Nazione	Database Bibliografico e periodo	N studi	Criteri di inclusione	Outcome	Efficacia
Watson (2002)	Sistematica (metanalisi)	Inghilterra	Vengono interrogati numerosi database elettronici: Meline (1966-Marzo 1999, update in Maggio 2000), Embase (1980-Marzo 1999), Cochrane Controlled Trias Register, CINAHL, Inter-Dec database, ASSIA, Grey Literature Database, SIGLE. Inoltre si è completata la ricerca con fonti internet (Medscape, CDC, WebDoctor, InPharma) e con la consultazione della bibliografia degli articoli di interesse, contatti con le ditte produttrici di vaccini e gli autori di trial pubblicati negli ultimi anni per sapere se avevano pubblicato altri studi simili.	16 RCT	<p>Tipo di studio RCT</p> <p>Popolazione target soggetti adulti, randomizzati o nel gruppo di intervento o in quello di controllo. Venivano inclusi soggetti ad alto rischio (tumore polmonare, diabete, con patologie croniche epatiche, renali, cardio-polmonari, alcolisti), anziani residenti in comunità, pazienti psichiatrici, pensionati, pazienti geriatrici, soggetti di oltre 50 anni con pregresse polmoniti, giovani minatori d'oro e coltivatori.</p> <p>Outcome Mortalità generale, batteriemia pneumococcica, polmonite pneumococcica o polmoniti da tutte le cause accertate dalla combinazione di parametri clinici o radiologici. I dati sugli outcome d'interesse devono essere riportati in forma numerica.</p>	<p>Mortalità globale</p> <p>Polmonite da tutte le cause</p> <p>Polmonite pneumococcica</p> <p>Batteriemia</p>	<p>Nei paesi industrializzati non si ha effetto protettivo del vaccino con RR di 1,07 (IC 95%: 0,97/1,18) senza significativa eterogeneità (p=0,62). Nei paesi meno industrializzati un trial mostra un effetto protettivo con RR di 0,79 (IC 95%: 0,63/0,99) e NNT di 169. Nei soggetti ad alto rischio si ha un aumentato rischio, anche se non statisticamente significativo.</p> <p>Nei paesi industrializzati non si ha effetto protettivo del vaccino con RR di 1,03 (IC 95%: 0,86/1,25) con significativa eterogeneità (p=0,000). Nei paesi meno industrializzati si ha effetto protettivo con RR di 0,67 (IC 95%: 0,52/0,87) senza significativa eterogeneità (p=0,87) e NNT di 69. Nei soggetti ad alto rischio si ha un aumentato rischio, anche se non statisticamente significativo.</p> <p>Nei paesi industrializzati non si ha effetto protettivo del vaccino con RR di 1,06 (IC 95%: 0,82/1,38) senza significativa eterogeneità (p=0,49). Nei soggetti ad alto rischio si ha un aumentato rischio, anche se non statisticamente significativo</p> <p>Nei paesi industrializzati e non industrializzati si ha un effetto protettivo, anche se non statisticamente significativo, con valori di RR rispettivamente di 0,53 (0,22/1,29 IC 95%) senza significativa eterogeneità (p=0,61) e di 0,14 (0,02/1,14 IC 95%) . Nei soggetti ad alto rischio si ha un rischio ridotto, anche se non statisticamente significativo</p>

Revisione	Tipo	Nazione	Database Bibliografico e periodo	N studi e periodo	Criteri di inclusione	Outcome	Efficacia
Dear (2003)	Sistematica (metanalisi) Cochrane	Australia	Per gli studi randomizzati Cochrane Central Registry of Controlled Trials, MEDLINE (1996-2003) e EMBASE (1974-2003), analizzando la bibliografia o contattando case produttrici di vaccini Per gli studi non randomizzati MEDLINE, EMBASE e bibliografia	22 di cui 15 RCT e 7 studi non randomizzati	<p>Popolazione adulti immunocompetenti (soggetti con più di 16 anni) o anziani (soggetti con più di 55 anni) non HIV positivi</p> <p>Tipo di studio trial prospettico, randomizzato o quasi randomizzato o studi non randomizzati</p> <p>Tipo di intervento Vaccinazione con qualsiasi tipo di vaccino pneumococcico polisaccaridico confrontato con placebo o con nessun intervento o con altri vaccini (influenza)</p> <p>Outcome misurato <u>per RCT</u>: polmonite pneumococcica accertata, polmonite pneumococcica accertata da sierotipi vaccinali, polmonite pneumococcica sospetta, polmonite pneumococcica sospetta da sierotipi vaccinali, polmonite da tutte le cause, bronchite, morte per polmonite, morte da infezione pneumococcica <u>per gli studi non randomizzati</u>: malattia pneumococcica invasiva, malattia pneumococcica invasiva da sierotipi vaccinali.</p>	<p><u>per RCT</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • polmonite pneumococcica accertata • polmonite pneumococcica accertata da sierotipi vaccinali • polmonite pneumococcica sospetta • polmonite pneumococcica sospetta da sierotipi vaccinali • polmonite da tutte le cause • bronchite • morte per polmonite • morte da infezione pneumococcica • mortalità da tutte le cause <p><u>per gli studi non randomizzati</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • malattia pneumococcica invasiva (IPD) • malattia pneumococcica invasiva da sierotipi vaccinali 	<p>Non è dimostrata efficacia per nessun outcome dagli RCT -OR: 0,28 (IC 95%: 0,15/0,52) p<.0,0001. Test dell'eterogeneità p=0,41 -OR: 0,18 (IC 95%: 0,05/0,58) p=0,004. Test dell'eterogeneità p=0,5 -OR: 0,52 (IC 95%: 0,31/0,87) p=0,01. Test dell'eterogeneità p=0,0039 -OR: 0,29 (IC 95%: 0,10/0,84) p=0,02. Test dell'eterogeneità p=0,005 -OR: 0,77 (IC 95%: 0,58/1,02) p=0,06. Test dell'eterogeneità p<0,0001 -OR: 1,02 (IC 95%: 0,84/1,23) p=0,90. Test dell'eterogeneità p=0,041 -OR: 0,72 (IC 95%: 0,44/1,19) p=0,2. Test dell'eterogeneità p=0,0003 -OR: 1,55 (IC 95%: 0,20/11,9) p=0,7. Test dell'eterogeneità p=0,52 -OR: 0,90 (IC 95%: 0,76/1,07) p=0,20. Test dell'eterogeneità p<0,0001</p> <p>Dagli studi non randomizzati è dimostrata efficacia verso IPD -OR: 0,47 (IC 95%: 0,37/0,59)</p>

Revisione	Tipo	Nazione	Database Bibliografico e periodo	N studi considerati	Criteri di inclusione	Outcome	Efficacia
Conaty (2004)	Sistematica (metanalisi)	Inghilterra	<p>Per gli studi osservazionali MedLine (1966-Agosto 2003), ricerca manuale e contattati con le case produttrici di vaccini</p> <p>Per gli RCT si avvalgono di una precedente metanalisi condotta da due degli autori</p>	<p>19 studi osservazionali, di cui 11 caso-controllo (10 reperiti da database bibliografici)</p> <p>12 RCT</p>	<p>Tipo di studio Studi osservazionali (studi caso-controllo o di coorte) che mettono a confronto individui vaccinati con un gruppo di controllo</p> <p>Popolazione target Ogni popolazione adulta risulta eleggibile; la maggior parte di studi ha come target anziani o soggetti con patologie croniche, spesso ospedalizzati. Alcuni includono soggetti HIV positivi.</p> <p>Outcome: vengono inclusi gli studi che valutano outcome definiti dagli autori clinicamente rilevanti, come malattie invasive (definite dall'isolamento in laboratorio dello pneumococco da un sito normalmente sterile) o polmonite da tutte le cause.</p> <p>Tipo di intervento: Vaccinazione con ogni tipo di PPV (14 o 23 sierotipi) confrontata con gruppi di controllo</p>	<p>Malattia pneumococcica invasiva: - studi osservazionali</p> <p>- RCT</p> <p>Polmonite da tutte le cause: -studi osservazionali (coorte di anziani)</p> <p>-RCT</p>	<p>-OR 0,47 (IC 95%: 0,41/0,54) e test di eterogeneità con $p > 0,25$ (non significativo). Escludendo i due studi fatti su HIV positivi e sui nativi del Navajo OR: 0,45 (0,38/0,52 IC 95%).</p> <p>- OR 0,62 (IC 95%: 0,37/1,04)</p> <p>-OR 0,68 (IC 95% : 0,50/0,93) e test di eterogeneità con $p < 0,001$ (st statisticamente significativo). Escludendo un grande studio in cui veniva anche somministrato il vaccino antiinfluenzale permaneva eterogeneità e la stima dell'efficacia non aveva valori statisticamente significativi. - OR 0,97 (IC 95%: 0,81/1,16)</p>

Revisione	Tipo	Nazione	Database Bibliografico e periodo	N studi considerati	Criteri di inclusione	Outcome	Efficacia
Assendelft (2004)	Sistematica	Olanda	Le revisioni sistematiche, trial clinici randomizzati ed i trial clinici non randomizzati pubblicati nel periodo 1966- Giugno 2002 sono stati reperiti in EMBASE, MEDLINE, Cochrane Database for Systematic Review, Cochrane Controlled Trials Registry e tramite la corrispondenza con gli autori. Per gli RCT non pubblicati si è utilizzato il Current Controlled Trials Registry ed il motore di ricerca Google	4 revisioni sistematiche, 2 RCT e 1 studio di coorte retrospettivo	Tipo di studio Revisioni sistematiche, RCT e studi di coorte Popolazione target Non viene stabilita a priori una popolazione target Outcome Non vengono stabiliti a priori gli outcome	Ogni studio o revisione considera diversi outcome: polmonite pneumococcica, polmonite da tutte le cause, mortalità da tutte le cause, batteriemia pneumococcica, mortalità da polmonite, batteriemia, infezioni delle basse vie respiratorie, IPD da sierotipi vaccinali, IPD, polmonite pneumococcica da sierotipi non vaccinali.	Non essendo una metanalisi mancano dati quantitativi di sintesi dell'intera revisione. I risultati derivano da quelli dei singoli studi. Dalle revisioni sistematiche: <ul style="list-style-type: none"> • maggior efficacia per gruppi a basso rischio • maggior efficacia in paesi non industrializzati • nessuna efficacia per pazienti a rischio e anziani Dagli RCT: <ul style="list-style-type: none"> • nessun effetto protettivo per la maggior parte di outcome misurati

Revisione	Tipo	Nazione	Database Bibliografico e periodo	N studi considerati	Criteri di inclusione	Outcome	Efficacia
Melegaro (2004)	Sistematica (metanalisi)	Inghilterra	MedLine e PubMed, senza restrizione di lingua o di anno di pubblicazione	9 studi di cui 6 RCT e 3 trial clinici quasi- randomizzati	<p>Tipo di studio trial controllato randomizzato o quasi randomizzato con processo di randomizzazione o di quasi randomizzazione ben definito e uso di PPV nel gruppo dei casi e placebo o altro vaccino nel gruppo dei controlli</p> <p>Popolazione target adulti con più di 50 anni immunocompetenti e non</p> <p>Outcome polmonite pneumococcica (confermata da una diagnosi clinica e radiologica) e/o malattia invasiva pneumococcica (con isolamento dello pneumococco dal sangue o da un altro sito normalmente sterile)</p>	<p>polmonite pneumococcica</p> <p>malattia pneumococcica invasiva (IPD)</p>	<p>Nella popolazione generale OR: 0,84 (IC 95%: 0,47/1,50); nei soggetti a rischio OR 1,20 (IC 95%: 0,75/1,92)</p> <p>Nella popolazione generale OR 0,35 (IC95%:0,08/1,49); nei soggetti a rischio OR 0,80 (IC 95%: 0,22/2,88). Nessun RCT valuta i soggetti a basso rischio.</p>

Revisione	Tipo	Nazione	Database Bibliografico e periodo	N studi considerati	Criteri di inclusione	Outcome	Efficacia
Loeb (2004)	Sistematica	Canada	MedLine fino ad Aprile 2003	5 revisioni sistematiche (comprendenti 3 RCT e 13 trial quasi randomizzati) e 12 studi osservazionali	<p>Tipo di studio Metanalisi di RCT o di trial clinici quasi randomizzati (in cui si fa uso del vaccino pneumococcico verso il placebo o verso nessun tipo di trattamento), studi di coorte o caso-controllo</p> <p>Popolazione target Non viene stabilita a priori una popolazione target</p> <p>Outcome Non vengono stabiliti a priori gli outcome</p>	Vengono riportati gli outcome specifici di ogni studio considerato	Non essendo una metanalisi mancano dati quantitativi di sintesi dell'intera revisione. I risultati derivano da quelli dei singoli studi.

Appendice F - Tabelle descrittive dei 9 studi primari (osservazionali) sugli adulti reperiti, costituenti l'aggiornamento delle revisioni sistematiche

Autore	Disegno dello studio	Nazione	Caratteristiche dello studio	Outcome	Commenti
Vila Corcoles (2005)	Studio di coorte prospettico multicentrico	Spagna	<p><u>Popolazione:</u> 11.241 soggetti di oltre 65 anni residenti a Tarragona, appartenenti a 8 centri di cure primarie (7 urbani ed 1 rurale). L'età media era di 75,6 anni ed il 43,35% erano soggetti di sesso maschile.</p> <p>Dei soggetti arruolati 4.986 avevano ricevuto la vaccinazione con 23-PPV prima di essere arruolati. Dei 6255 soggetti non vaccinati, 720 (11%) furono vaccinati durante il primo anno dello studio.</p> <p>Per ogni soggetto veniva valutata la presenza o assenza di comorbidità.</p> <p><u>Istituzione promotrice:</u> Health Research Fund (FIS) of the Spanish Ministry of Health and Consumer Affairs</p> <p><u>Descrizione:</u> durante i 12 mesi di follow-up venivano valutati alcuni outcome tramite le schede di dimissione ospedaliera: polmoniti acquisite in comunità (CAP), morte per polmonite, morte per tutte le cause.</p>	<p>Dall'analisi multivariata la vaccinazione pneumococcica non alterava in modo statisticamente significativo il rischio di acquisire CAP.</p> <p>Si aveva una piccola, ma non significativa riduzione del rischio di ospedalizzazione per polmonite (OR:0,81 IC 95%: 0,51/1,30; p=0,387) o per polmonite da tutte le cause (OR:0,85 IC 95%: 0,56/1,31; p=0,467).</p> <p>La vaccinazione era invece associata con una riduzione significativa di mortalità per polmonite (OR:0,28 IC 95%: 0,09/0,80; p=0,018) e di mortalità da tutte le cause (OR:0,67 IC 95%: 0,54/0,83; p=0,000).</p>	<p>Il gruppo dei vaccinati differisce da quello dei non vaccinati per alcune caratteristiche come l'età (il primo gruppo ha un'età media maggiore) o la presenza di comorbidità (il gruppo dei vaccinati presenta maggiori condizioni di questo), per cui potrebbe esserci una sottostima dell'efficacia vaccinale.</p> <p>Gli autori conducono un'analisi statistica considerando i principali fattori confondenti.</p>

Autore	Disegno dello studio	Nazione	Caratteristiche dello studio	Outcome	Commenti
Dominguez (2005)	Caso-controllo	Spagna	<p><u>Popolazione:</u> 149 soggetti di oltre 65 anni residenti in Catalogna, ospedalizzati dal 1 Gennaio 2001 al 31 Marzo 2002, dai quali era stato isolato lo pneumococco per le seguenti patologie: polmonite o sintomi respiratori (81,2%), batteriemia primaria (8,7%), meningite (5,4%) o per altre patologie (4,7%). Per ogni caso venivano accoppiati 3 controlli (2 ospedalizzati ed 1 non) tenendo conto dell'età, della data di ospedalizzazione, delle condizioni di rischio. I controlli non dovevano avere storia di IPD o di polmonite da causa sconosciuta durante l'anno 1999 o successivamente.</p> <p><u>Istituzione promotrice:</u> Directorate of Public Health, Department of Health, Generalitat of Catalonia</p> <p><u>Descrizione:</u> sia per i casi che per i controlli veniva valutata l'eventuale vaccinazione con 23-PPV.</p>	<p>L'efficacia della vaccinazione verso le IPD da tutti i sierotipi era di:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 64% (OR:0,36 IC 95%: 0,23/0,56) se si consideravano tutti i controlli • 70% (OR:0,30 IC 95%: 0,17/0,53) se si consideravano solo i controlli ospedalizzati <p>L'efficacia della vaccinazione verso le IPD da sierotipi vaccinali era di:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 64% (OR:0,36 IC 95%: 0,20/0,64) se si consideravano tutti i controlli • 70% (OR:0,30 IC 95%: 0,17/0,55) se si consideravano solo i controlli ospedalizzati <p>Anche facendo l'adjusted analysis tramite regressione logistica i risultati erano simili (l'efficacia della vaccinazione verso le IPD da tutti i sierotipi in tutti i controlli era del 70% o del 72% se si consideravano le IPD da sierotipi vaccinali).</p> <p>Andando a stratificare per condizione di rischio si aveva un'efficacia di:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 50% (OR:0,50 IC 95%: 0,18/1,44 valori non statisticamente significativi) nei soggetti immunocompromessi (strato 1) • 75% (OR:0,25 IC 95%: 0,14/0,53 valori statisticamente significativi) nei soggetti immunocompetenti ma con una o più condizioni di rischio (strato 2) • 83% (OR:0,17 IC 95%: 0,02/1,67 valori non statisticamente significativi) nei soggetti immunocompetenti (strato 3) 	<p>Visto il basso numero di soggetti inclusi nello studio, non è possibile valutare l'efficacia del vaccino nei soggetti immunocompromessi (strato 1). Non è inoltre possibile dimostrare l'efficacia a lungo termine della vaccinazione con 23-PCV, visto che nello studio viene considerato il periodo dei 2-3 anni successivi all'introduzione del vaccino.</p>

Autore	Disegno dello studio	Nazione	Caratteristiche dello studio	Outcome	Commenti
Christenson (2004)	Studio di coorte prospettico	Svezia	<p><u>Popolazione:</u> 258.747 soggetti di oltre 65 anni di cui 134.045 non sono stati vaccinati nel periodo 1998-2000 con il vaccino pneumococcico o influenzale. Dei 124.702 soggetti appartenenti al gruppo dei vaccinati, 29.346 avevano ricevuto la vaccinazione con il vaccino influenzale, 23.249 con 23-PPV e 72.107 con entrambi.</p> <p><u>Istituzione promotrice:</u> Stockholm City Council, The Swedish Heart-Lung Foundation and Karolinska Institutet</p> <p><u>Descrizione:</u> per ogni soggetto i dati delle vaccinazioni, insieme ad alcuni dati personali, venivano incrociati con quelli provenienti dalle SDO e con i dati di mortalità.</p> <p>Inoltre ad un campione scelto in maniera random di 10.000 individui di oltre 65 anni residenti a Stoccolma tra Dicembre 2000 e Gennaio 2001, veniva chiesto di riempire un questionario su condizioni sanitarie e demografiche, in modo da identificare possibili confondenti nella coorte dei vaccinati rispetto a quella dei non vaccinati.</p>	<p>Nei soggetti vaccinati solo con vaccino pneumococcico veniva analizzata l'efficacia della vaccinazione verso i seguenti outcome:</p> <p>1)incidenza di ammissioni ospedaliere per:</p> <ul style="list-style-type: none"> • influenza: nei vaccinati con 23-PPV si aveva un OR di 0,70 (IC 95%: 0,49/1,03 p<0,1) • polmonite: nei vaccinati con 23-PPV si aveva un OR di 0,91 (IC 95%: 0,82/1,00 p<0,06) • IPD: nei vaccinati con 23-PPV si aveva un OR di 0,27 (IC 95%: 0,06/1,14 p<0,06) <p>2)mortalità intraospedaliera (/100.000 individui) per:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Influenza: nei vaccinati con 23-PPV si aveva un OR di 0,44 (IC 95%: 0,06/3,53 p<0,42) • Polmonite: nei vaccinati con 23-PPV si aveva un OR di 0,93 (IC 95%: 0,72/1,19 p<0,56) 	<p>Nello studio vengono valutati diversi outcome ma per molti di questi non è possibile scorporare i risultati dei soggetti vaccinati solo con 23-PPV rispetto a tutta la popolazione dei vaccinati.</p> <p>Dall'analisi dei questionari che indagano sulle caratteristiche sanitarie e demografiche emerge che i vaccinati rispetto ai non vaccinati sono più vecchi, hanno più frequentemente patologie croniche e più spesso sono istituzionalizzati. Pertanto viene esclusa la possibilità che vi sia una sovrastima dell'efficacia della vaccinazione.</p>

Autore	Disegno dello studio	Nazione	Caratteristiche dello studio	Outcome	Commenti
Ansaldo (2005)	Studio di coorte retrospettivo	Italia	<p><u>Popolazione:</u> 9.170 soggetti vaccinati con 23-PPV fra il 1 Gennaio 2000 ed il 1 Dicembre 2002; l'86% aveva più di 65 anni e gli altri avevano condizioni di rischio aumentato di contrarre un'infezione pneumococcica o di complicanze.</p> <p><u>Istituzione promotrice:</u> non specificata</p> <p><u>Descrizione:</u> per ogni soggetto dello studio venivano raccolti i dati delle vaccinazioni, le diagnosi di ospedalizzazione, la presenza di comorbilità, il periodo di ospedalizzazione e se il soggetto era istituzionalizzato.</p>	<p>L'outcome principale, valutato prima e dopo la vaccinazione, è l'ospedalizzazione per le seguenti patologie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tutte le cause (RR: 0,96 IC 95%: 0,94/0,98 statisticamente non significativo) • Asma e bronchite (RR: 1,82; IC 95%: 1,35/1,45 statisticamente significativo) • COPD (RR: 0,98; IC 95%: 0,85/1,13 statisticamente non significativo) • Otite media acuta (RR: 2,23; IC 95%: 1,36/3,70 statisticamente significativo) • Polmonite (RR: 1,12; IC 95%: 0,91/1,38 statisticamente non significativo) • Altre infezioni respiratorie (RR: 1,66; IC 95%: 0,99/2,78) statisticamente non significativo • Altre malattie otorinolaringoiatriche (RR: 1,32; IC 95%: 0,93/1,90 statisticamente non significativo) <p>L'outcome secondario è il tempo trascorso in ospedale, sempre per le stesse patologie, calcolato come differenza di giorni prima e dopo il periodo di vaccinazione (D):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tutte le cause (D: 0,7; p<0,001) • Asma e bronchite (D: 2; p=0,039) • COPD (D: 0,9 statisticamente non significativo) • Otite media acuta (D: 2 statisticamente non significativo) • Polmonite (D: 0,7 statisticamente non significativo) • Altre infezioni respiratorie (D: -0,5 statisticamente non significativo) • Altre malattie otorinolaringoiatriche (D: 1,3 statisticamente non significativo) <p>Con l'analisi multivariata, considerando età, stato vaccinale, comorbilità e residenza, veniva valutato il rischio di ospedalizzazione dei non vaccinati per:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tutte le cause (RR: 1,01; IC 95%: 0,95/1,07 statisticamente non significativo) • Asma e bronchite (RR: 1,64; IC 95%: 1,14/2,37; p=0,008) • COPD (RR: 1,23; IC 95%: 1,02/1,49; p=0,035) • Otite media acuta (RR: 2,25; IC 95%: 1,30/3,92; p=0,004) • Polmonite (RR: 1,38; IC 95%: 1,07/1,76; p=0,012) • Altre infezioni respiratorie (RR: 1,87 IC 95% 1,25/2,81 p=0,002) • Altre malattie otorinolaringoiatriche (RR: 1,14; IC 95%: 0,72/1,80 statisticamente non significativo) 	<p>I risultati di questo studio sono contrari a quelli provenienti da altri lavori al momento disponibili. Questo può in parte essere dovuto al fatto che la popolazione in studio è costituita sia da soggetti ultrasessantacinquenni che anche da giovani. Questi due gruppi di età differiscono per alcune caratteristiche; infatti i soggetti di età superiore ai 65 anni sono più prone a sviluppare diabete mellito e malattie cardiovascolari mentre quelli con età compresa fra i 12 ed i 64 anni hanno una prevalenza maggiore dei primi di asma, COPD, immunodeficienza ed asplenia.</p>

Autore	Disegno dello studio	Nazione	Caratteristiche dello studio	Outcome	Commenti
Lexau (2005)	Studio di popolazione	USA	<p><u>Popolazione:</u> 4.978.000 soggetti di oltre 50 anni residente nell'anno 2002 in 8 aree geografiche degli USA.</p> <p><u>Istituzione promotrice:</u> CDC Emerging Infections Program</p> <p><u>Descrizione:</u> vengono considerati casi i soggetti che dal 1998 al 2003 hanno manifestato meningite, polmonite invasiva o batteriemiasenza localizzazione specifica. Per tutti i soggetti in studio viene valutata la presenza di condizioni di comorbidità.</p>	<p>L'incidenza annuale di IPD dal 1998-1999 al 2002-2003 negli ultracinquantenni ha avuto una riduzione del 28% (IC 95%: -31/-24%) se si considerano le IPD da tutti i sierotipi, del 55% (IC 95%: -58/-51%) se si considerano quelle da sierotipi compresi nel 7-PCV.</p> <p>I risultati migliori si sono avuti nei soggetti di 75-84 anni nei quali la riduzione di IPD da sierotipi compresi nel 7-PCV è stata del 62%.</p> <p>Considerando invece le IPD da sierotipi compresi nel 23-PPV non si è assistito a nessuna modificazione mentre per le IPD da altri sierotipi si è avuto un aumento del 13% (IC 95%: 1/27%).</p> <p>Analizzando nello specifico le varie IPD, si notava che l'incidenza di meningiti non variava negli anni mentre per le batteriemie senza localizzazione specifica e per le polmoniti invasive si assisteva ad una riduzione rispettivamente del 57% (IC 95%: -62/-52%) e del 20% (IC 95% :-24/-15%).</p> <p>Negli anni si è assistito ad un aumento statisticamente significativo di soggetti con condizioni di comorbidità: (infezioni da HIV, diabete, patologie polmonari croniche).</p> <p>Il tasso di mortalità per IPD ha subito una riduzione del 18% (IC 95%: -27/-9%) per riduzione dei casi di IPD, ma la letalità per questa patologia è passata dal 15,7% al 19,5% (p=0,001).</p>	<p>Questo studio indica la possibilità che i soggetti adulti o anziani, nonostante abbiano bassi tassi di copertura vaccinale per 23-PPV, possano comunque beneficiare della vaccinazione con 7-PCV dei bambini, che causa per effetto indiretto una riduzione di incidenza di IPD.</p> <p>Tuttavia non è possibile stabilire se questo effetto sia simile anche in altri contesti geografici o in altre popolazioni; tale effetto infatti potrebbe differire in popolazioni con una diversa distribuzione dei sierotipi di pneumococco o con una maggior o minore prevalenza di patologie croniche fra gli anziani.</p>

Autore	Disegno dello studio	Nazione	Caratteristiche dello studio	Outcome	Commenti
CDC (2005)	Studio di popolazione	USA	<p><u>Popolazione:</u> 16 milioni di persone che nell'anno 2000 erano residenti in alcune aree selezionate degli USA</p> <p><u>Istituzione promotrice:</u> CDC</p> <p><u>Descrizione:</u> attraverso i dati di sorveglianza attiva dell' ABCs (Active Bacterial Core surveillance of the Emerging Infections Program Network) vengono stimati i casi di IPD con l'utilizzo dei dati di laboratorio ed i campioni isolati vengono sierotipizzati.</p>	<p>Dal 1998-1999 al 2003 l'incidenza di IPD da sierotipi compresi nel 7-PCV nei soggetti con più di 5 anni è diminuita del 62% (IC 95%: 59/66%), con il maggior effetto negli ultrasessantacinquenni.</p> <p>Anche l'incidenza di IPD da tutti i sierotipi ha subito una riduzione del 29% (IC 95%: 25/33%) mostrando sempre il maggior effetto in soggetti di oltre 65 anni.</p> <p>L'incidenza di IPD da sierotipi compresi nel 23-PPV e non compresi nel 7-PCV è aumentata dell'11% (IC 95%: 3/21%).</p> <p>Analizzando i casi totali di IPD da sierotipo vaccinale prevenuti con la campagna nazionale di vaccinazione, viene valutato che la maggior parte (69%) siano stati prevenuti per effetto indiretto della vaccinazione.</p> <p>Anche tenendo conto del contemporaneo aumento dei casi di IPD da sierotipi non compresi nel 7-PCV, l'effetto indiretto della vaccinazione superava comunque l'effetto diretto.</p>	<p>L'effetto indiretto della vaccinazione con 7-PCV potrebbe essere dovuto ad una riduzione del carriage nasofaringeo di ceppi compresi nel vaccino fra i bambini vaccinati, il che comporta una ridotta trasmissione ai bambini non vaccinati ed agli adulti (herd immunity).</p> <p>Tuttavia non è possibile escludere che vi sia anche un trend temporale in questo Paese responsabile del cambiamento di incidenza di IPD.</p>

Autore	Disegno dello studio	Nazione	Caratteristiche dello studio	Outcome	Commenti
McBean (2005)	Studio di popolazione	USA	<p><u>Popolazione:</u> soggetti di oltre 65 anni residenti in uno dei 50 Stati o Distretti della Columbia, identificati mediante Medicare (identifica l'84-90% dei soggetti di questa fascia d'età).</p> <p><u>Istituzione promotrice:</u> non specificata</p> <p><u>Descrizione:</u> per ognuno di questi soggetti veniva valutato se avevano avuto una diagnosi di IPD (setticemia pneumococcica o meningite pneumococcica o malattia pneumococcica in altri siti normalmente sterili).</p>	<p>Viene calcolato il trend del tasso di ospedalizzazione per IPD dal periodo 1996-7 al 2002-3, passando per il 2000, anno di introduzione del 7-PCV. Rispetto al periodo baseline, negli anni 2000-1, 2001-2 e 2002-3 si assisteva ad una riduzione del tasso annuale di ospedalizzazione per IPD rispettivamente del 22,6%, 30,2% e 40,6% (p<0,0001 in tutti e tre i casi). L'analisi statistica multivariata, condotta tenendo conto delle variabili età, sesso e razza, confermava questo trend e metteva in evidenza che il trend tra i neri era statisticamente più consistente che tra i bianchi, che la riduzione del tasso di ospedalizzazione nella fascia d'età di 65-74 anni non era statisticamente significativa ed infine che non c'era nessuna differenza fra i due sessi.</p>	<p>Gli autori ipotizzano, come possibile spiegazione della riduzione nelle ospedalizzazioni, che possa avere avuto un ruolo importante il fenomeno della herd-immunity anche se non escludono che possano aver contribuito anche l'effetto diretto della vaccinazione con PPV-23 o la presenza di un trend temporale. I limiti dello studio sono sicuramente la mancanza di una conferma istologica della diagnosi di IPD e una sottostima delle ospedalizzazioni, che secondo altri lavori si aggira intorno al 60%, relativa all'utilizzo di un sistema passivo di raccolta dei dati.</p>

Autore	Disegno dello studio	Nazione	Caratteristiche dello studio	Outcome	Commenti
Shafinoori (2005)	Studio di popolazione	USA	<p>Popolazione: pazienti ammessi in 7 ospedali di New York (5 primary care e 2 tertiary care) dal Luglio 1998 al Giugno 2004, ossia 2 anni prima e 4 anni dopo l'introduzione universale della vaccinazione universale con 7-PCV.</p> <p><u>Istituzione promotrice:</u> non specificata</p> <p><u>Descrizione:</u> dall'incrocio dei dati provenienti dai 2 laboratori microbiologici e dai database ospedalieri, venivano identificati i casi di IPD (720). Inoltre per ogni paziente veniva registrata l'età, il campione dal quale era stato isolato il microorganismo <i>Streptococcus pneumoniae</i>, la suscettibilità antibiotica e per il periodo precedente l'introduzione della vaccinazione anche la presentazione clinica dell'IPD, il focus dell'infezione e lo stato di salute precedente al ricovero, includendo eventuali patologie croniche.</p>	<p>Tra i soggetti adulti la manifestazione clinica più comune di IPD era la polmonite batteriemic.</p> <p>La riduzione di IPD, considerando il periodo precedente e successivo all'introduzione della vaccinazione, si attestava intorno al 17% ($p < 0,0001$) considerando tutte le fasce d'età, intorno al 12% ($p < 0,08$) nei soggetti di 18-49 anni e intorno al 30% ($p < 0,05$) nei soggetti di oltre 65 anni.</p> <p>Non si assisteva a nessun cambiamento di incidenza statisticamente significativo per le fasce d'età comprese fra i 50 e i 65 anni.</p> <p>La tipizzazione dei campioni è stata fatta solo in un 20% di essi per cui non è possibile stabilire se vi sia stata una riduzione delle IPD interessante soprattutto i sierotipi vaccinali o se si sia verificato il fenomeno del replacement.</p>	<p>Gli autori ritengono che alcune possibili spiegazioni della riduzione di incidenza di IPD nelle fasce d'età di 18-49 anni e oltre i 65 anni siano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fenomeno dell'immunità di gregge: la ridotta trasmissione dei sierotipi vaccinali (7-PCV) di pneumococco può in parte aver ridotto gli episodi di IPD negli adulti • Aumento della copertura vaccinale per 23-PPV negli ultrasessantacinquenni A New-York nel periodo che va dal 1999 al 2002: in parte potrebbe aver ridotto l'incidenza di IPD in questi soggetti • Ridotta frequenza di infezioni influenzali o simil-influzzali nel periodo dello studio: tali infezioni sono importanti fattori predisponenti per le polmoniti pneumococciche e per le IPD fra gli adulti

Autore	Disegno dello studio	Nazione	Caratteristiche dello studio	Outcome	Commenti
Public Health Agency of Canada (2006)	Studio di popolazione	Canada	<p><u>Popolazione:</u> 4.200.000 soggetti residenti nel British Columbia, di cui 203.435 bambini con meno di 5 anni</p> <p><u>Istituzione promotrice:</u> Public Health Agency of Canada</p> <p><u>Descrizione:</u> in questo Paese nel Settembre 2003 è stata introdotta la vaccinazione universale con 7-PCV nei bambini e dal 1998 quella con 23-PPV per gli ultrasessantacinquenni e per i soggetti a rischio. Viene valutata la variazione d'incidenza di IPD nel periodo 2002-2005.</p>	<p>Nel 2005 si è assistito ad una riduzione di incidenza di IPD del 67% fra i bambini con meno di 5 anni.</p> <p>Per le fasce d'età di 5-9 anni e 10-14 anni invece la riduzione d'incidenza non era statisticamente significativa.</p> <p>Negli ultrasessantacinquenni invece vi era un lieve aumento di incidenza (da 87/100.000 a 115/100.000), anche se non statisticamente significativo (p=0,06).</p> <p>Considerando infine tutte le fasce d'età, l'incidenza di IPD non era cambiata in maniera significativa nel periodo oggetto dello studio.</p>	<p>Questi risultati sono in contrasto con quelli che emergono dagli USA. Le possibili spiegazioni che emergono da questo report sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fenomeno del serotype replacement: in un report precedente si è notato che 2 anni dopo l'introduzione del programma universale di vaccinazione con 7-PCV nello stato di Alberta, si è assistito negli ultrasessantacinquenni ad una riduzione di sierotipi di pneumococco associati al 7-PCV ma nello stesso tempo ad un aumento di quelli non compresi nel 7-PCV o nel 23-PPV • Differenze nei sistemi di report delle IPD fra USA e Canada: negli USA vi è un sistema di sorveglianza attivo mentre in Canada il sistema è passivo. Questo spiega le differenze di incidenza di IPD nei soggetti ultrasessantacinquenni nei 2 Paesi (60 casi / 100.000 negli USA e 16 casi / 100.000 in Canada).

Appendice G: Acronimi ed abbreviazioni usati nel testo

ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CRD	Centre for Review and Dissemination
D	Difference
DARE	Database of Abstracts of Reviews and Effects
ESPID	European Society for Pediatric Infection Diseases
FDA	Food and Drug Administration
FIMP	Federazione Italiana Medici Pediatri
IC 95%	Intervallo di Confidenza al 95%
IPD	Infezioni Pneumococciche Invasive
ISTAT	Istituto Nazionale di Statistica
JCVI	Joint Committee on Vaccination and Immunization
MMG	Medici Medicina Generale
MMWR	Morbidity and Mortality Weekly Report
MOIGE	Movimento Italiano Genitori
NACI	Advisory Committee on Immunization
NNT	Number Needed to Treat
OMA	Otite media acuta
OR	Odds Ratio
PCR	Polimerase Chain Reaction
PCV	Vaccino Pneumococcico Coniugato
PLS	Pediatri di Libera Scelta
PNV	Piano Nazionale Vaccini
PPV	Vaccino Pneumococcico Polisaccaridico
RCT	Trial Randomizzato Controllato
RD	Rate Difference
RMR	Registro di Mortalità Regionale
RR	Relative Risk
SDO	Scheda di dimissione ospedaliera
SIMI	Sistema di notifica delle malattie infettive

Appendice H: Realizzazione del Dossier

Di seguito riportiamo un'analisi delle diverse voci che hanno permesso la stesura di questo Dossier.

Voci	Unità
Recupero testi articoli originali	128 gratuiti +23 a pagamento
Contratto di collaborazione	1 anno a part-time
Contratto di collaborazione	1 anno a part-time

A queste voci vanno aggiunte quelle relative al tempo-persona di un operatore del Centro di Documentazione dell'Agenzia Regionale di Sanità della Toscana che ha affiancato e supportato il lavoro degli autori per quanto riguarda il recupero del materiale documentativi. Infine va aggiunto anche il tempo-persona di uno degli autori non quantificabile perché solo parzialmente e in maniera intermittente dedicato alla realizzazione del dossier. Tra i costi risparmiati vanno menzionati quelli relativi a 128 articoli liberamente accessibili su Internet o gentilmente inviati o da alcune biblioteche o dai rispettivi autori come reprint, nell'ambito di quello scambio culturale ancora vigente nel mondo della ricerca scientifica.

Inoltre la disponibilità delle moderne tecniche di diffusione dell'informazione consente di evitare la trasmissione cartacea a stampa del dossier, affidando questo compito ai siti internet presso i quali sarà possibile scaricare il testo completo.