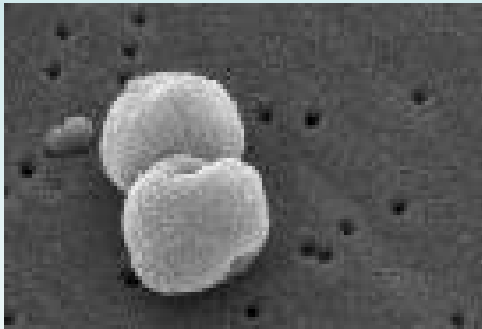


**Workshop LE MENINGITI BATTERICHE:
ASPETTI MICROBIOLOGICI, IMMUNOLOGICI ED EPIDEMIOLOGICI**
Roma, ISS, 4-5 Luglio 2005



Vaccini antipneumococco

Gaetano M Fara

DSSP, Università "la Sapienza" Roma

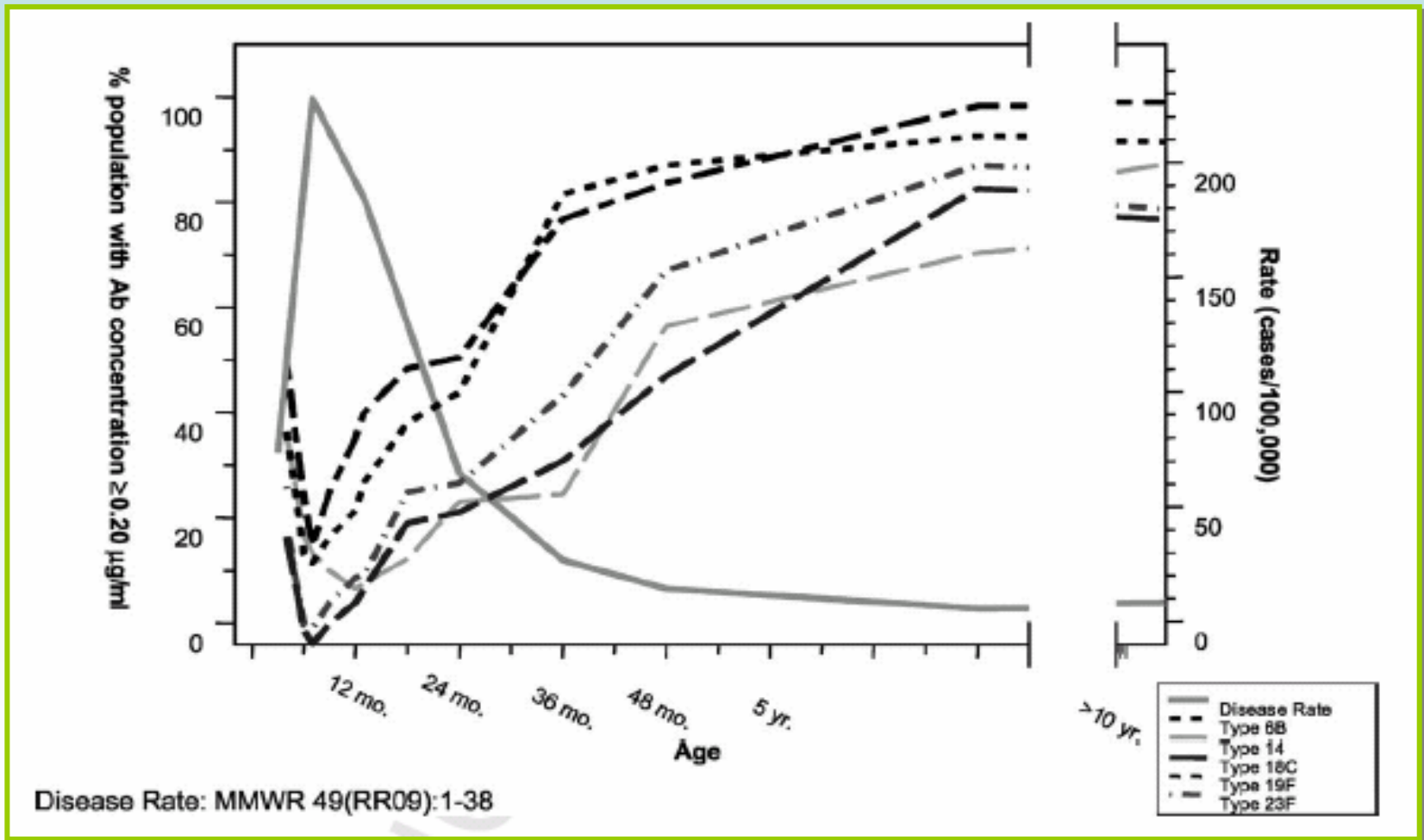


Fattori di rischio per l'infezione da *S. pneumoniae*

< 2 anni	OR (95% IC)/P	Adulto	OR (95% IC)
Drepanocitosi	52,0 (827- 171)	Diabete	2,2 (1, -5,5)
Asma	2,7 (1,2-6,2)	M. Cardiovasc.	15,0 (12- 18)
Nido	2,5 (P<0,001)	Fumo 25-64a	2,6 (1,9- 3,5)
Svezz. precoce	0,4 (P<0,05)	Fumo ≥65a	2,2 (1,4- 3,4)
Affollamento	2,7 (P<0,01)	M. Polmonari	27,0 (20-35)
Basso reddito	1,8 (P<0,02)	Alcool 30-64a	4,1 (2,9- 6,1)

Churchill J, 1998, Pastor P, 1998

Prevalenza di Ab polisaccaridici capsulari sierotipo-specifici ed incidenza della patologia per età



Luis Jódar et al, Vaccine (2003)



Il vaccino polisaccaridico 23-valente

Vaccino polisaccaridico 23-V

- **23 antigeni** polisaccaridici capsulari purificati:
- **dosaggio** ridotto di ciascun antigene (25 mg rispetto ai 50 mg)
- **immunità** dopo 10-15 giorni dalla vaccinazione
- **efficacia protettiva:**
 - 50-70% di per le forme invasive
 - 56-57% per tutte le forme di infezione
- **livello anticorpale** elevato per almeno 5 anni

Variabilità dell'efficacia protettiva della vaccinazione

Efficacia complessiva	56%
Età ≥ 65 anni	75%
Dopo 5-8 anni dalla vaccinazione	71%
Nei soggetti con:	
• Diabete mellito	84%
• Coronaropatie	73%
• Insuff. card. congestizia	69%
• Insuff. polmon. cronica	65%
• Splenectomia	75%

Butler et al, 1993

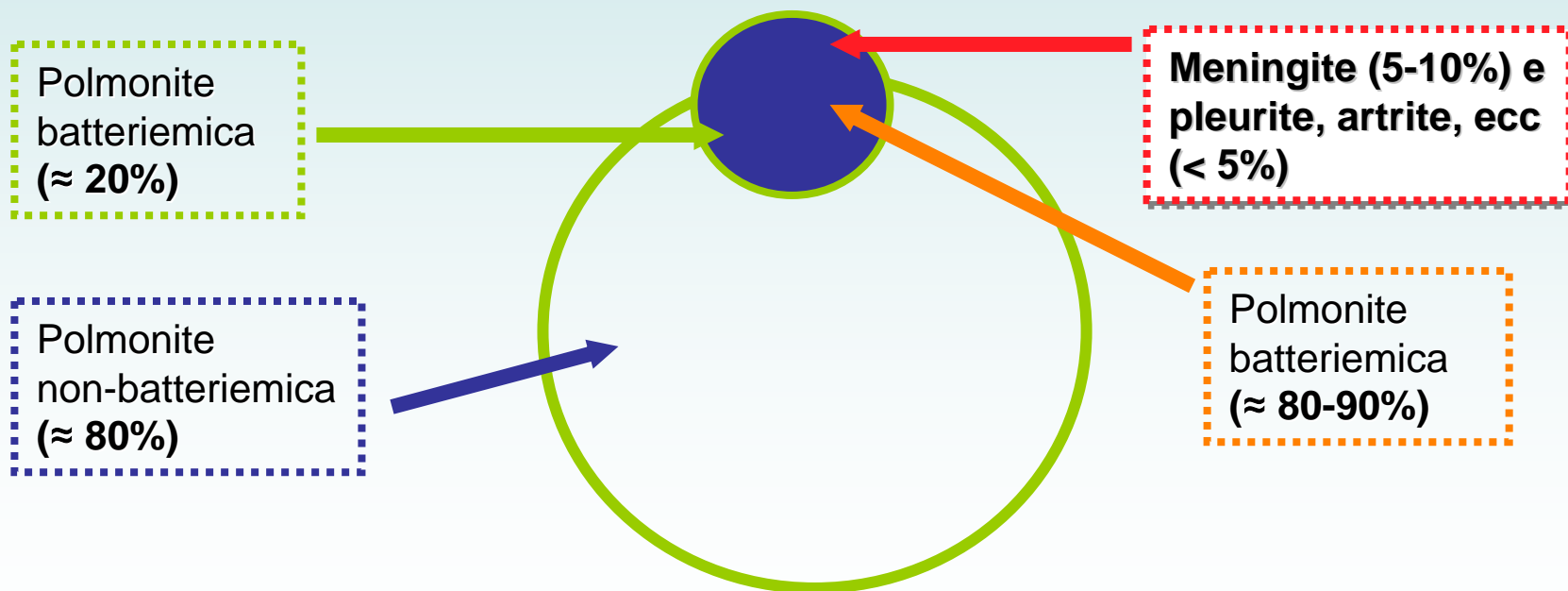
La vaccinazione è raccomandata

- **anziani >65 anni**
- **adulti** affetti da: patologie cronic-degenerative (es: **BPCO**, **enfisema**, cardiopatie croniche) e patologie immunodepressive (es: asplenia, insufficienza renale, tumori del sangue, altre neoplasie diffuse, trapianti, ecc.)
- **Vaccinazione raccomandata dal recente Piano Nazionale Vaccini 2005-2007**

Sovrapposizione tra polmoniti da *S. pneumoniae* ed infezioni invasive

**Polmoniti da
*S. pneumoniae***

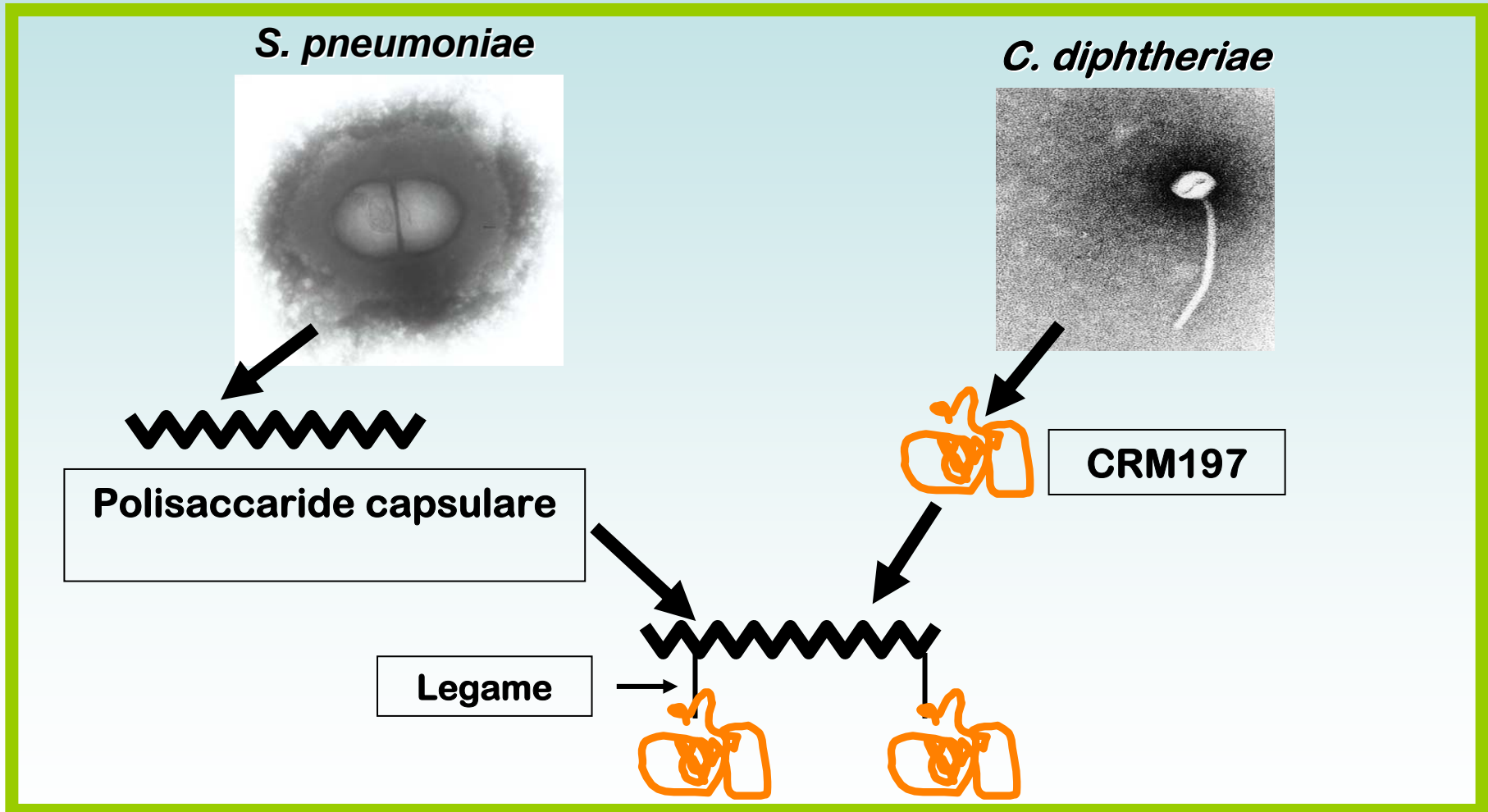
**Malattie invasive da
*S. pneumoniae***





Il vaccino eptavalente coniugato

Coniugazione Polisaccaride Capsulare - Proteina Carrier



Vaccino eptavalente coniugato

Sierotipi capsulari

Saccaridi

Proteina vettrice

**Metodo di
coniugazione**

Per dose:

Saccaridi

CRM₁₉₇

AIPO₄

Sierotipi 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, and 23F

**Tutti polisaccaridi, eccetto
oligosaccharide di 18C**

CRM₁₉₇

Aminazione riduttiva

2 µg eccetto 6B at 4 µg

Dose totale = 16 µg

20 µg

0.5 mg

Vaccino pneumococcico coniugato: *quali attese?*

- ▲ **Indurre una risposta anticorpale protettiva nella popolazione infantile**
 - ▲ Già da 6 - 8 settimane di età
 - ▲ Con anticorpi funzionali (attività opsonizzante)
- ▲ **Indurre un efficace “*priming*”, con conseguente memoria immunologica**
 - ▲ Risposta anamnesticca a successive esposizioni
 - ▲ “Effectiveness” a lungo termine del vaccino
- ▲ **Generare immunità a livello mucosale**
 - ▲ Riduzione del “carriage” naso-faringeo
 - ▲ Herd immunity



**Efficacia
protettiva nelle
forme invasive**

Efficacia Protettiva del PCV-7

Dati Esperienza USA - CDC

- ▲ Il vaccino eptavalente coniugato approvato per il commercio nel Febbraio 2000
- ▲ Vaccino disponibile in Aprile 2000
- ▲ Utilizzo in larga scala da Giugno 2000

Immunogenicità del PCV-7 in uno schema a 2+1 dosi (3, 5 & 11-12 mesi d'età)

▲ L'efficacia pre-registrativa è stata definita con uno schema a 3 dosi + booster (2, 4, 6 & 12-15 mesi di età)

▲ ***Schedula primaria approvata dall'EMEA.***

▲ Uno schema a 2 dosi + booster (3, 5 & 11-12 mesi di età) rappresenta lo standard di alcuni Paesi EU (tra i quali l'Italia)

Northern California Kaiser Permanent *Studio Clinico di Efficacia*

Neonati sani, 2 mesi di età

- ▲ Immunizzazione a 2, 4, 6 e 12-15 mesi di età
- ▲ Studio Randomizzato, Controllato, in doppio cieco
 - ▲ Vaccino Pneumococcico coniugato, 7-valente
 - ▲ Vs. Vaccino Meningococcico C coniugato (controllo)
 - ▲ Randomizzazione 1 : 1

Dose	No. soggetti riceve nti (PCV-7)	No. soggetti riceve nti (Controlli)
1	18,927	18,941
2	17,174	17,196
3	14,565	15,536
4	10,940	10,995

Shinefield et al, *Ped.Infect.Dis.J.* 1999; 18:757-63

Efficacia nelle Patologie Invasive (IPD)

	Pnc-CRM7	Controlli	Efficacia stimata (%)	95% CI
No. di bambini	18,927	18,941		
Casi				
Per protocol*	1	39	97.4	82.7, 99.9
Intent to treat†	3	49	93.9	79.6, 98.5
Tutti i sierotipi				
Intent to treat†	6	55	89.1	73.7, 95.8 (p ≤ 0.001)

* Dopo 3 dosi.
† Dopo ciascun numero di dosi.

Black S, Shinefield H et al. Pediatr Infect Dis J. 2000;19:187-195.

Patologie Invasive per diagnosi

Studio Pre-registrativo (MARZO 2000, ITT analysis)

Data	Diagnosi	No. casi IPD	
		PNC7V	Controlli*
MAR 2000			
	Batteriemia	1	32
	Polmonite Batteriémica	1	10†
	Sepsi	1§	7
	Meningite	0	5‡
	Cellulite Batteriémica	0	1
	Totale	3	55

* Controlli, vaccine MNCC

Shinefield et al, Ped.Infect.Dis.J. 1999; 18:757-63

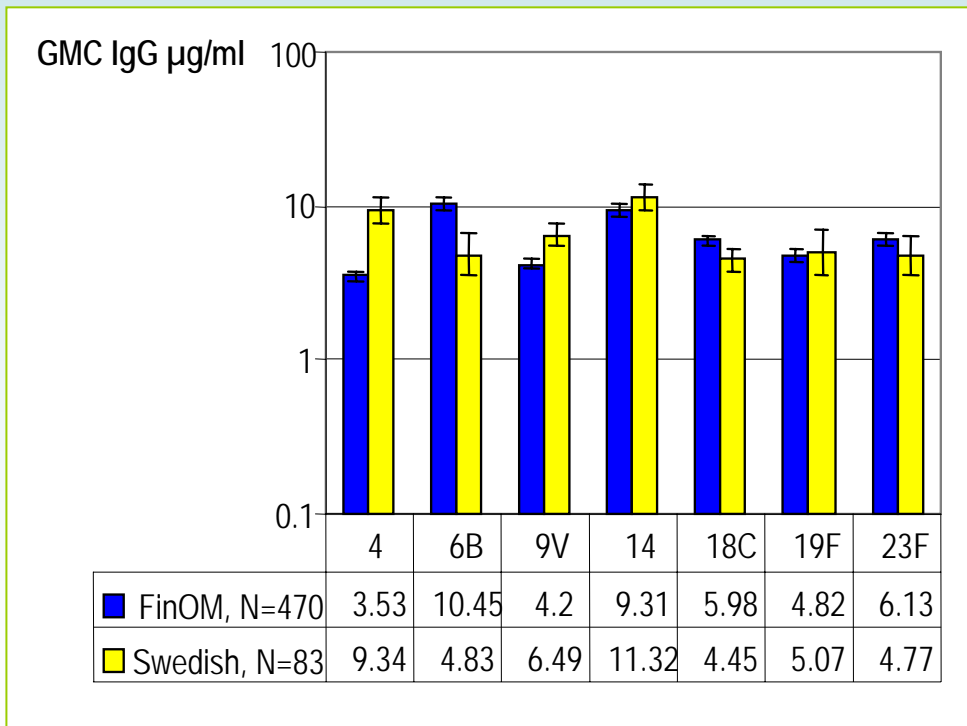
† 1 decesso

‡ 1 decesso

§ 1 decesso

Livelli anticorpali al termine del ciclo vaccinale

- un mese dopo la 3° dose (3, 5, 12) nello studio Svedese
- un mese dopo la 4° dose (2, 4, 6, 12-15) nello studio FinOM

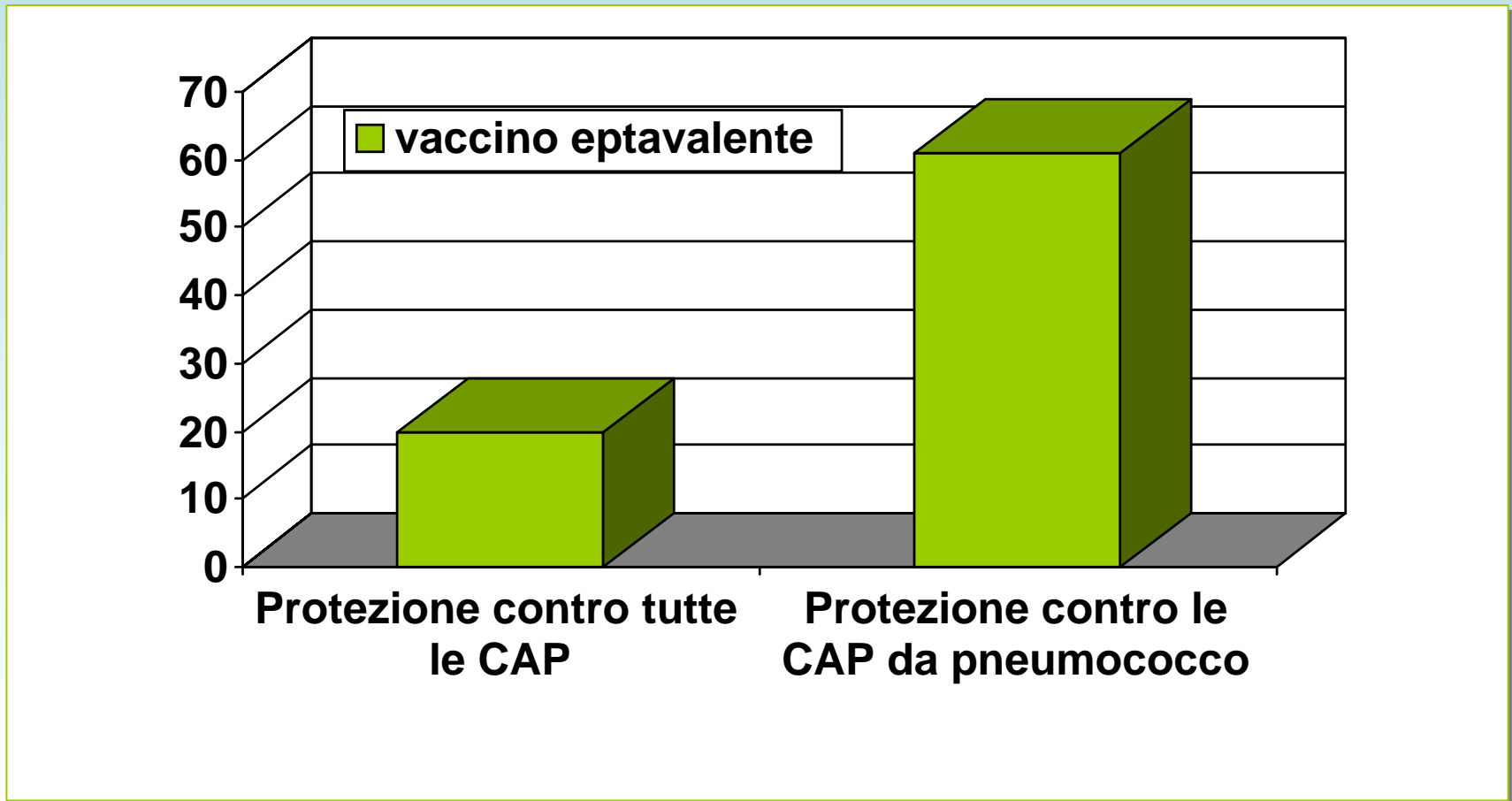


	% $\geq 0.5 \mu\text{g/mL}$	
Sierotipo	Kaythy, 2005	FinOM
4	100	95
6B	91	96
9V	100	100
14	100	100
18C	100	100
19F	87	100
23F	94	100



**Efficacia verso le
forme non invasive
(polmoniti, otiti
medie)**

Protezione teorica indotta dal vaccino vs le polmoniti acquisite in comunità (C.A.P.)



Esposito S et al, Vaccine 2003

Prevenzione Polmoniti con Dx clinica

*“positive film” nello Studio NCKP **

(Primo episodio in soggetti fino a 2 anni di età)

Gruppo Età	Intent-to-Treat Analysis		
	Efficacia (%)	(95% I.C.)	P-value
<12 mesi	24.3	(4.1 – 40.2)	p = 0.02
<24 mesi	22.7	(8.7 – 34.5)	p=0.002

Black et al, PIDJ, 2002

*Episodi di polmoniti con infiltrato(i) in area peri-ilare o consolidamento/effusione

Prevenzione di Otitis Media

TYPE OR CAUSE OF ACUTE OTITIS MEDIA	NO. OF EPISODES		VACCINE EFFICACY (%)	
	PNEUMOCOCCAL VACCINE	CONTROL VACCINE	POINT ESTIMATE†	95% CI
Any	1251	1345	6	-4 to 16
Any confirmed by presence of middle-ear fluid	1177	1267	7	-5 to 17
Culture-confirmed pneumococcus	271	414	34	21 to 45
Caused by pneumococcal serotypes included in the vaccine				
All seven combined	107	250	57	44 to 67
Caused by cross-reactive pneumococcal serotypes				
All combined	41	84	51	27 to 67
Caused by other pneumococcal serotypes‡				
All combined	125	95	-33	-80 to 1
Caused by <i>H. influenzae</i>	315	287	-11	-34 to 8
Caused by <i>M. catarrhalis</i>	379	381	-1	-19 to 15

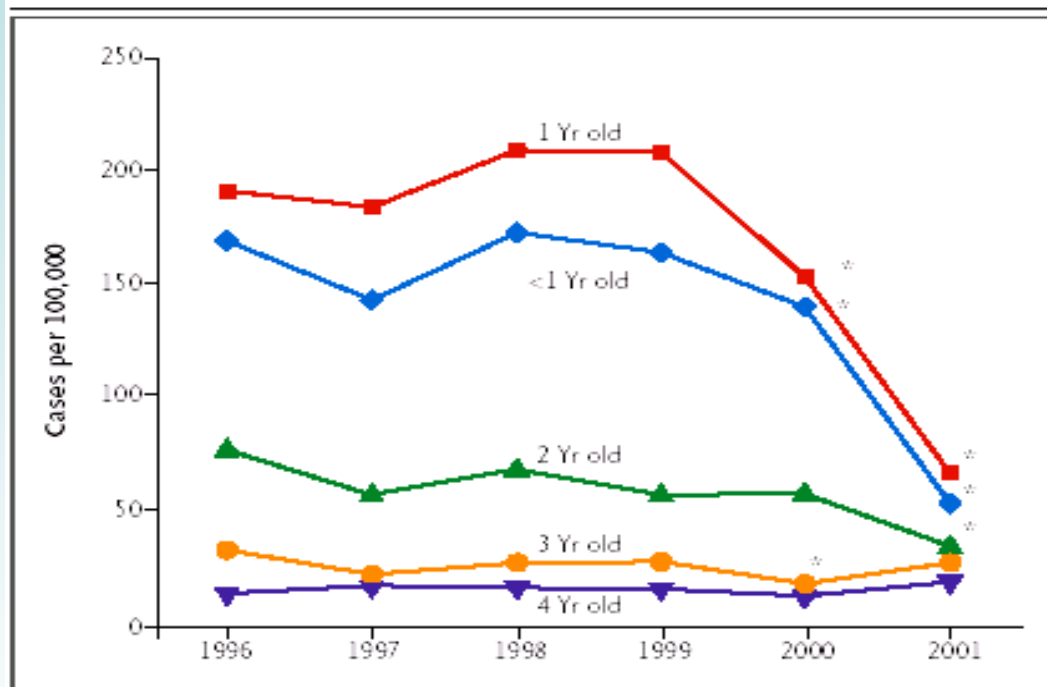
Eskola J et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. N.Engl.J.Med. 2001;344(6):403-9.



Impatto di un Programma Vaccinale Universale

Incidenza di IPD per età ed anno di osservazione

Active Bacterial Core Surveillance of the C.D.C. (USA)



Significativo Declino delle IPD dopo l'introduzione del Vaccino Coniugato

Figure 1. Rates of Invasive Pneumococcal Disease among Children under Five Years Old, According to Age and Year.

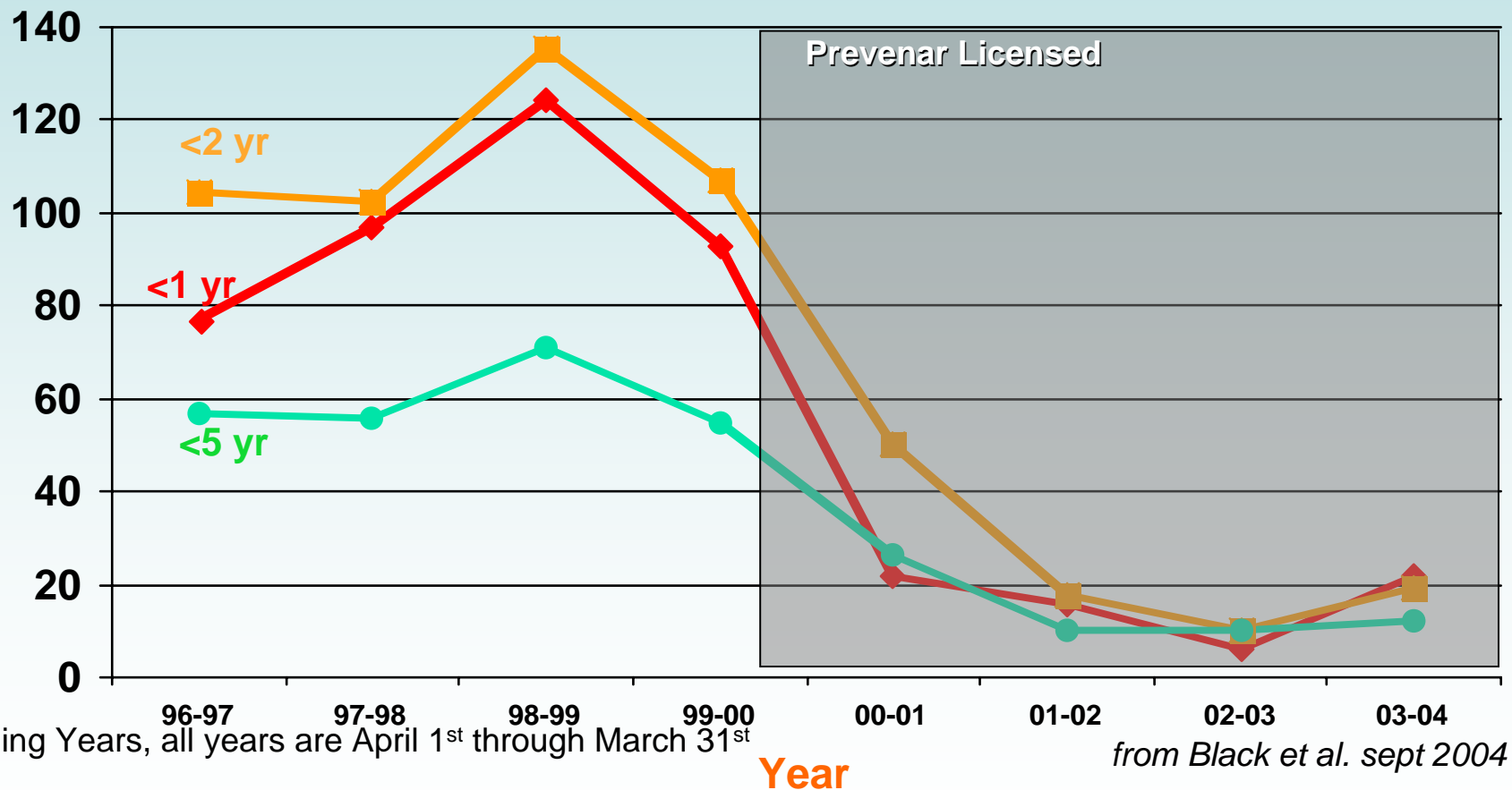
Data are from the Active Bacterial Core Surveillance from 1996 through 2001. The 1996 and 1997 rates do not include data from New York State. Asterisks indicate $P < 0.05$ for comparisons of the rate in 2000 or 2001 with the combined rate for 1998 and 1999.

Whitney et al. N Engl J Med 2003;348:1737-46

Impatto di un Programma Vaccinale Universale

Esperienza USA

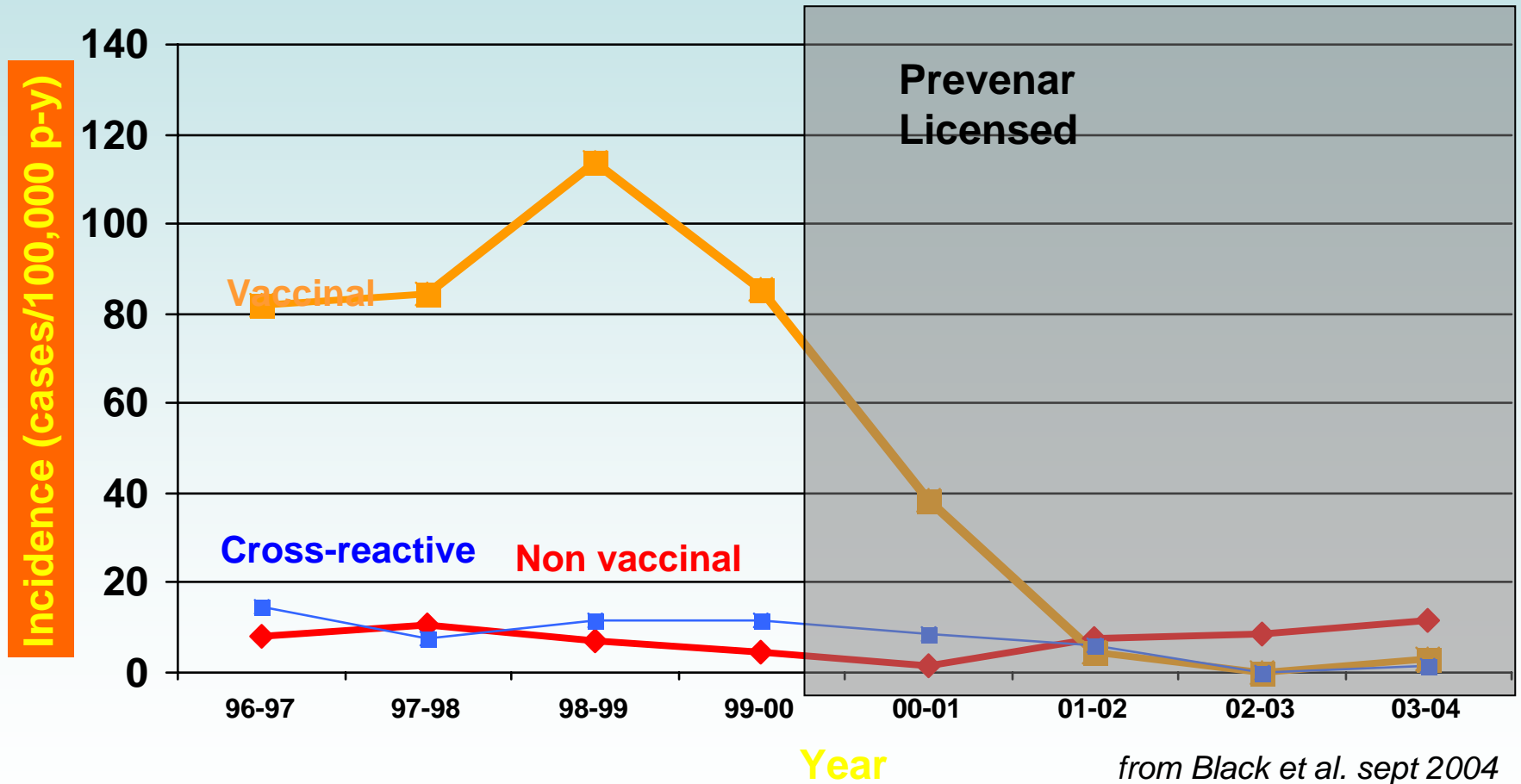
Incidenza annuale di IPD in soggetti < 5 anni di età (totale sierotipi)



Impatto di un Programma Vaccinale Universale

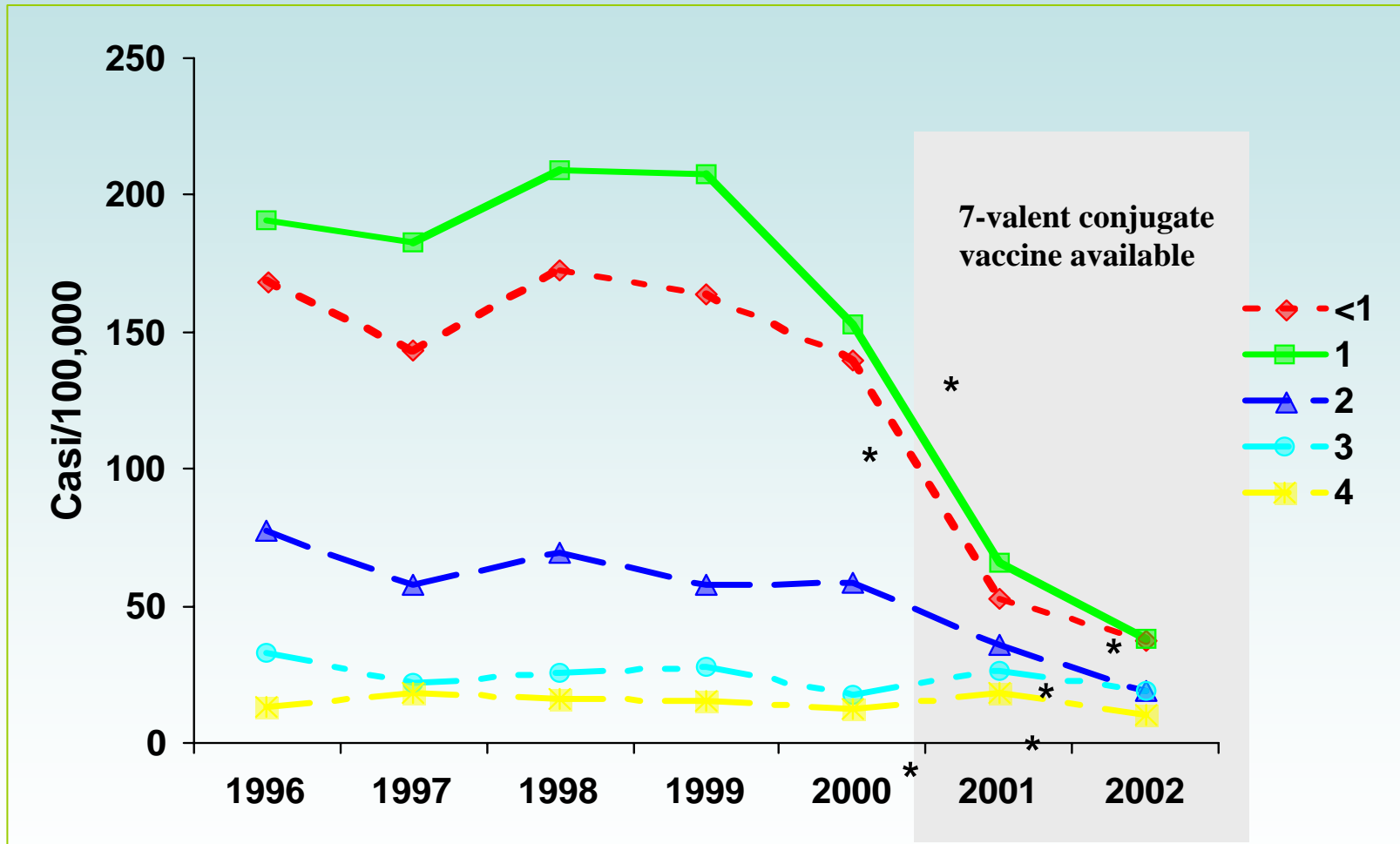
Esperienza USA

Incidenza annuale di IPD in soggetti < 5 anni di età (per sierotipi)



Riduzione delle infezioni invasive da Pneumococco

Bambini sotto i 5 anni di età

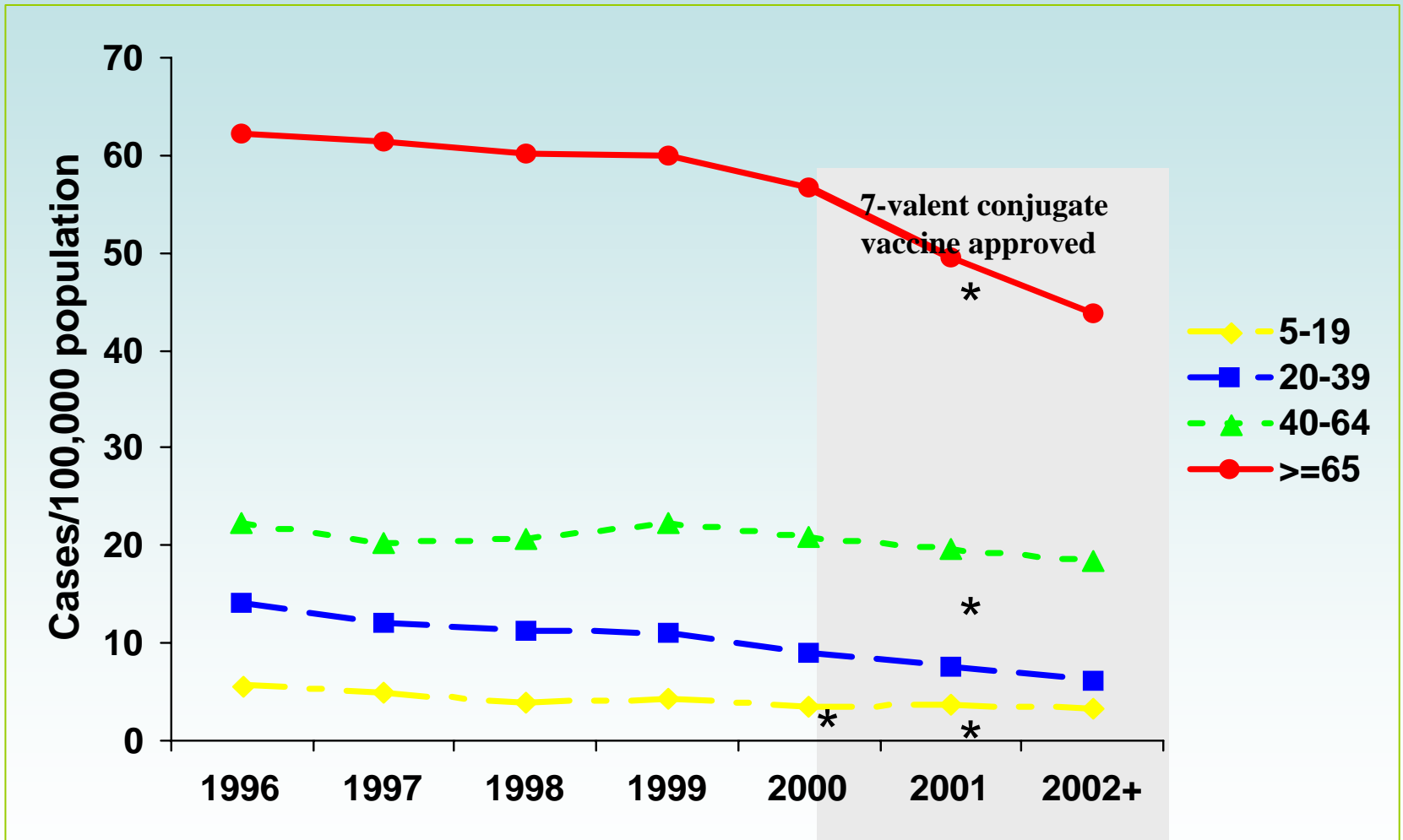


* $P < 0.05$

Whitney, Farley, et al NEJM, 2003

Riduzione delle infezioni invasive da Pneumococco

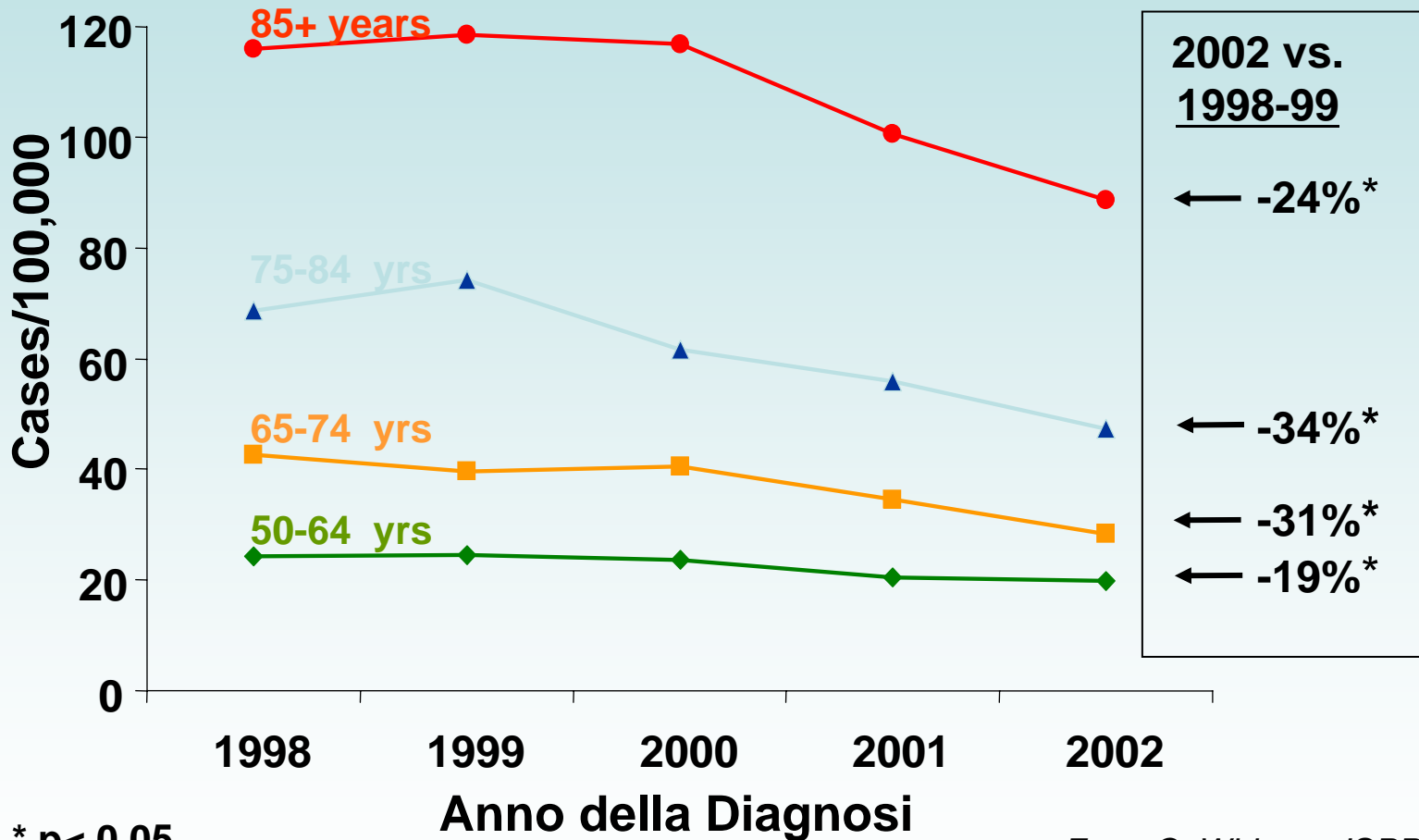
Adulti e anziani non vaccinati



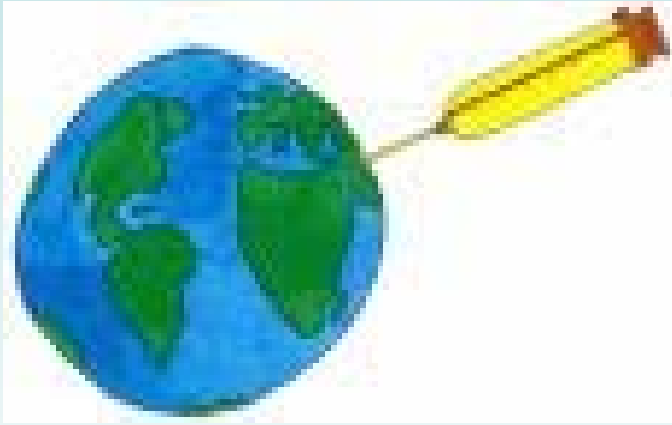
* $P < 0.05$

Whitney, Farley, et al NEJM, 2003

Incidenza di IPD per età ed anno di osservazione: *Active Bacterial Core Surveillance of the C.D.C. (USA)*



From C. Whitney, ISPPD, 2004



**A seguito della
vaccinazione,
avviene una
sostituzione dei
sierotipi vaccinali
con sierotipi non
vaccinali?**

Sostituzione di sierotipi: *rischio o realtà?*

I dati dell' ABC network per IPD

Sierotipo	Casi/100,000 pop		Differenza in incidenza (casi / 100,000 pop)	% variazione	95% CI
	1998/9 baseline	2003			
Vaccinale	158	6	-152	-96	-97, -94
Correlato al Vaccino	20	13	-7	-35	-51, -12
Non-vaccinale	12	19	+7	+58	+19, +111
Tutti i serotipi	190	38	-152	-80	NA

From C. Whitney , ICAAC 2004

Schutze GE, Tucker NC, Mason EO Jr

Impact of conjugate pneumococcal vaccine in Arkansas.

Pediatr Infect Dis J 2004 12 1125-9

From 1998-00 to 2001-03:

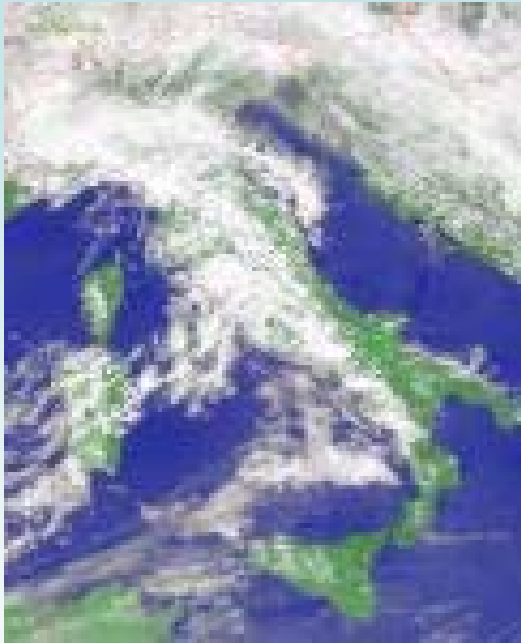
- At all ages: IPD decreased from 5.8 to 3.0/100,000 (from 20.5 to 4.9 in Blacks)
- At age ≤ 24 m: IPD decreased from 44.2 to 8.3/100,000 (from 164 to 35 in Blacks).

From 1998-00 to 2001-03:

- At all ages: non vaccinal isolates grew from 3.7/100 to 44/100 ($p < 0.001$)
- At age ≤ 24 m: non vaccinal isolates grew from 1.3/100 to 30.5/100

Esperienza Clinica: conclusioni

- ▲ Efficacia del Vaccino verso le IPD causate da sierotipi del vaccino
- ▲ Significativa riduzione di IPD in soggetti non immunizzati, grazie alla realizzazione di una valida “herd immunity”
- ▲ Una certa efficacia protettiva anche nelle forme non invasive
- ▲ Importanza di un monitoraggio continuo per assicurare:
 - ▲ Il beneficio, diretto ed indiretto (“herd immunity”)
 - ▲ **L’eventuale evoluzione di patologie da sierotipi non vaccinali.**



La situazione in Italia

Nuovi dati epidemiologici in Italia







A map of Italy with its regions outlined in black and filled with a light green color. The map is positioned in the background of the slide.

1. Studio prospettico PNC – ISS
2. Pneumonet (bambini 0-59 mesi)
3. IPD Triveneto *EPNET* (bambini 0-36 mesi)
4. IPD Sassari (bambini 0-59 mesi)

1. Studio prospettico PNC Italy

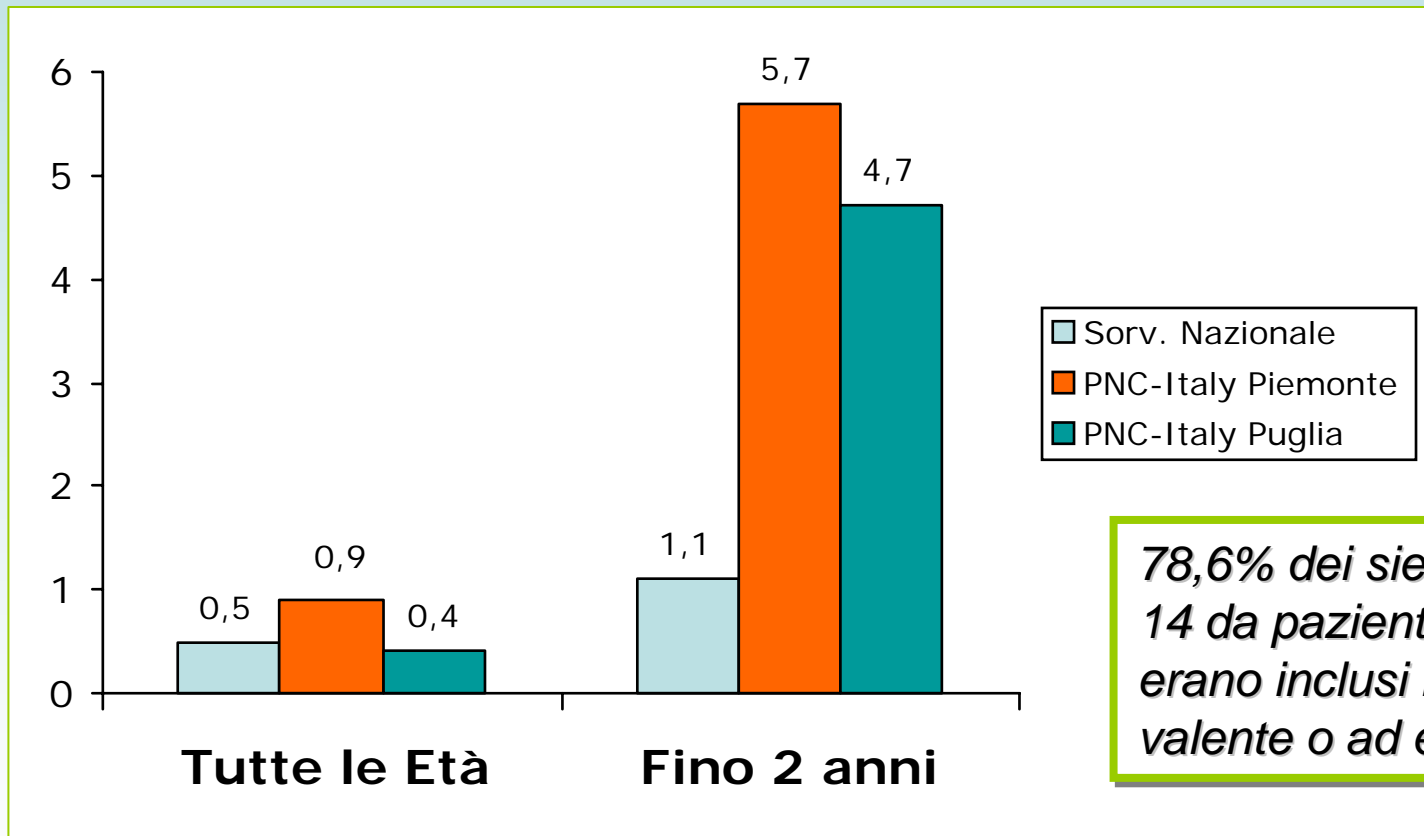
(Istituto Superiore di Sanità)

Obiettivo: stimare l'incidenza della IPD in due regioni italiane

-  Sorveglianza attiva basata sui **tutti** i laboratori pubblici nelle due regioni
-  Tutti i casi di IPD in residenti nelle due regioni con isolamento da sangue e liquor oppure PCR positiva in liquor o la positività ad antigeni mediante latex)
-  Periodo di osservazione: 12 mesi (aprile 2001-marzo 2002)
-  Raccolta di dati clinici e microbiologici
-  Raccolta ceppi di pneumococco isolati da sangue o liquor per sierotipizzazione e test per la resistenza agli antibiotici in IS
-  Calcolo di tassi di **frequenza riferiti alla popolazione residente**





1. Studio prospettico PNC - Italy

*Incidenza *100.000 di meningiti*



2. Obiettivi della sorveglianza Pneumonet

(Coordinato da S.I.P. ed A.I.S.A.R.)

-  Creare un sistema di sorveglianza attiva basata su 10 Centri Ospedalieri di Riferimento Pediatrico, che possa quindi includere tutti i casi segnalati nell'ambito di pazienti di età compresa tra 0 e 59 mesi di età afferenti a tali Centri.
-  Approfondire l'iter diagnostico, attraverso il ricorso all'esame emoculturale in tutti i pazienti eligibili, possibilmente prima dell'inizio di una terapia antibiotica.
-  Stimare l'incidenza cumulativa delle batteriemie da *Streptococcus pneumoniae*
-  Collezionare tutti i ceppi isolati di *Streptococcus pneumoniae* per consentirne la sierotipizzazione presso il laboratorio centralizzato, nonché il profilo di antibiotico-resistenza.

2. Pneumonet: Centri partecipanti





Santobono	Napoli
SS. Annunziata	Napoli
Salesi	Ancona
Regina Margherita	Torino
Bambin Gesù	Roma
G. Gaslini	Genova
De Marchi	Milano
S. Orsola	Bologna
A. Mayer	Firenze
Giovanni XXIII	Bari

2. Incidenza IPD Pneumonet

(Tancredi F., Schito G.C. et al, Congresso ESPID, Tampere, 2004)

 Periodo di riferimento:

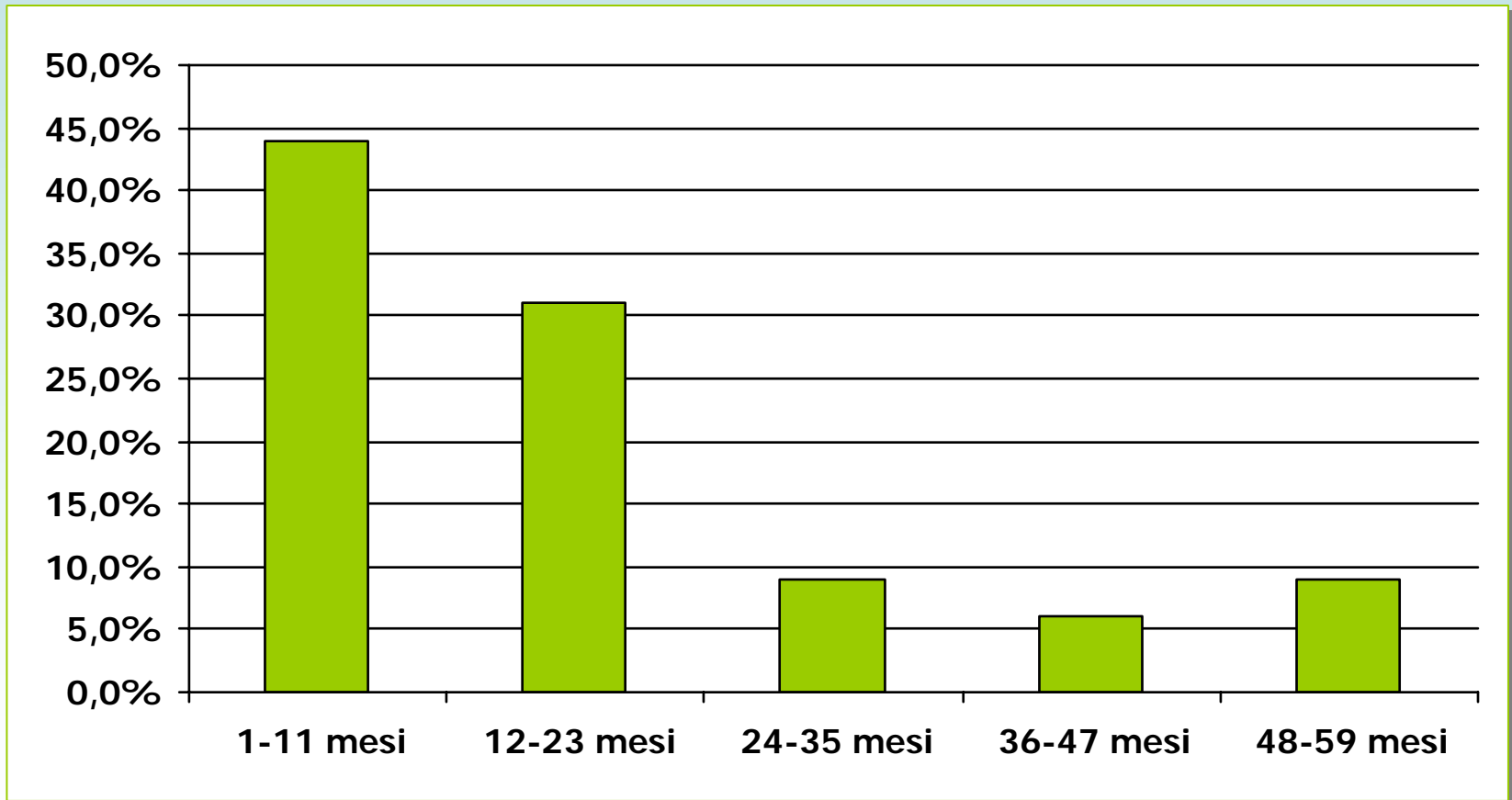
 novembre 2002 – dicembre 2003

 Nei 10 centri sono stati diagnosticati 55 casi di emocoltura positiva per IPD

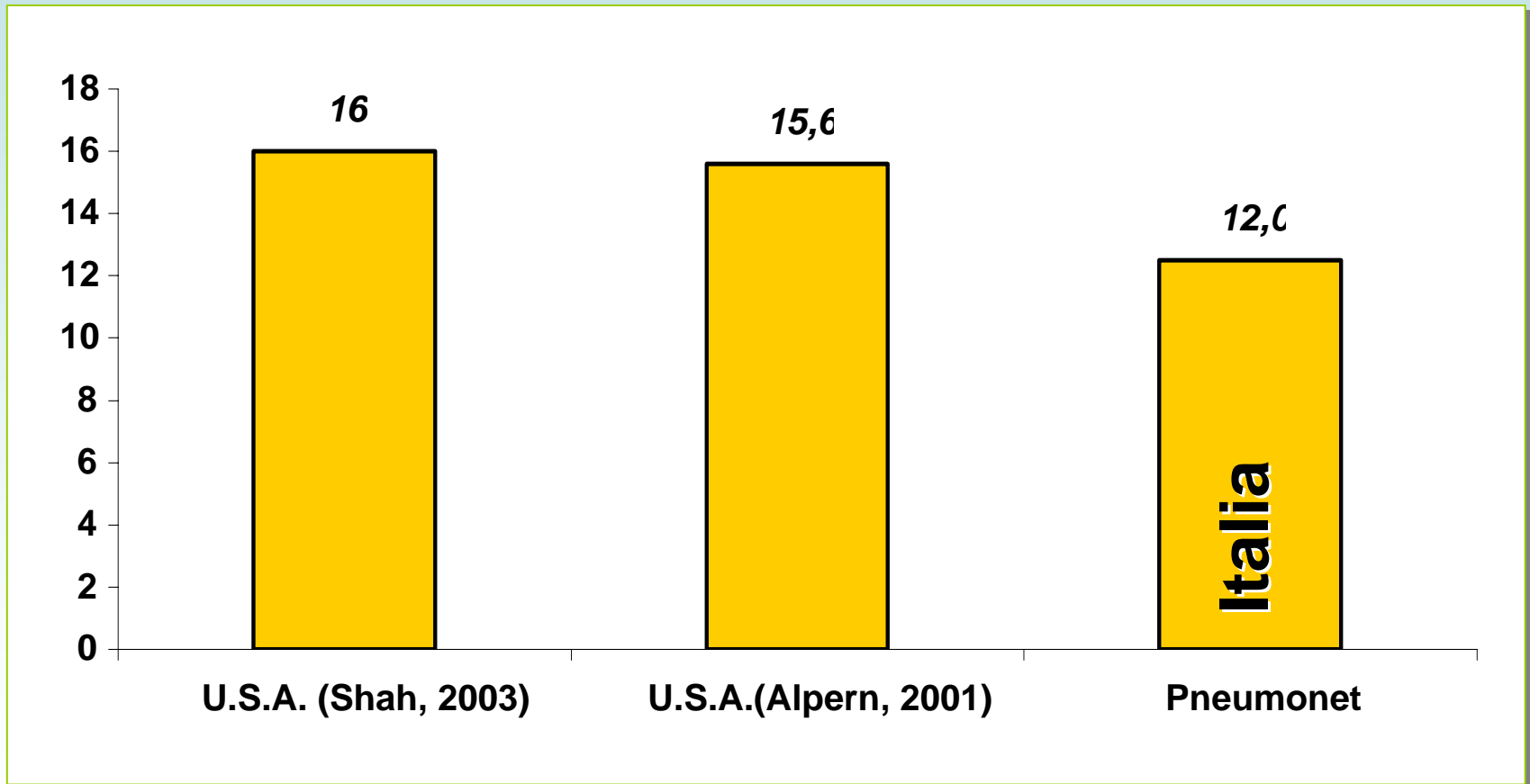
 4.576 emocolture praticate (su 6.651 casi)

**Incidenza IPD = 12
(per 1.000 emocolture)**

2. Distribuzione per età delle IPD in Italia

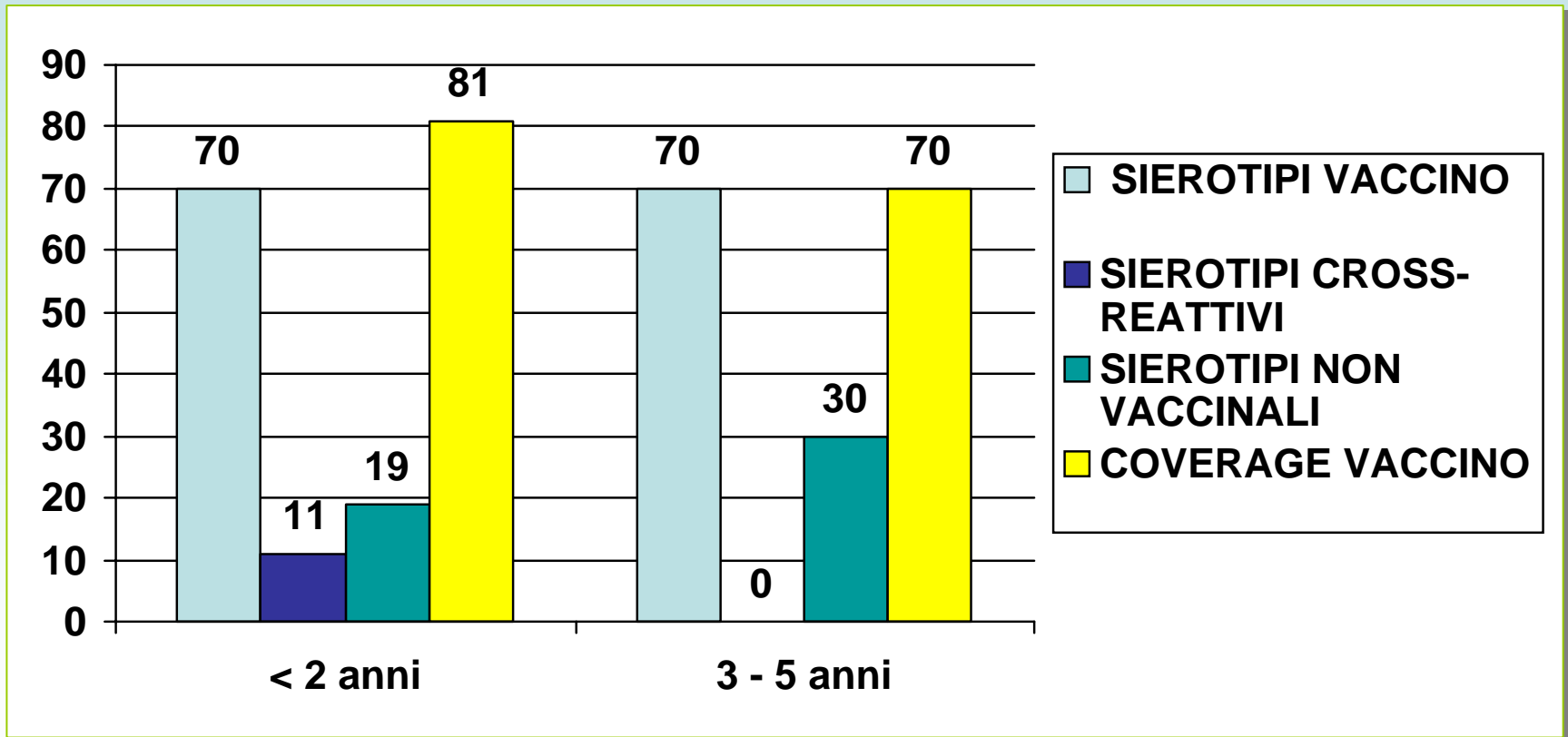


2. Un confronto con i dati disponibili (Casi positivi / 1.000 emocolture)



2. Pneumonet

Copertura (%) del Vaccino 7-valente



3. EPNET Triveneto

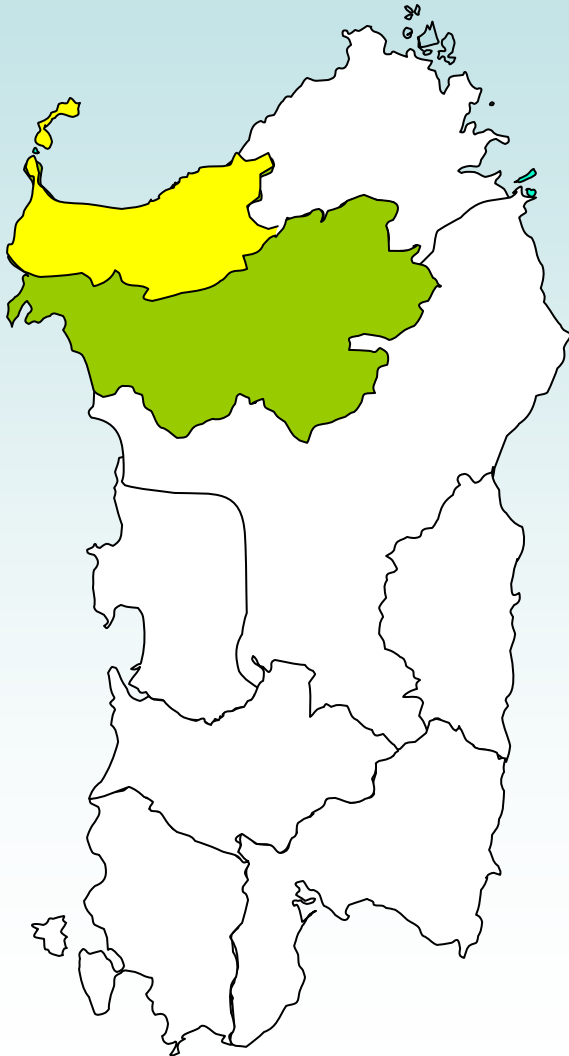
Romano G, Poli A, Chiamenti G. et al., ESPID, 2004; submitted to Vaccine




-  Popolazione osservata (n° assistiti dai Pediatri coinvolti): 20.373 bambini \leq 3 anni
-  Casi sospetti: 39
-  Casi accertati: 12

Incidenza cumulativa stimata:
58,9 casi/ 100.000 bambini anno
(C.I. 95%:30.38-102.71)

4. Sassari: aspetti epidemiologici rilevanti

Maida A, Castiglia P et al., ISPPD, Helsinki, 2004



-  rilevazione sistematica dei *casi accertati* in un'area distrettuale omogenea,
-  classificabile come a “basso rischio” sulla base del pattern epidemiologico conosciuto,
-  caratterizzata da relativo isolamento e in assenza di copertura vaccinale

4. Risultati osservati

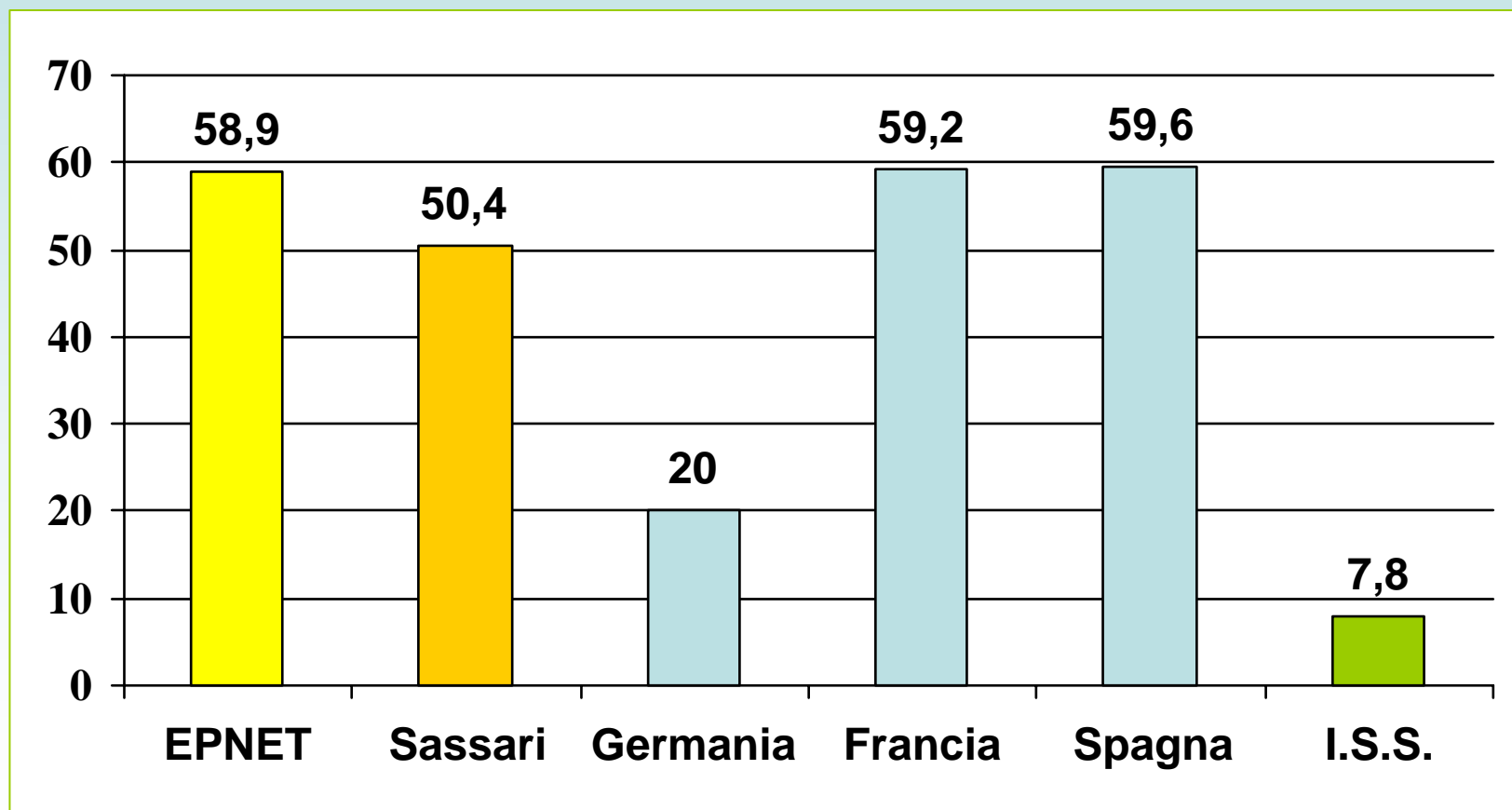
NUMERO TOTALE BAMBINI	7.940
PERIODO DI OSSERVAZIONE (SETTIMANE)	64
N. CASI ATTESI (TASSO 10/100.000)	0,42
N. CASI ATTESI (TASSO 24/100.000)	1,01
N. TOTALE CASI OSSERVATI	6
DI CUI ADERENTI AI CRITERI	4

Incidenza Stimata:

50.4 casi /100,000/anno (CI 95%: 18.9-134.2)

Un confronto con gli altri Paesi EU

(Casi / 100.000 / anno)









Coverage del PCV-7 verso la patologia invasiva nella popolazione pediatrica italiana

- ▲ **Nei soggetti con età <5 anni, i sierogruppi presenti nel vaccino sono responsabili di:**
 - ▲ **≈ 80%** delle forme invasive nei soggetti <2 anni
 - ▲ **≈ 68%** delle forme invasive nei soggetti da 2 a 5 anni
- ▲ **Appartengono ai sierogruppi del vaccino:**
 - ▲ **42,3%** degli isolati da forme invasive con resistenza in vitro ai macrolidi
 - ▲ **21,4%** con resistenza alla penicillina

Tancredi F., Schito G.C., Congresso ESPID, Tampere, 26-28 Maggio, 2004

Vaccino coniugato eptavalente

-  è utilizzabile già a partire dal **2° mese** di vita
-  contiene i **sierotipi** di SP più spesso responsabili delle infezioni dovute a questo patogeno in Italia (81% di coverage)
-  può essere somministrato con lo schema a **3 dosi** senza riduzione di immunogenicità e contemporaneamente ad altri vaccini combinati senza aggravio degli effetti indesiderati (vedi oltre)
-  eccellente **effectiveness** nella prevenzione delle IPD, buona per quelle clinicamente meno gravi ma ad elevata morbosità (polmoniti non batteriemiche ed otiti medie gravi)
-  comporta vantaggi anche nei contatti non vaccinati di ogni età (**herd immunity**)
-  i maggiori **beneficiari** della vaccinazione antipneumococcica sono i bambini sani nel loro complesso (perché la vaccinazione dei soggetti a rischio finora è un insuccesso!)

Somministrazione concomitante: quali informazioni?

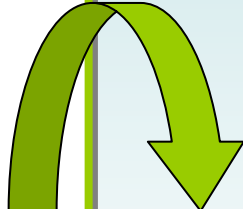
- ❏ Comitato vaccinazioni SIAIP: “Somministrazione simultanea di più vaccini nella stessa seduta” (Revisione di letteratura 2005).
- ❏ La somministrazione contemporanea di esavalenti ed antipneumo coniugato è studiata in 1 lavoro in extenso (Tichmann-Schuman et al., PIDJ, 2005) ed in tre abstract a Congressi (Esposito S et al, ICAAC 2003; Olivier C et al, ESPID 2004; Schmitt HJ et al, ESPID 2004)
- ❏ Il confronto è stato tra due diversi esavalenti ed il coniugato
- ❏ Non si è osservato un peggioramento degli eventi avversi, tranne un incremento della frequenza di febbre a 38°, di cui i genitori vanno informati
- ❏ Per quanto concerne l'immunogenicità i vaccini esavalenti e quello pneumococcico coniugato possono essere somministrati in contemporanea senza problemi di interferenza immunologica significativi ai fini della protezione
- ❏ Oliver però ha segnalato per uno degli esavalenti la riduzione dei titoli anti-HBV, ma non la riduzione della percentuale dei responders.

Programma di vaccinazione universale in Sicilia

Nati nel 2° semestre 2004 che hanno ricevuto la I dose di 7-PNV al 30.04.2005

AUSL	# soggetti	1a dose
AG	2213	53.8
CL	1735	79.8
CT	6349	51.5
EN	1044	71.2
ME	3078	57.5
PA*	6963	85.9
RG*	1671	83.6
SR	1715	44.3
TP	2326	88.3
Sicilia	27094	68.4

*dati al 31.03.2005



**Prime evidenze:
tollerabilità
dell'associazione
con altri vaccini**



**Grazie per
l'attenzione**