

**Servizio Sanità Pubblica**

*Il Dirigente Responsabile del Servizio*

**Pierluigi Macini**

Protocollo N°. ASS/PRC/06/ 24402

Data 12 LUG 2006

Ai Referenti  
delle Pediatrie di Comunità

Ai Referenti aziendali  
per la Sorveglianza  
delle Malattie Infettive  
Servizi di Igiene e Sanità Pubblica

e p.c.

Ai Direttori  
dei Dipartimenti delle Cure Primarie

Ai Direttori dei  
Dipartimenti di Sanità Pubblica

**della Regione Emilia-Romagna**

**Oggetto: nota di aggiornamento sull'uso dei vaccini antipneumococco e antimeningococco**

Dopo l'entrata in vigore del nuovo calendario regionale delle vaccinazioni per l'infanzia (dall'1.1.2006), che prevede l'introduzione della vaccinazione estesa contro le infezioni invasive da pneumococco e meningococco C, sono pervenute a questo Servizio numerose richieste di approfondimento su aspetti specifici.

Si trasmette pertanto la nota di aggiornamento predisposta in base alle nuove acquisizioni disponibili, per rispondere ai quesiti posti dagli operatori.

Tutti gli articoli e i documenti riportati nei riferimenti bibliografici in calce alla nota, sono disponibili presso questo Servizio e potranno essere richiesti a Luisella Grandori (tel. 051/6397354, e-mail: [lgrandori@regione.emilia-romagna.it](mailto:lgrandori@regione.emilia-romagna.it)).

Cordiali saluti.

all. c.s.

Pierluigi Macini



## **Nota sull'uso dei vaccini antipneumococco e antimeningococco C – aggiornamento al 30 giugno 2006**

Si riportano di seguito gli aggiornamenti delle indicazioni sull'uso dei vaccini antipneumococco e antimeningococco, derivati dalle nuove acquisizioni disponibili.

### **Antipneumococco**

#### **1) Scheda semplificata a 3 dosi nel primo anno di vita nei bambini sani e con rischio aumentato**

Dagli studi disponibili sulla scheda semplificata a 3 dosi nel primo anno di vita (a 3, 5, 11/12 mesi) (1, 2), risulta che la risposta immunitaria raggiunta dopo la 3° dose per tutti i sierotipi contenuti nel vaccino, è sovrapponibile a quella riscontrata dopo la 4° dose del calendario a 4 dosi.

Per quanto riguarda i bambini nati pre-termine, i risultati di uno degli studi (1) mostrano livelli di risposta immunitaria sovrapponibile a quella dei nati a termine.

E' stato riscontrato però che la risposta immunitaria relativa a 2 dei 7 sierotipi contenuti nel vaccino (il 6B e il 23F), dopo la 2° dose del ciclo a 3 dosi, è inferiore a quella riscontrata dopo la 3° dose del ciclo a 4 dosi, anche se non si conosce il significato clinico di questa osservazione.

L'aumento significativo di anticorpi, anche contro i sierotipi 6B e 23F, dopo la 3° dose della scheda semplificata, fanno però supporre un buon priming immunologico dopo la 2° dose; il che fa presumere una lunga durata della protezione. Ciò sembra avvalorato dai risultati di uno studio relativo ad un altro vaccino antipneumococcico coniugato (3), che hanno mostrato un'efficacia protettiva contro le otiti medie sostenute dai sierotipi 6B e 23F, in presenza di una concentrazione di anticorpi (dopo 3 dosi) più bassa di quella riscontrata dopo 2 dosi di Prevenar.

Non sono disponibili dati sull'efficacia protettiva nei bambini a rischio aumentato né dopo 2 dosi del ciclo semplificato, né dopo 3 dosi del ciclo a 4.

Alla luce di tutto quanto detto e tenuto conto che l'obiettivo prioritario è vaccinare il maggior numero possibile di bambini a rischio aumentato, appare appropriato l'utilizzo della scheda a 3 dosi sotto l'anno di vita anche per questi bambini.

#### **2) Scheda vaccinale per i bambini che iniziano la vaccinazione in età diversa dai 2 mesi:**

- i bambini che iniziano la vaccinazione entro l'età di 6 mesi, potranno eseguire la scheda semplificata a 3 dosi, somministrando le prime 2 dosi a distanza di 2 mesi una dall'altra e la 3° dose a distanza di 6 mesi dalla 2°;
  - i bambini che iniziano la vaccinazione in età compresa tra i 7 e gli 11 mesi, dovranno eseguire 2 dosi a distanza di 1-2 mesi una dall'altra (intervallo minimo di 4 settimane), e una 3° dose dopo almeno 8 settimane dalla 2°; (4, 5);
  - i bambini che hanno ricevuto 3 dosi ravvicinate (a distanza di 1- 2 mesi una dall'altra) nel primo anno di vita, devono eseguire un'ulteriore dose nel 2° anno di vita.
- (vedi Tab. 1)

**Tab. 1 - Scheda del vaccino antipneumococco coniugato 7 valente (da CDC<sup>6</sup> modificato)**

Età della prima dose		Ciclo primario	Dose ulteriore
2 – 6 mesi		2 dosi a distanza di 2 mesi	1 dose a distanza di 6 mesi dalla 2
7 - 11 mesi		2 dosi a distanza di 2 mesi *	1 dose a 12-15 mesi <sup>o</sup>
12 – 23 mesi		2 dosi a distanza di 2 mesi **	-----
24 – 59 mesi	Bambini sani	1 dose	-----
	Bambini con patologie che aumentano il rischio di infezione invasiva	2 dosi a distanza di 2 mesi	-----

\* L'intervallo minimo tra le 2 dosi è di 4 settimane

<sup>o</sup> La dose ulteriore dovrebbe essere somministrata ≥ 8 settimane dopo il completamento del ciclo primario

\*\* L'intervallo minimo tra le dosi è di 8 settimane

### **3) Vaccinazione dei bambini a rischio aumentato per frequenza in comunità**

I bambini sani di età < 3 anni che presentano un rischio aumentato per infezione invasiva da pneumococco per la frequenza in comunità, dovranno eseguire il ciclo vaccinale solo con l'antipneumococcica 7 valente.

### **4) Vaccinazione dei bambini ad alto rischio per condizioni di salute - antipneumococco 23 valente**

Come indicato in precedenti documenti regionali (5) in base alle indicazioni di letteratura, *i bambini a rischio aumentato per condizioni di salute* (vedi Tab. 2), che hanno eseguito il ciclo di base con il vaccino coniugato 7 valente (PCV7), dovranno ricevere - dopo il compimento dei 2 anni di età - una dose di antipneumococcica 23 valente (PS23) per allargare lo spettro di protezione (6, 7, 8). Una seconda dose di PS23 è indicata 3-5 anni dopo la prima dose, solo per i bambini con asplenia anatomica o funzionale, infezione da HIV e condizioni associate a immunodepressione (vedi Tab. 3). Le conoscenze sulla persistenza a lungo termine degli anticorpi e sull'efficacia di ulteriori rivaccinazioni con PS23, sono scarse e i pareri in proposito sono controversi (6, 7, 8, 10, 11). Studi riferiti agli adulti (50-74 anni), hanno provato che la rivaccinazione è ben tollerata (12). Si ritiene perciò opportuno, valutare di caso in caso, concordando la decisione in proposito con gli specialisti che seguono il bambino.

*Per la vaccinazione dei bambini a rischio aumentato di età superiore ai 5 anni*, si conferma la precedente indicazione all'uso del vaccino 23 valente per offrire una copertura più ampia contro i sierotipi che potrebbero essere responsabili delle forme invasive da questa età in poi (7). Per proteggere questi bambini, alcuni Autori (7, 8) ritengono accettabile l'uso indifferente del PCV7 o del PS23 oppure propongono la somministrazione di una dose di PCV7 prima del PS23, con l'obiettivo di migliorare la risposta immunitaria. Ciò potrebbe essere vero per i 7 sierotipi contenuti nel vaccino coniugato, ma i risultati dei pochi studi disponibili in età giovane-adulta, sono controversi (7) e non conosciamo neppure a sufficienza quale sia la proporzione di forme invasive sostenute da quei 7 sierotipi dopo i 5 anni di età. Non a caso il vaccino è stato autorizzato, per lo meno in Europa, per l'uso fino ai 5 anni di età (9).

**Tab. 2 - Condizioni di alto rischio di infezione invasiva da pneumococco nei bambini**  
(modificato da Red Book 2003, AAP<sup>8</sup>)

#### **Alto rischio (incidenza $\geq$ 150/100.000 persone anno)**

- asplenia anatomica e funzionale (compresa l'anemia falciforme e altre emoglobinopatie)
- infezione da HIV

#### **Alto rischio presunto (incidenza non calcolata)**

- alcune immunodeficienze congenite: alcuni deficit di linfociti B o T, deficit del complemento (specialmente C1, C2, C3, e C4) o disturbi della fagocitosi esclusa la malattia granulomatosa cronica
- cardiopatie croniche (particolarmente le cardiopatie congenite cianogene e l'insufficienza cardiaca)
- malattie polmonari croniche (compresa l'asma trattata con corticosteroidi ad alto dosaggio)
- perdite di liquido cerebrospinale (come in caso di frattura della base cranica, fistole liquorali)
- insufficienza renale cronica, compresa la sindrome nefrosica
- condizioni associate a immunodepressione (come trapianto d'organo, terapia radiante o immunosoppressiva compresa la terapia sistemica corticosteroidica ad alte dosi, neoplasie maligne, leucemie, linfomi e malattia di Hodgkin)
- diabete mellito
- impianto cocleare

**Tab. 3** Scheda per l'uso del vaccino polisaccaridico 23 valente per i bambini  $\geq 2$  anni precedentemente vaccinati con il 7 valente coniugato (da CDC<sup>6</sup> modificato)

Popolazione	Dosi di polisaccaridico 23 valente	Rivaccinazione con 23 valente
Bambini sani	Nessuna dose	No
Bambini con: anemia a cellule falciformi, asplenia anatomica o funzionale, infezione da HIV e immunocompromessi (vedi sopra)	1 dose di 23 valente (dal compimento dei 2 anni di età) e a distanza di 2 o più mesi dall'ultima dose di 7 valente	Sì
Bambini con: malattie croniche cardiache, polmonari, perdita di liquido cerebrospinale, diabete mellito	1 dose di 23 valente (dal compimento dei 2 anni di età) e a distanza di 2 o più mesi dall'ultima dose di 7 valente	Non raccomandato

## Antimeningococco C

### 1) Durata della protezione e schedule vaccinali

Il vaccino antimeningococco C coniugato è stato utilizzato a partire dal 1999 (nel Regno Unito e in seguito Belgio, Olanda, Spagna e Sud della Francia), su ampie fasce di popolazione, a seguito di importanti epidemie e poi introdotto nel calendario vaccinale di questi Paesi. Pertanto i dati disponibili sulla durata protettiva del vaccino, si riferiscono a pochi anni.

Da una valutazione sul campo effettuata nel Regno Unito (13), è risultato che chi aveva iniziato il ciclo dai 5 mesi ai 18 anni di età, presentava una protezione ancora efficace dopo 4 anni dalla vaccinazione, mentre i bambini che avevano iniziato il ciclo a 2 mesi di età (a 2, 3, 4 mesi, come previsto dal calendario in vigore nel Regno Unito), presentavano un forte calo dell'efficacia protettiva dopo 1 anno dall'ultima dose. Detto studio mostra infatti che la durata dell'efficacia protettiva dipende in gran parte dalla scheda utilizzata e dall'età in cui viene somministrata l'ultima dose. Le evidenze di diminuita durata di efficacia nel tempo, sono limitate all'esperienza inglese con calendario accelerato. Di conseguenza il Regno Unito ha modificato la scheda vaccinale dell'antimeningococco (e dell'antipneumococco), adottando – per questi due vaccini - un calendario molto simile al nostro (14).

Dal 2006, le schede tecniche di tutti i vaccini antimeningococco C indicano la necessità di 2 sole dosi a distanza di almeno 2 mesi una dall'altra per bambini di età inferiore ai 12 mesi (invece delle 3 dosi indicate in precedenza), seguite da una successiva dose di richiamo. Una dose a 12 mesi e oltre nel secondo anno di vita, appare importante per la durata dell'efficacia. Il nostro Ministero per la Salute, consiglia di eseguire la dose di richiamo entro i 15 mesi di età (15).

Si riconferma l'indicazione ad eseguire una sola dose di vaccino a partire dai 12 mesi di età. Non sono ancora disponibili dati sulla necessità di eventuali richiami.

### 2) Precauzioni particolari

Nel Regno Unito è stato segnalato un aumento di recidive, statisticamente significativo, nei bambini affetti da sindrome nefrosica, a seguito di vaccinazione con antimeningococco C coniugato (16). Gli Autori dello studio consigliano di valutare con attenzione il rapporto rischio/beneficio per questi bambini.

Si allegano le schede tecniche più recenti di Prevenar e Menjugate

a cura di: Luisella Grandori – Servizio Sanità Pubblica – Regione Emilia-Romagna

#### Si ringraziano:

- Tutti gli operatori dei Servizi vaccinali regionali per i quesiti posti e le precisazioni
- Marta Ciofi (ISS) per la gentile disponibilità alla supervisione del testo e le preziose osservazioni

## Bibliografia

- 1) Esposito S, Pugni L, Bosis S et al. Immunogenicity, safety and tollerabilità of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 11 months post-natally to pre- and full term infants. *Vaccine* 2005; 23: 1703-1708.
- 2) Kayhty H, Ahman H, Eriksson K et al. „Immunogenicity and tolerability of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 12 months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 108-114.
- 3) Kilpi T, Ahman H, Jokinen J et al. Protective efficacy of a second pneumococcal conjugate vaccine against pneumococcal acute otitis media in infant and children: randomized, controlled trial of a 7-valent pneumococcal polysaccharide-meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccine in 1666 children. *Clin Infect Dis* 2003; 37 : 1155-1164.
- 4) Prevenar, Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), EMEA, pubblicata il 9.9.2005 <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/prevenar/prevenar.htm>
- 5) Servizio Sanità Pubblica, Regione Emilia-Romagna. Aggiornamento delle indicazioni sulla vaccinazione antipneumococcica nel bambino, nell'adulto e nell'anziano. Circ regionale n. 15 del 9 agosto 2004.
- 6) CDC. Preventing pneumococcal disease among infant and young children. MMWR 2000,RR-9
- 7) Plotkin S.A., Orenstein W.A. Vaccines. Fourth ed. Saunders, 2004
- 8) American Academy of Pediatrics. Red Book 2003 – Report of the Committee on Infectious diseases . Elk Grove Village, 2003
- 9) EMEA. RCP (Riassunto caratteristiche del prodotto) Prevenar del 9.9.2005. Dall'indirizzo sottostante andare a "Product Information" e cliccare sul rombo blu sotto la sigla IT (italiano) <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/prevenar/prevenar.htm>
- 10) CDC. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. The pink book 2006. <http://www.cdc.gov/nip/publications/pink/>
- 11) Davis JM, Barnes R, Milligan D. Update guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *Clinical Medicine (Journal of Royal College of Physicians of London, Vol.2, Nos 5 – Sept/Oct-2002 – p440-443. Guideline up-date)*
- 12) Jackson LA, Benson P, Sneller VP et al. Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA* 1999; 281: 243-248.
- 13) Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarek EB, Miller E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet* 2004; 364: 365-367.
- 14) Cameron C, Pebody R. Introduction of pneumococcal conjugate vaccine to the UK childhood immunisation programme, and changes to the meningitis C and Hib schedules. *Eurosurveillance* 2006, Vol. 11, Issue 3 <http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/060302.asp#4>
- 15) Ministero della Salute. Piano Nazionale Vaccini. Indicazioni in merito alle vaccinazioni antimeningococco C e antipneumococco in età pediatrica. Lettera circolare del 20 aprile 2006.
- 16) Abeyagunawardena AS, Goldblatt D, Andrews N, Trompeter RS. Risk of relapse after meningococcal C conjugate vaccine in nephrotic syndrome. *Lancet* 2003; 362: 449-450.