

Protezione contro lo pneumococco: a che punto siamo

Piercarlo Salari

Pediatra e divulgatore medico scientifico – Milano



Streptococcus pneumoniae, noto anche come pneumococco, è un diplococco Gram-positivo lanceolato ubiquitario – in base al polisaccaride capsulare, ne sono stati descritti finora oltre cento sierotipi¹ – che si trasmette da un individuo all'altro per lo più attraverso le goccioline respiratorie². Dal distretto nasofaringeo, sua principale sede di colonizzazione, **S. pneumoniae può dare luogo a diverse infezioni³, con un tempo di incubazione variabile da 1 a 3 giorni**: otite media, rinosinusite, polmonite (a seguito dell'alterazione della difesa fagocitica), sepsi (per effetto dell'alterazione delle difese mucociliari) e meningite (in caso di compromissione della barriera ematoencefalica). Va osservato che la meningite da pneumococco, a differenza di quella meningococcica, ha di solito un carattere gradualmente progressivo e non fulminante. È inoltre da precisare che alcuni sierotipi di pneumococco, quali per esempio 6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F e 23F, sono più frequentemente associati a resistenza alla penicillina e che il 19A è la causa più frequente di infezione invasiva nel bambino immunizzato con la vaccinazione eptavalente.

Lo scenario epidemiologico nazionale

Il ricorso alle mascherine e al distanziamento durante il periodo della pandemia ha determinato una riduzione delle infezioni pneumococciche, a cui ha fatto seguito, nel 2022, un incremento, da 0,8 a 1,74 casi per 100mila abitanti, probabilmente dovuto all'allentamento delle misure restrittive applicate per contenere la diffusione di COVID-19 e a una maggiore efficienza di notifica: più in dettaglio, nel 2022 sono stati segnalati 1026 casi di malattia invasiva da pneumococco, mentre nel 2021 e nel 2020 ne sono stati riportati rispettivamente 489 e 503⁴. **Il quadro clinico più frequente nel 2022 è stato rappresentato dalla polmonite associata a sepsi/batteriemia (44%), seguita da sepsi/batteriemia (31%) e da meningite (22%),** mentre nel biennio 2020-2021 il quadro clinico più comune era stato sepsi/batteriemia (37% e 54% dei casi, rispettivamente), seguito dalla polmonite associata a sepsi/batteriemia (33% e 26%, rispettivamente) e dalla meningite (rispettivamente 25% e 19%)⁴.

Va inoltre sottolineato che, nel triennio 2020-2022, l'incidenza delle malattie invasive da *S. pneumoniae* è risultata maggiore nei bambini al di sotto dell'anno di età e negli adulti con età superiore ai 64 anni⁴, nei quali si è osservata una predominanza dei sierotipi 3 e 8. Nei bambini con età inferiore ai cinque anni sono risultati invece prevalenti i sierotipi 3 e 10A⁴.

Un ulteriore dettaglio da evidenziare è che lo pneumococco e l'*Haemophilus influenzae* di tipo b registrano un livello più elevato di colonizzazione nei lattanti e nei bambini, che si rendono spesso responsabili del contagio di individui anziani; il tasso di portatori di *Neisseria meningitidis* si concentra invece nella fascia d'età adolescenziale⁵.

Considerazioni sui vaccini

Sono quattro i vaccini pneumococcici disponibili, che si differenziano in base al numero di componenti:

- il **decavalente (PCV-10)**, che copre i sierotipi 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F, tutti coniugati alla proteina D (derivata da *Haemophilus influenzae* non tipizzabile) a eccezione del 18C, coniugato al tossoide tetanico, e del 19F, coniugato al tossoide difterico. Il PCV-10 è indicato per l'immunizzazione attiva contro la patologia invasiva, la polmonite e l'otite media acuta in neonati e bambini da 6 settimane a 5 anni d'età⁶;
- il **13valente (PCV-13)**, che comprende i sierotipi 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F, coniugati alla proteina vettore CRM197, ed è indicato per l'immunizzazione attiva per la prevenzione di patologia invasiva, polmonite e otite media acuta nei neonati, nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 settimane e 17 anni e per la prevenzione di patologia invasiva e di polmonite negli adulti d'età superiore a 18 anni e negli anziani⁷;
- il **15valente (PCV-15)**, che contiene i polisaccaridi dei sierotipi 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F e 33F ed è indicato per la prevenzione dell'otite media acuta nei bambini di età compresa tra 6 settimane e meno di 18 anni, dell'infezione polmonare e della malattia invasiva, negli adulti e nei bambini a partire dalle 6 settimane di età⁸;
- il **23valente (PCV-23)**, che raggruppa i sierotipi polisaccaridici 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F, ed è raccomandato per l'immunizzazione attiva contro l'infezione pneumococcica a partire dai 2 anni d'età nei soggetti a elevato rischio di patologia e di mortalità da infezione pneumococcica, ma non è efficace nella prevenzione dell'otite media acuta, della sinusite e delle altre comuni infezioni pneumococciche a carico delle vie aeree superiori⁹.

Un quinto vaccino è il 20valente, che copre i sierotipi 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F e 33F¹⁰: pochi mesi fa negli Stati Uniti è stato autorizzato per la fascia d'età 6 settimane-17 anni, ma al momento la sua indicazione in Italia resta limitata alla sola popolazione adulta¹¹.

Per quanto riguarda i vaccini, due elementi meritano di essere tenuti in considerazione:

- innanzitutto, **oltre allo spettro di copertura, conta l'immunogenicità, che varia in funzione del preparato**. Gli antigeni proteici, infatti, sono caratterizzati da un apprezzabile effetto *priming*, da un buono *switch* IgM-IgG, dalla produzione di tutti gli isotipi di IgG e da un buon effetto *booster*; gli antigeni polisaccaridici (T-indipendenti), al contrario, determinano un minore effetto *priming*, un ridotto *switch* IgM-IgG e uno scarso effetto *booster*, e inducono la produzione soprattutto di IgG2¹². Si spiega così perché la coniugazione dell'antigene polisaccaridico con le proteine vettrici permette di indurre una notevole risposta T-dipendente, con la conseguente produzione di linfociti B di memoria;
- in secondo luogo si è scoperto che **il correlato sierologico di protezione (CoP), ossia il livello di anticorpi in grado di conferire una copertura adeguata, non è uguale per tutti i sierotipi**: per il sierotipo 3, in particolare, il più resistente in ragione di peculiari caratteristiche capsulari¹³, il CoP è infatti di 2,83 mcg/ml, mentre per altri sierotipi era stato stabilito in 0,35 mcg/ml¹⁴. In altri termini, come suggerisce la letteratura recente, il CoP dovrebbe essere opportunamente determinato per ciascun sierotipo¹⁴.

Il “rimpiaccio fenotipico”

Denominato anche *serotype replacement*, esso è un fenomeno documentato dagli studi epidemiologici condotti dopo l'introduzione del PCV-7, che hanno segnalato un incremento relativo dei casi di malattia pneumococcica causati da sierotipi non inclusi in quel vaccino¹⁵ e hanno così portato allo sviluppo successivo di PCV-10 e PCV-13. **Tali nuovi vaccini hanno permesso di ampliare la copertura dei sierotipi degli pneumococchi circolanti, registrando un impatto differente nelle varie aree geografiche**¹⁶: per esempio, in Francia si è osservato un calo del 40% dei casi di polmonite¹⁷ nella fascia d'età sotto i 15 anni, mentre in Inghilterra, dall'era pre-PCV-7 a quella post-PCV-13, l'incidenza dell'otite media acuta si è ridotta in media del 40,3% (nella fascia d'età 0-2 anni del 34,9%, del 38,2% in quella 2-4 anni e del 45,1% in quella 5-17 anni)¹⁸. Di analogo significato interpretativo sono le conclusioni di uno studio retrospettivo di coorte israeliano, che ha monitorato l'incidenza dell'otite media acuta nella fascia d'età inferiore a 2 mesi¹⁹, e quelle di uno studio italiano che ha dimostrato una variazione significativa dell'incidenza di complicanze da polmonite pneumococcica (effusione parapneumonica) dopo l'introduzione del PCV-13²⁰.

Dall'antibioticoresistenza ai neonati prematuri: problematiche aperte

L'impatto delle vaccinazioni sull'antibioticoresistenza è ormai un'acquisizione consolidata²¹. Per quanto riguarda *S. pneumoniae* i dati più recenti pubblicati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)²² riportano in Italia un tasso di resistenza alla penicillina – a cui già si era fatto cenno – e ai macrolidi rispettivamente del 16,3% e del 18,3%. Va osservato che **a maggior rischio di infezione invasiva sono i neonati di basso peso (inferiore a 2500 grammi) e i pretermine (età gestazionale inferiore a 38 settimane)**²³, per i quali, come si legge in una circolare ministeriale relativamente alla somministrazione del PCV-13, “si ritiene che una schedula 3 + 1 (prime 3 dosi a distanza di due mesi + una dose booster tra il 13° e il 15° mese) sia preferibile alla schedula classica 2 + 1”²⁴. A tale riguardo, uno studio randomizzato controllato condotto su 210 neonati pretermine aveva sottolineato l'importanza della tempestività della copertura vaccinale in rapporto al periodo di maggior rischio di infezione invasiva²⁵. **La reale preoccupazione riguardante i neonati pretermine, oltre all'efficacia della vaccinazione, è infatti il ritardo dell'immunizzazione**, verso cui uno studio di coorte condotto in Toscana ha richiamato l'attenzione²⁶.

È infine opportuna una considerazione. Ponendo a confronto le percentuali di copertura nazionale con il vaccino esavalente e con il pneumococcico (reperibili nel sito del Ministero della Salute), per quest'ultimo si rileva una differenza costante nel corso degli anni di 3-4 punti percentuali: un dato ascrivibile a un'elevata frequenza di somministrazione dei due vaccini in sedute separate.

Conclusioni

A differenza di quanto si è osservato per altre infezioni invasive (in particolare da *Haemophilus influenzae* e *Neisseria meningitidis*), che hanno registrato una drastica riduzione dopo l'introduzione del vaccino, **le infezioni pneumococciche rappresentano ancora un'elevata percentuale delle forme batteriche invasive**. In considerazione delle nuove opportunità di prevenzione, che consentono una più ampia copertura sierotipica, è opportuno ribadire:

- **la necessità di una stretta sorveglianza dei sierotipi e dell'antibioticoresistenza**, essenziale per orientare le decisioni di sanità pubblica;
- **l'importanza di promuovere la co-somministrazione dei vaccini**, già debitamente sottolineata nel Piano Nazionale 2023-2025, in quanto decisiva per promuovere la *compliance* al ciclo previsto per la protezione contro lo pneumococco.

Bibliografia

1. Thong BY, Pawankar R, Park HS, et al. Evaluating immune responses to pneumococcal vaccines. *Asia Pac Allergy* 2023;13:127-131.
2. American Academy of Pediatrics. Red Book® XXXII Edizione 2021-2024. Pisa: Pacini Editore; 2022.
3. Li L, Ma J, Yu Z, et al. Epidemiological characteristics and antibiotic resistance mechanisms of *Streptococcus pneumoniae*: An updated review. *Microbiol Res* 2023;266:127221. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2022.127221>
4. Sorveglianza nazionale delle malattie batteriche invasive. Dati 2020-2022. Rapporti ISS Sorveglianza RIS-2/2023. https://www.iss.it/documents/20126/6703853/RIS-2_2023.pdf/ab5becbe-d2d8-ca12-b756-1e348b80c5a1?t=1698390273826
5. Vetter V, Baxter R, Denizer G, et al. Routinely vaccinating adolescents against meningococcus: targeting transmission & disease. *Expert Rev Vaccines* 2016; 15:641-658. <https://doi.org/10.1586/14760584.2016.1130628>
6. Synflorix, RCP.
7. Prevenar 13, RCP.
8. Vaxneuvance, RCP.
9. Pneumovax, RCP.
10. Shirley M. 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine: Pediatric First Approval. *Paediatr Drugs* 2023;25:613-619. <https://doi.org/10.1007/s40272-023-00584-9>
11. Apexxnar, RCP.
12. Froes F, Roche N, Blasi F. Pneumococcal vaccination and chronic respiratory diseases. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:3457-3468. <https://doi.org/10.2147/COPD.S140378>
13. Hyams C, Camberlein E, Cohen JM, et al. The *Streptococcus pneumoniae* capsule inhibits complement activity and neutrophil phagocytosis by multiple mechanisms. *Infect Immun* 2010;78:704-715. <https://doi.org/10.1128/IAI.00881-09>
14. Plotkin SA. Recent updates on correlates of vaccine-induced protection. *Front Immunol* 2023;13:1081107. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1081107>
15. Calabrò GE, Vitale F, Rizzo C, et al. Il nuovo vaccino coniugato antipneumococcico 15-valente per la prevenzione delle infezioni da *S. pneumoniae* in età pediatrica: una valutazione di HTA [The new 15-valent pneumococcal conjugate vaccine for the prevention of *S. pneumoniae* infections in pediatric age: a Health Technology Assessment]. *J Prev Med Hyg* 2023;64(1 Suppl 1):E1-E160. <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2023.64.1s1>
16. Lewnard JA, Hanage WP. Making sense of differences in pneumococcal serotype replacement. *Lancet Infect Dis* 2019;19:e213-e220. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30660-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30660-1)
17. Ouldali N, Levy C, Minodier P, et al. Long-term Association of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Implementation With Rates of Community-Acquired Pneumonia in Children. *JAMA Pediatr* 2019;173:362-370. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.5273>
18. Mohanty S, Podmore B, Cuñado Moral A, et al. Incidence of acute otitis media from 2003 to 2019 in children ≤ 17 years in England. *BMC Public Health* 2023;23:201. <https://doi.org/10.1186/s12889-023-14982-8>
19. Sapir A, Lasry B, Hazan I, et al. Acute otitis media in the first two months of life and the impact of pneumococcal conjugate vaccines: A retrospective cohort study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2023;168:111544. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2023.111544>
20. Azzari C, Serranti D, Nieddu F, et al. Significant impact of pneumococcal conjugate vaccination on pediatric parapneumonic effusion: Italy 2006-2018. *Vaccine* 2019;37:2704-2711. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.04.012>
21. Jansen KU, Knirsch C, Anderson AS. The role of vaccines in preventing bacterial antimicrobial resistance. *Nat Med* 2018;24:10-19. <https://doi.org/10.1038/nm.4465>

22. World Health Organization. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 – 2021 data. <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289058537>
23. Soans S, Mihalyi A, Berlaimont V, et al. Vaccination in preterm and low birth weight infants in India. *Hum Vaccin Immunother* 2022;18:1-12. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1866950>
24. Ministero della salute. Indicazioni in merito alla somministrazione del vaccino Antipneumococcico Prevenar in età pediatrica. [https://www.fimpcalabria.org/public/vaccinazioni/indicazioni%20in%20merito%20alla%20somministrazione%20del%20vaccino%20antipneumococcico%20prevenar%2013%20in%20et%C3%A0%20pediatrica%20\(2\).pdf](https://www.fimpcalabria.org/public/vaccinazioni/indicazioni%20in%20merito%20alla%20somministrazione%20del%20vaccino%20antipneumococcico%20prevenar%2013%20in%20et%C3%A0%20pediatrica%20(2).pdf)
25. Kent A, Ladhani SN, Andrews NJ, et al. Schedules for Pneumococcal Vaccination of Preterm Infants: An RCT. *Pediatrics* 2016;138:e20153945. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3945>
26. Lastrucci V, Puglia M, Pacifici M, et al. Delayed Start of Routine Vaccination in Preterm and Small-for-Gestational-Age Infants: An Area-Based Cohort Study from the Tuscany Region, Italy. *Vaccines (Basel)* 2022;10:1414. <https://doi.org/10.3390/vaccines10091414>

© Copyright by Pacini Editore Srl

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale).
L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>