

La vaccinazione dei soggetti che presentano un rischio aumentato di infezione invasiva da batteri capsulati (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* tipo b)
1. PREMESSA

Alcune condizioni, quali l'asplenia anatomica o funzionale, la presenza di un impianto cocleare e varie altre patologie riportate nella Tabella 1, aumentano il rischio di malattia invasiva causata dai batteri capsulati *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* tipo b. I vaccini disponibili contro sierotipi/sierogruppi di tali specie batteriche rappresentano l'unico strumento preventivo di dimostrata efficacia e sicurezza anche nei soggetti a rischio, oltre che nella popolazione generale.

Tabella 1. Condizioni a rischio elevato di infezione invasiva e relative vaccinazioni raccomandate.

| Condizione | <i>Streptococcus pneumoniae</i> | <i>Neisseria meningitidis</i> | <i>Haemophilus influenzae</i> |
|--|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Asplenia anatomica | ✓ | ✓ | ✓ |
| Asplenia funzionale | ✓ | ✓ | ✓ |
| Immunodeficienze congenite e acquisite | ✓ | ✓ | ✓ |
| Deficit fattori del complemento ^(*) | ✓ | ✓ | ✓ |
| Emoglobinopatie | ✓ | ✓ | ✓ |
| Diabete mellito tipo I in età pediatrica | ✓ | | |
| Insufficienza renale cronica e sindrome nefrosica in età pediatrica | ✓ | | |
| Malattie cardiovascolari ed epatiche croniche in età pediatrica | ✓ | | |
| Broncopneumopatie croniche in età pediatrica esclusa l'asma | ✓ | | |
| Insufficienza respiratoria grave e cardiopatie che richiedono ossigenoterapia | ✓ | | |
| Broncopneumopatie croniche ostruttive di grado elevato (con riduzione del FEV1 oltre il 50%) | ✓ | | |
| Bronchiectasie | ✓ | | |
| Perdita di liquor da cause congenite o acquisite | ✓ | ✓ | ✓ |
| Portatori di impianto cocleare ^(**) | ✓ | | |
| Personale di laboratorio esposto a N. meningitidis | | ✓ | |

(*) Appartengono a questa condizione di rischio anche i soggetti trattati con il principio attivo **Eculizumab**¹, in quanto si tratta di un inibitore del complemento terminale che si lega specificamente alla proteina C5.

(**) Non ci sono evidenze che i soggetti con impianto cocleare siano a rischio aumentato di meningite da *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae* tipo b².

2. OBIETTIVI
Obiettivo generale

Individuazione di un percorso atto ad uniformare l'offerta e le procedure di vaccinazione dei pazienti con condizioni ad elevato rischio di malattia invasiva batterica.

Obiettivi specifici

Fornire agli ambulatori vaccinali uno strumento di facile e rapida consultazione e, nello stesso tempo, il più possibile esaustivo sulle procedure di vaccinazione dei pazienti con condizioni ad elevato rischio di malattia invasiva batterica.

3. ACRONIMI UTILIZZATI NEL TESTO

- **MIB:** malattia invasiva batterica
- **PCV:** vaccino coniugato contro lo Pneumococco
- **PS23:** vaccino polisaccaridico 23-valente contro lo pneumococco
- **Hib:** *Haemophilus influenzae* tipo b
- **MenB:** vaccino a 4 componenti contro il sierogruppo B di *Neisseria meningitidis*
- **MenC:** vaccino coniugato contro il sierogruppo C di *Neisseria meningitidis*
- **MenACW₁₃₅Y:** vaccino coniugato tetravalente contro i siero gruppi A, C, W₁₃₅ e Y di *Neisseria meningitidis*

4. VACCINI DISPONIBILI E LORO MODALITA' D'USO NEI PAZIENTI A RISCHIO DI MIB

Streptococcus pneumoniae

Sono attualmente disponibili due vaccini per la prevenzione delle infezioni invasive da pneumococco, il vaccino coniugato 13-valente (PCV) ed il polisaccaridico 23-valente non coniugato (PS23).

Il primo è registrato per l'immunizzazione dei bambini di età compresa tra 6 settimane e 17 anni nonché degli adulti di età pari o superiore a 18 anni. Il secondo è registrato a partire dai 2 anni poiché, com'è noto, al di sotto di tale età vi è una scarsa risposta immunitaria agli antigeni polisaccaridici non coniugati ad una proteina carrier.

Alcuni studi effettuati in soggetti di età pari o superiore a 5 anni con fattori di rischio e in anziani dimostrano che il PCV produce una migliore risposta immunitaria rispetto al PS23³⁻¹³. In particolare, la somministrazione del PCV seguita da una dose del PS23 è in grado di garantire una valida risposta immune mentre, se il PS23 è somministrato per primo, un certo grado di iporesponsività tende a manifestarsi¹⁴. E' stata inoltre evidenziata una deplezione delle cellule memoria nei vaccinati con PS23.

Alcuni studi suggeriscono come un intervallo di almeno 6 mesi tra PCV e PS23 sia associato ad una migliore risposta immunitaria rispetto all'intervallo di 8 settimane sino ad ora raccomandato¹⁴.

In base a tali considerazioni, nei soggetti a rischio, inclusi i bambini di età superiore a 5 anni, gli adolescenti e gli adulti di ogni età, si raccomanda la somministrazione sequenziale di PCV e PS23 distanziati di almeno 6 mesi. Il vaccino PS23 può essere somministrato a partire dai 2 anni di età.

Si riporta di seguito la schedula del vaccino antipneumococcico coniugato nei soggetti ad elevato rischio di malattia invasiva¹⁵.

Schedula del vaccino pneumococcico 13-valente coniugato per i soggetti ad elevato rischio di MIB

| <i>Età della prima dose</i> | <i>Ciclo primario PCV</i> | <i>Dosi successive di PCV</i> |
|------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| <i>2-6 mesi</i> | <i>3 dosi al 3°-5°-7° mese</i> | <i>1 dose a 12-15 mesi</i> |
| <i>7-11 mesi</i> | <i>2 dosi distanziate di 2 mesi</i> | <i>1 dose a 12-15 mesi</i> |
| <i>12-23 mesi</i> | <i>2 dosi distanziate di 2 mesi</i> | <i>Nessuna</i> |
| <i>24-71 mesi</i> | <i>2 dosi distanziate di 2 mesi</i> | <i>Nessuna</i> |
| <i>≥ 6 anni</i> | <i>1 dose</i> | <i>Nessuna</i> |

Qualora sia necessario, ad esempio per assicurare rapidamente una protezione efficace, l'intervallo tra le dosi somministrate nell'ambito del ciclo primario del PCV, nei soggetti di età <12 mesi, può essere ridotto sino ad un minimo di 4 settimane.

Per i bambini a rischio che in precedenza hanno ricevuto un ciclo completo di PCV 7-valente è raccomandata la somministrazione del vaccino 13-valente con le modalità prescritte dalla Circolare ministeriale: "Indicazioni in merito alla somministrazione del vaccino antipneumococcico Prevenar 13 in età pediatrica" del 27.05.10, recepita con nota regionale 21123 /DB.2001 dell'8.7.2010.

Neisseria meningitidis

Tra i vaccini meningococcici utilizzabili nei pazienti a rischio, distinguiamo:

- vaccini sierogruppo C coniugati con carrier proteico (CRM197 oppure Tossoido Tetanico)
- vaccino quadrivalente MenA/C/W135/Y coniugato con CRM197
- vaccino quadrivalente MenA/C/W135/Y coniugato con Tossoido Tetanico
- vaccino sierogruppo B (MenB) a 4 componenti

Il vaccino meningococcico sierogruppo A/C/W₁₃₅/Y coniugato con CRM197 è autorizzato in Europa per la somministrazione a partire dall'età di 2 anni, mentre nel Regno Unito è raccomandato off label anche al di sotto dei 12 mesi di vita nei soggetti a rischio per patologia e nei viaggiatori in aree a rischio.

Il quadrivalente coniugato con Tossoido Tetanico è registrato in Europa a partire dai 12 mesi.

Nei bambini di età pari o superiore a 12 mesi, negli adolescenti e negli adulti a rischio si raccomanda di utilizzare il vaccino MenA/C/W₁₃₅/Y coniugato adatto all'età del paziente. La vaccinazione nei soggetti con asplenia, immunodeficienza acquisita e deficit dei fattori terminali del complemento consiste in due dosi distanziate di due mesi, mentre per gli altri è sufficiente una dose^{16, 17}.

I soggetti che in precedenza avevano ricevuto una o più dosi del solo vaccino polisaccaridico di sierogruppo A/C/W₁₃₅/Y, devono essere rivaccinati con due dosi (asplenia, immunodeficienza acquisita, deficit dei fattori terminali del complemento, emoglobinopatie) o con una dose (tutti gli altri casi) del corrispondente vaccino coniugato. Le emoglobinopatie rientrano tra le categorie a rischio in quanto sono caratterizzate da una ridotta funzione splenica.

I soggetti precedentemente immunizzati con il vaccino coniugato contro il sierogruppo C devono essere rivaccinati con due dosi (asplenic, immunodeficienza acquisita e deficit dei fattori terminali del complemento) o con una dose (tutti gli altri casi) del vaccino MenA/C/W₁₃₅/Y coniugato. Tra il vaccino MenC e il quadrivalente coniugato è consigliato un intervallo di un mese.

Il vaccino contro il sierogruppo B (MenB) è costituito da 4 antigeni: Factor H binding protein (fHbp), Neisserial Heparin Binding Antigen (NHBA), Neisserial adhesin A (NadA), Outer Membrane Vesicles (OMV). Attualmente i dati sull'efficacia clinica del vaccino, sulla durata della protezione e sullo stato di portatore non sono disponibili, sebbene sia stata stimata un'elevata copertura dei ceppi circolanti mediante la metodica denominata Meningococcal Antigen Typing System (MATS). Due commissioni scientifiche nazionali, ossia la STIKO in Germania (Ständige Impfkommision, Robert Koch Institut)¹⁸, il Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) nel Regno Unito¹⁹ e l'Haute Conseil de la Santé Publique in Francia²⁰, hanno introdotto la vaccinazione con 4CMenB nei gruppi a rischio.

La schedula vaccinale differisce in base all'età del soggetto.

| Gruppo di età | Immunizzazione primaria | Intervalli tra le dosi primarie | Richiamo |
|---|---|--|--|
| Lattanti di età compresa tra 2 a 5 mesi | Tre dosi da 0,5 ml ciascuna con la prima dose somministrata all'età di 2 mesi | Non meno di 1 mese | Sì, una dose tra i 12 e i 23 mesi |
| Bambini non precedentemente vaccinati di età compresa tra 6 e 11 mesi | Due dosi da 0,5 ml ciascuna | Non meno di 2 mesi | Sì, una dose nel secondo anno di vita con un intervallo di almeno 2 mesi tra il ciclo primario e la dose di richiamo |
| Bambini non precedentemente vaccinati di età compresa tra 12 e 23 mesi | Due dosi da 0,5 ml ciascuna | Non meno di 2 mesi | Sì, una dose nell'intervallo compreso tra 12 e 23 mesi tra il ciclo primario e la dose di richiamo |
| Bambini di età compresa tra 2 e 10 anni | Due dosi da 0,5 ml ciascuna | Non meno di 2 mesi | Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo |
| Adolescenti (di età pari o superiore agli 11 anni) e adulti | Due dosi da 0,5 ml ciascuna | Non meno di 1 mese | Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo |

Il vaccino MenB può essere somministrato contemporaneamente a *Haemophilus influenzae* di tipo b; la co-somministrazione è possibile con PCV 7-valente coniugato, mentre non vi sono dati relativamente al vaccino PCV 13-valente coniugato e agli altri vaccini meningococcici.

Haemophilus influenzae

Il vaccino *Haemophilus influenzae* di tipo b (Hib) è raccomandato per i soggetti di tutte le età appartenenti alle categorie a rischio di malattia invasiva.

Nel primo anno di vita si applica l'usuale calendario di vaccinazione.

In tutti i bambini a rischio di età inferiore ai 5 anni, il ciclo primario del vaccino Hib coniugato deve essere completato, qualora manchino delle dosi. I soggetti a rischio di età superiore a 5 anni di età, se non precedentemente vaccinati, devono ricevere una singola dose di vaccino coniugato Hib.

Qualora sia necessario, ad esempio per assicurare rapidamente una protezione efficace, l'intervallo tra le dosi somministrate del vaccino *Haemophilus b* può essere ridotto sino ad un minimo di 4 settimane.

Per quanto riguarda le modalità di acquisizione del consenso informato alle suindicate vaccinazioni, occorre attenersi a quanto previsto dal Piano Piemontese di Promozione delle Vaccinazioni. In particolare, come afferma testualmente il Piano, "si raccomanda di acquisire il consenso anche solo verbale all'atto vaccinale, assicurandosi della piena comprensione delle informazioni necessarie, da parte del candidato alla vaccinazione o del genitore/tutore e dichiarando la massima disponibilità ad eventuali approfondimenti. E' invece fortemente raccomandabile in caso di rifiuto di una o più vaccinazioni la sottoscrizione da parte del candidato o del genitore/tutore di una dichiarazione di rifiuto informato".

5. CALENDARIO DI SOMMINISTRAZIONE DEI VACCINI RACCOMANDATI NEI SOGGETTI A RISCHIO DI ETA' PARI O SUPERIORE A 24 MESI

Fatta salva la discrezionalità del medico vaccinatore nell'adattare la schedula vaccinale alla situazione del singolo paziente, si riporta di seguito il calendario vaccinale suggerito per l'immunizzazione dei soggetti con le seguenti caratteristiche:

- mai vaccinati in precedenza con PCV, MenC e Hib;
- età ≥ 24 mesi, adolescenti e adulti;
- condizione patologica per cui sono raccomandate le vaccinazioni contro tutti e tre i batteri capsulati responsabili di MIB.

| Vaccino | PCV (*) + Hib | MenACW ₁₃₅ Y coniugato | MenB | MenACW ₁₃₅ Y coniugato 2 ^a dose (solo per asplenia, immunodeficienza acquisita, deficit fattori terminali del complemento**, emoglobinopatie) | MenB | PS23 |
|--|---------------|-----------------------------------|--------|---|--------|--------|
| Tempo intercorso dal 1° appuntamento | 0 | 14 giorni | 1 mese | 2 mesi e mezzo | 3 mesi | 6 mesi |
| Distanza minima ottimale dalla dose precedente dello stesso tipo di vaccino | - | - | - | 2 mesi | 2 mesi | 6 mesi |

(*): per bambini di età 24 mesi–6 anni effettuare un richiamo PCV13 dopo 2 mesi dalla prima dose

(**): La priorità per i soggetti che presentano come condizione di rischio un deficit dei fattori del complemento è rappresentata dalla vaccinazione anti meningococcica. Tuttavia, essendo segnalato in tali soggetti, un rischio aumentato di malattia invasiva da pneumococco e da Hib, si ritiene opportuno completare la protezione anche contro questi 2 patogeni ^{21,22}.

In caso di splenectomia di elezione il PCV dovrebbe essere somministrato 2 settimane prima dell'intervento. Per quanto riguarda la splenectomia d'urgenza, studi effettuati con il PS23 indicano che i livelli anticorpali post vaccinali contro lo pneumococco non differiscono significativamente da quelli dei soggetti non splenectomizzati sia che il vaccino venga somministrato immediatamente dopo l'intervento sia che venga somministrato a 14 giorni di distanza. Tuttavia la somministrazione a distanza di 14 giorni produce una migliore risposta anticorpale di tipo funzionale. Non ci sono dati relativi al PCV ma diverse fonti ritengono maggiormente appropriato l'applicazione di tale intervallo ²³.

Riferimenti bibliografici

- 1) European Medicine Agency. EMEA/H/C/000791 RCP Soliris (Eculizumab). http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000791/WC500054208.pdf
- 2) Use of Vaccines to prevent Meningitis in persons with coclear Implants. Centers for Disease Control and Prevention. April 8, 2014.
- 3) Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. Vaccines 6th Edition. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2012.
- 4) de Roux A, Schmöle-Thoma B, Siber GR et al. Comparison of pneumococcal conjugate polysaccharide and free polysaccharide vaccines in elderly adults: conjugate vaccine elicits improved antibacterial immune responses and immunological memory. *Clin Infect Dis*. 2008; 46:1015-23.
- 5) Goldblatt D, Southern J, Andrews N et al. The immunogenicity of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine versus 23-valent polysaccharide vaccine in adults aged 50-80 years. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 49:1318-25
- 6) Stanford E, Print F, Falconer M, Lamden K, Ghebrehewet S, et al. Immune response to pneumococcal conjugate vaccination in asplenic individuals. *Hum Vaccin* 2009; 5.
- 7) Ridda I., MacIntyre CR, Linley R et al. Immunological response to pneumococcal vaccine in frail older people. *Vaccine* 2009; 27:1628-36
- 8) Kroon FP, van Dissel JT, Ravensbergen E, Nibbering PH, van Furth R. Enhanced antibody response to pneumococcal polysaccharide vaccine after prior immunization with conjugate pneumococcal vaccine in HIV-infected adults. *Vaccine*. 2000; 19:886–894.
- 9) Feikin DR, Elie CM, Goetz MB, et al. Randomized trial of the quantitative and functional antibody responses to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and/or 23-valent polysaccharide vaccine among HIV-infected adults. *Vaccine*. 2001;20:545–553.
- 10) Jackson LA, Neuzil KM, Nahm MH, et al. Immunogenicity of varying dosages of 7-valent pneumococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine in seniors previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine* 2007; 25:4029–4037.
- 11) Chan CY, Molrine DC, George S, et al. Pneumococcal conjugate vaccine primes for antibody responses to polysaccharide pneumococcal vaccine after treatment of Hodgkin's disease. *J Infect Dis*. 1996; 173:256–258.
- 12) Mikoluc B, Kayhty H, Bernatowska E, Motkowski R. Immune response to the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in 30 asplenic children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008 Oct; 27 (10):923-8.
- 13) Lazarus R, Clutterbuck E, Yu LM, Bowman J et al. A randomized study comparing combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination schedules in adults. *Clin Infect Dis*. 2011; 52:736-42.
- 14) Clutterbuck EA, Lazarus R, Ly-Mee Y et al. Pneumococcal Conjugate and Plain Polysaccharide Vaccines Have Divergent Effects on Antigen-Specific B Cells. *The Journal of Infectious Diseases* 2012; 205:1408–16.
- 15) Prevention of Pneumococcal Disease Among Infants and Children- Use of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. December 10, 2010/ Vol. 59/ n. RR-11.
- 16) Updated Recommendations on the use of meningococcal vaccines. Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics* 2014; 134: 400-403
- 17) Department of Health. Immunisation against infectious disease 2006 (aggiornamento 2014). The Green Book. www.dh.gov.uk/greenbook
- 18) Stellungnahme der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut (RKI) zum Stand der Bewertung des neuen Meningokokken-B-Impfstoffs Bexsero. *Epidemiologisches Bulletin* 2013; 39:495-498. www.rki.de
- 19) JCVI position statement on use of Bexsero® meningococcal B vaccine in the UK. March 2014. <https://www.gov.uk/government/publications/meningococcal-b-vaccine-jcvi-position-statement>
- 20) Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif à l'utilisation du vaccin Bexsero. 25 octobre 2013 <http://www.hcsp.fr>
- 21) General Recommendations on immunization-recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). National Center for Immunization and Respiratory Diseases. *MMWR* 2011, Jan 28; 60 (2): 1-64.
- 22) Prevention and Control of Haemophilus influenzae Type b Disease: Recommendation of the advisory Committee on immunization practices (ACIP). *Recommendations and Reports*. February 28, 2014/ 63 (RR01); 1-14.
- 23) Davies JM, Lewis MP., Wimperis J et al. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional splee : prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a working party of the Haemato-oncology task force. *British Journal of Haematology*. 2011 ; 155 : 308-317.