

L'esperienza del Belgio nelle strategie vaccinali contro lo Pneumococco può insegnarci qualcosa?



Michele Valente

Pediatra di famiglia, ASL Roma 1, Roma

Rappresentante ACP Lazio nel Gruppo di Lavoro per le Strategie Vaccinali presso la Regione Lazio

La recente decisione della Regione Piemonte di passare dal PCV13 al PCV10 nell'immunizzazione dei nuovi nati verso lo *Streptococcus pneumoniae* ha suscitato un vivace dibattito in Italia tra gli addetti ai lavori. Fino a ora la regione Piemonte è rimasta l'unica ad aver adottato questa nuova strategia. In Europa il Belgio tra il 2015 e il 2016 ha adottato la stessa strategia e dopo poco più di un anno, sulla base dei dati di sorveglianza batteriologica, ha deciso di fare marcia indietro. Questo articolo, presentando i dati originali del Belgio, invita a una seria riflessione e a non proseguire nel cambio di strategia da parte di altre regioni, in attesa di dati dal Piemonte.

Recently a new strategy in infants immunization against 'Streptococcus pneumoniae' has been adopted in Piemonte, shifting from PCV13 vaccine to PCV10 vaccine. A debate has arisen in scientific Italian community following such decision. Until now, only this Italian region has adopted such strategy. In Europe, Belgium shifted from PCV13 to PCV10 between 2015 and 2016. After one year of this new immunization strategy, the Belgian Health Authority has returned to the PCV13 immunization based on the spread of Invasive Pneumococcal Disease shown in the Surveillance data Report. The paper, presenting the official Belgian data, suggests careful thinking and to abstain from similar changes (PCV10 instead of PCV13) in other Italian Regions, while waiting for the Piemonte's data.

Lo *Streptococcus pneumoniae* è l'agente causale di molte patologie tra cui alcune forme invasive quali meningite, sepsi, polmonite e otite con batteriemia, oltre che di batteriemia occulta e di altre forme non invasive, come la polmonite acquisita di comunità (CAPD), l'otite media acuta e le sinusiti. Lo *Streptococcus pneumoniae* colonizza il nasofaringe e si trasmette per via aerea. Sulla base delle caratteristiche antigeniche della capsula batterica si riconoscono 93 sierotipi, ma solo una piccola parte di essi sono responsabili di forme infettive invasive.

Lo Pneumococco, e alcuni sierotipi in particolare, ha sviluppato forme di antibiotico resistenza per cui negli anni sono stati sviluppati diversi vaccini, tra cui dapprima il polisaccaridico e poi i vaccini cosiddetti coniugati, perché il batterio inattivato è coniugato con proteine carrier di differente derivazione, che funzionano da adiuvanti e da carrier e ne aumentano l'immunogenicità, nonché la memoria immunologica dell'ospite.

Nel 2004 fu introdotto in commercio il vaccino eptavalente; attualmente sono registrati due vaccini coniugati, il vaccino a 10 componenti sierotipici (PCV10) e il vaccino a 13 sierotipi (PCV13) (Figura 1).

In Italia dal 2006 e fino al 2010 si è vaccinato contro lo Pneumococco utilizzando il vaccino a 7 componenti (PCV7), dal 2010 si è passati su tutto il territorio nazionale al PCV13.

La scelta recentemente compiuta dalla regione Piemonte di passare all'utilizzo del PCV10 per l'immunizzazione contro le infezioni da *Streptococcus pneumoniae*, al posto del PCV13, ha suscitato in Italia un vivace dibattito scientifico.

In altre regioni oltre il Piemonte l'eventuale nuova strategia è stata presa in considerazione, ma fino a ora senza operare una scelta in tale senso.

I documenti di diversi enti e agenzie internazionali quali IVAC (International Vaccine Access Center), SAGE (Strategy Advisory Group Expert), TAG (Technical Advisory Group), analizzando tutta la letteratura al momento disponibile, concludono sostenendo che ognuno dei due vaccini ha dimostrato la sua efficacia verso l'immunizzazione riguardo i ceppi contenuti nel vaccino, e che non ci sono evidenze che supportino un giudizio complessivo di superiorità di un vaccino sull'altro.

Al riguardo R. Cavallo [1] sostiene che la scelta tra i due vaccini è complessa sia per quello che la letteratura internaziona-

le riporta, sia per il fenomeno del cosiddetto "replacement" (riguardo alla circolazione di sierotipi emergenti non presenti prima dell'introduzione del PCV7). Fa notare inoltre l'esistenza di una situazione di "sostanziale monopolio" in favore del PCV13. In particolare l'articolo conclude che manca una evidenza forte a supporto della superiorità del PCV13 vs il PCV10 e auspica che "si possa procedere a una trasparente operazione di valutazione dei rischi/costi/benefici alla luce solo di chiare evidenze scientifiche".

Viene di seguito riportata l'esperienza del Belgio riguardante la strategia vaccinale verso *Streptococcus pneumoniae*.

In questa nazione, che ha caratteristiche socioeconomiche sovrapponibili a quelle italiane e una popolazione circa doppia rispetto a una grossa regione italiana come il Lazio, dal 2011 si era adottata la vaccinazione anti pneumococco con il vaccino PCV13 al posto del PCV7. Tuttavia, nel luglio 2015 nelle Fiandre e nel maggio 2016

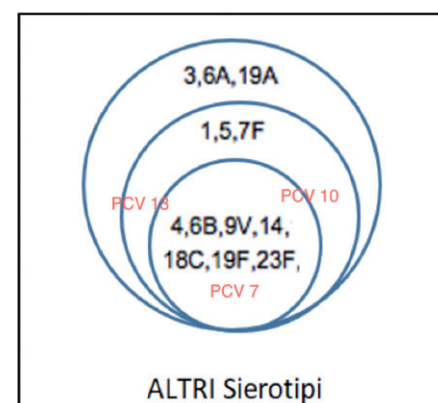


Figura 1. Rappresentazione schematica dei diversi vaccini esistenti contro *Streptococcus pneumoniae* (in rosso) e i vari ceppi contenuti (in nero nei vari cerchi concentrici). Il PCV10 contiene i sierotipi 4, 6B, 9V, 18C, 19F, 23F, già contenuti nel PCV7 e in più 1, 5, 7F, di cui 8 sierotipi coniugati con una proteina dell'*Haemophilus influenzae* e il 18C e il 19F coniugati rispettivamente con l'anatossina tetanica e l'anatossina difterica. Il PCV13 contiene, oltre i ceppi contenuti nel PCV7 e nel PCV10 anche i ceppi 3, 6A e 19A, che sono tutti individualmente legati con l'anatossina difterica modificata.

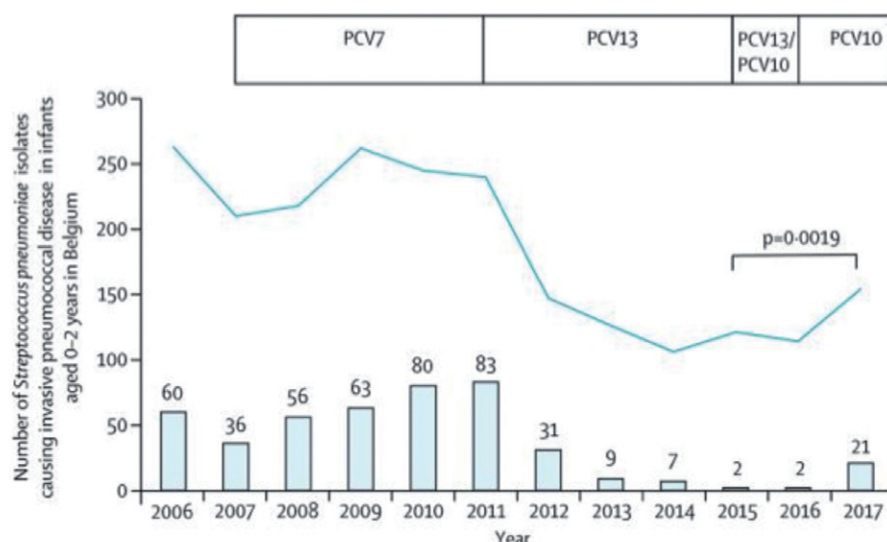


Figura 2. Evoluzione del numero di pneumococchi isolati (linea) e sierotipi 19A (colonnine) in Belgio causa di Malattie invasive da pneumococco in bambini di 0-2 anni, dal 2006 -2017.

IPD < 2 years	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018* (Jan-Sep)
Number of labs	100	102	98	97	100	103	95	
Number of cases with ST determination	163	91	95	79	101	96	120	95
non PCV ST (%) ^x	31,3	65,9	84,2	88,6	94,0	86,5	78,3	66,3
ST12F (%)	7,4	16,5	10,5	22,8	20,8	10,4	15,0	10,5
ST10A (%)	3,1	1,1	8,4	12,7	15,8	9,4	8,3	3,2
ST33F (%)	1,8	5,5	12,6	8,9	8,9	9,4	10,0	5,3
ST 24F (%)	4,9	7,7	12,6	3,8	5,0	4,2	7,5	9,5
ST38 (%)	2,5	4,4	4,2	1,3	6,9	2,1	1,7	0,0
PCV10 non PCV 7 (%) ^{xx}	24,5	14,2	6,3	1,3	0,0	3,1	0,0	1,1
PCV13 non PCV10 ST (%) ^{xxx}	39,3	16,5	8,4	7,6	4,0	6,3	18,3	30
ST19A (%)	38,0	14,3	6,3	5,1	2,0	2,1	14,2	24,2
ST 19 A (number of cases)	62	13	6	4	2	2	17	23
ST 3 (%)	0,0	1,1	2,1	2,5	2,0	4,2	4,2	6,3

^x = serotypes autres que 4,6B,9V,14,18C,19F,23F,1,5,7F,3,6A,19A

^{xx}=sérotypes 1,5,7F

^{xxx}= sérotypes 3,6A,19A

Tabella 1. Numero di isolamenti di pneumococchi con determinazione del sierotipo differenziando quelli non presenti nei vaccini PCV da quelli presenti in PCV10 e non in PCV7 e quelli presenti in PCV13 e non in PCV10. Particolare attenzione va riservata all'isolamento di casi da ST19A nel 2017 e 2018. Fonte: Report National Reference Centre Invasive S. pneumoniae 2017-2018.

in Vallonia, si è deciso di adottare il vaccino PCV10 al posto del PCV13, sulla scorta di una sostanziale equivalenza o comunque non dimostrata superiorità di un vaccino rispetto all'altro e puntando a un risparmio consistente di risorse economiche.

Il Belgio è un Paese dotato di una efficientissima rete di sorveglianza batteriologica, virologica ed epidemiologica. Nel luglio 2018 J. Verhaeghen (Centro di Riferimento Nazionale per lo Pneumococco, Università di Lovanio) pubblica su *Lancet Infectious Disease* [2,3] un articolo relativo ai dati di sorveglianza nazionale sull'an-

damento delle patologie invasive da pneumococco: nella popolazione pediatrica da 0 a 2 anni di età si evidenziava un incremento significativo dei casi di MBI (Malattia Batterica Invasiva) da Pneumococco e una riemersione dei casi dovuti al sierotipo 19A presente nel vaccino PCV13, ma assente nel PCV 10, dopo un solo anno dallo switch (Figura 2).

I dati delle notifiche di pneumococchi invasivi al National Reference Centre sono passati da 121 nel 2015 a 154 nel 2017 con andamento statisticamente significativo. Questo aumento è principalmente provo-

cato da un incremento del sierotipo 19A che, dopo l'introduzione del PCV13 nel 2011, era passata dagli 80 casi nel 2010 e 83 nel 2011 a soli 2 casi nel 2015 e nel 2016, per poi passare nel 2017 (a switch verso il PCV10 completato) a 21 casi, con un incremento di dieci volte in un solo anno (Tabella 1). Durante i primi mesi del 2018 (da Gennaio a Marzo) gli Autori confermano questa tendenza, con già 10 casi da sierotipo 19A tra i 39 isolati da malattia; il 19A è un sierotipo particolarmente preoccupante per la sua riconosciuta antibiotico resistenza.

Del tutto recentemente, in base ai dati pubblicati a ottobre 2018 dal Centro Nazionale di Riferimento per lo Pneumococco (Report National Reference Centre Invasive S. pneumoniae 2017-2018) [4] (Tabella 1), il Conseil Supérieur de la Santé ha deciso di ritornare a un'esplicita indicazione di vaccinare i bambini contro lo pneumococco utilizzando il vaccino PCV13. In sostanza il Belgio ha invertito la sua strategia vaccinale contro lo *Streptococcus pneumoniae*, tornando al PCV13, dopo due anni dallo switch da PCV 13 a PCV10.

In assenza di altri dati significativi di comparazione diretta tra PCV10 e PCV13, credo che, in attesa dei dati di sorveglianza del Piemonte, anche le altre regioni italiane facciano bene a far tesoro dell'esperienza del Belgio e a non cambiare la propria attuale strategia di immunizzazione verso lo pneumococco, basata sull'utilizzo del PCV13. L'esperienza del Belgio ci costringe a una seria riflessione sia di farmacoeconomia che di natura etica...

✉ valentem57@gmail.com

1. Cavallo R. Vaccinazione antipneumococcica: quale criterio di scelta? *Quaderni acp* 2019;26(1):36.
2. www.thelancet.com/infection. Published online July 9, 2018 [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30346-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30346-3).
3. Surveillance of the Pneumococci infections in Belgium. Report for 2017.
4. Report National Reference Centre Invasive S. pneumoniae 2017-2018. Available from: https://nrchm.wivisip.be/nl/ref_centra_lab/streptococcus_pneumoniae_invasive/Rapporten/streptococcus%20pneumoniae%202017-2018.pdf. accessed 15-10-2018); National Reference Centre Invasive S. pneumoniae 2017-2018. Available from: https://nrchm.wivisip.be/nl/ref_centra_lab/streptococcus_pneumoniae_invasive/Rapporten/Streptococcus%20pneumoniae%202017-2018.pdf. accessed 15-10-2018.