

Vaccinazione antipneumococcica

Attualità e prospettive

G. CARAMIA¹, G. PASTORELLI²

ANTI PNEUMOCOCCAL VACCINE: UP DATE AND PROSPECTIVE

The authors, after a brief survey of the historical evolution of the antipneumococcal vaccines, concentrate on the most recent acquisitions concerning epidemiologic infections of *pneumococcus* in Italy and abroad. What emerged is the importance of prevention through an efficacious vaccination of the invasive forms particularly frequent in infants. Among there, and above all, meningitis; when not fatal, is very often the cause of serious illness. For this motive with the availability today of efficacious conjugated vaccine in infancy, a period with more frequent and invasive forms, it was first proposed to offer an antipneumococcal vaccination to children under 5 years of age that present particular clinical pathological conditions and later reconsidered the opportunity to extend the vaccination. Discussed and underlined are the differences between antipneumococcal vaccines available today, the importance of vaccinal coverage with conjugated vaccine from the first months of birth, and the fact that on extended vaccination campaign with such a vaccine can reduce the state of nasalpharyngeal carriage of serotypes contained in the vaccine even though penicillin resistant with an increase, however, of the state of carriage for serotypes not contained in the vaccine giving place to a phenomenon some

Pervenuto il 3 marzo 2004.
Accettato il 14 giugno 2005.

Indirizzo per la richiesta di estratti: Dott. G. Caramia, Primario Emerito, Divisione di Pediatria e Neonatologia, Azienda Ospedaliera Materno Infantile «G. Salesi» - Via Enrico Toti 1, 60100 Ancona. E-mail: caramiagm@libero.it. Website: www.bambinoprogettosalute.it

¹Divisione di Pediatria e Neonatologia
Azienda Ospedaliera Materno Infantile
«G. Salesi», Ancona

²Divisione di Pediatria, Ospedale Civile, Mantova

call “replacement” of pathogens with non-pathogen germs. An ulterior benefit over the pneumococcal pathology is represented by the significative effect of “herd immunity” on subjects not vaccinated, factor that underscores the opportunity to extend the vaccination as much as possible. The importance of a precocious and rapid diagnosis with the tests available today and the necessity to vaccinate ever subjects that have overcome a serious pneumococcal infection in order to protect the subject from other types of pneumococcal particularly aggressive. Even though the vaccines actually available do not represent a final solution in the prevention of pneumococcus disease and the struggle against such pathology is destined to continue, the success obtained merits a certain satisfaction.

Key words: **Heptavalent pneumococcal vaccine - Conjugate pneumococcal vaccine - Pneumococcal diseases.**

Lo *Streptococcus pneumoniae*, più comunemente chiamato pneumococco, è un normale residente del nasofaringe e viene oggi identificato e classificato in 90 sierotipi in base alle diverse caratteristiche del suo polisaccaride capsulare.

La frequenza di isolamento di tale pato-

geno raggiunge il picco massimo durante i primi 2 anni di vita, soprattutto nelle comunità ed in inverno. Quando supera i meccanismi di difesa locale da luogo ad infezioni localizzate delle vie respiratorie quali otite, faringite, sinusite, laringo-tracheo-bronchite, ma può anche essere un patogeno invasivo. È infatti l'agente batterico più frequente di batteriemia e può dar luogo a polmonite batteriemia, sepsi, artriti, osteomieliti, meningite. È pertanto l'agente patogeno di maggior importanza in pediatria perché più spesso coinvolto nella eziologia di molteplici quadri morbosi a volte molto gravi e mortali. Inoltre, in seguito alla diffusione del vaccino anti *Haemophilus influenzae* tipo B che ha notevolmente ridotto la frequenza di meningiti da tale patogeno, è diventato la seconda causa più frequente di meningite batterica nei bambini mentre rimane il primo agente eziologico in quella degli adulti.

Le infezioni da *pneumococco* sono sostenute da una minoranza di sierogruppi: in tutte le età, più dell'80% dei ceppi isolati da pazienti con infezione invasiva appartiene a 12 sierogruppi (1, 3, 4, 5, 6, 7,8, 9, 14, 18, 19, 23) mentre, al di sotto dei 6 anni d'età, l'80% dei casi, almeno per quanto riguarda i paesi dell'America del nord ed anche dell'Italia¹, è sostenuta da 7 sierogruppi (4, 6, 9, 14, 18, 19, 23).

Nonostante solo un limitato numero di sierotipi siano capaci di determinare gravi malattie invasive, peraltro con frequenza diversa nelle varie aree geografiche, il pneumococco rappresenta un problema di sanità pubblica in tutte le nazioni del mondo.

Aspetti storici

La storia del pneumococco ha inizio nel 1881 quando fu isolato contemporaneamente sia da Pasteur che da Sternberg. Nel 1882 Friedlander lo isolò da aspirati di pazienti affetti da polmonite, nel 1884 dal sangue di tali soggetti e nel 1885 anche in soggetti con otite e meningite. Nel 1890 tale patogeno fu riconosciuto come la principale causa di polmonite lobare, meningite e gravi infezioni ed iniziarono gli studi per la messa a punto

di sieri antipneumococchi di origine animale. Nel 1891 Klemperers dimostrò gli effetti protettivi di un antisiero al quale seguirono molti altri che, nonostante i notevoli e gravi effetti collaterali, rappresentarono dal 1900 il solo trattamento effettivo fino all'avvento della chemioantibiototerapia. Nel 1910 Wright, in Sudafrica, per la prima volta sperimentò un vaccino a cellule intere.

Nel 1913 Lister dimostrò che l'iniezione di organismi uccisi al calore induce una risposta anticorpale tipo-specifica, nel 1920, per la morfologia caratteristica, fu ribattezzato Diplococco e nel 1925 fu identificata la natura polisaccaridica tipo-specifica degli antigeni capsulari.

Nel 1938 Felton indusse una protezione clinica contro la malattia tipo-specifica mediante iniezione di polisaccaridi capsulari purificati e nello stesso periodo Ekwurzel riuscì a ridurre la gravità e la mortalità della malattia con i polisaccaridi purificati. Iniziarono così gli studi sui vaccini antipneumococchi derivati dalla capsula polisaccaridica.

Nonostante il grande bisogno di un vaccino durante la seconda guerra mondiale per prevenire la frequente patologia da pneumococco nelle forze armate, solo nel 1945 fu dimostrata l'efficacia. Alla fine della guerra, nel 1946, furono commercializzati 2 vaccini esavalenti, che però furono accantonati perché i successi terapeutici ottenuti con la terapia penicillinica da poco introdotta avevano ridimensionato la preoccupazione per la patologia determinata dal pneumococco.

Nonostante ciò, nel 1947 Kaufman sperimentò un vaccino trivalente che determinava una protezione tipo-specifica negli anziani e negli anni '60 per lo scarso controllo della malattia pneumococcica e la comparsa delle prime resistenze alla penicillina fu prodotto, nonostante i vari antibiotici commercializzati, un primo vaccino 14 valente polisaccaridico. Nel 1984, fu messo a punto il vaccino polisaccaridico 23 valente ancora oggi in uso² che però determina una scarsa o nulla risposta nei bambini sotto i 2 anni, uno dei maggiori gruppi a rischio di infezioni. Solo alla fine degli anni '80 con la coniugazione degli antigeni polisaccaridici con proteine carrier si sono ottenuti vaccini efficaci anche nella prima infanzia.

Lo *Streptococcus pneumoniae*, microrganismo extracellulare, deve gran parte della sua patogenicità all'effetto antifagocitario degli antigeni polisaccaridici della sua capsula, costituita da un complesso polisaccaridico, e all'inibizione della motilità ciliare con blocco quindi della clearance batterica da parte delle cellule dell'apparato respiratorio.

Aspetti epidemiologici

Lo *Streptococcus pneumoniae* può essere isolato dal faringe del 30-70% delle persone in condizioni normali e rappresenta la specie più frequentemente isolata da pazienti con polmonite batterica.

I soggetti maggiormente a rischio di malattia da pneumococco sono i bambini e gli anziani.

Da una revisione degli studi condotti dal 1990 ad oggi in alcuni paesi europei, emerge che l'incidenza complessiva delle malattie invasive da pneumococco varia nella popolazione generale tra 6,6/100 000³ e 18/100 000⁴.

Nei paesi del Nord America, l'incidenza di queste infezioni risulta complessivamente molto più elevata che nei paesi europei, soprattutto nei bambini e nei soggetti americani di razza Asiatica, Indiana, Eschimese⁵. Negli Stati Uniti, nel 2001 l'incidenza complessiva delle infezioni da pneumococco è risultata pari a 23,2/100 000. La massima incidenza però si ha nei bambini con età inferiore a 2 anni (166,9/100 000)⁶.

In Europa la massima incidenza è stata riportata in Spagna sotto i 2 anni (59,6/100 000)⁷ con una elevata frequenza della meningite che può raggiungere valori pari a 56,2/100 000⁸ nei bambini sotto l'anno.

In Italia i dati disponibili evidenziano un'incidenza media di meningite nel periodo 1994-1999 tra le più basse d'Europa pari a 0,5/100 000 e anche nel nostro paese l'incidenza è più alta nei soggetti con età inferiore ad 1 anno (pari a 2,23/100 000) e nei soggetti con età maggiore a 64 anni (Tabella I e II)⁶. Va però rilevato che finora non esistevano stime precise relative al ruolo dello *Streptococcus pneumoniae* nelle batteriemie e nelle sepsi: i dati disponibili menzionati riguardavano in pratica solo le

meningiti, raccolti con un sistema di sorveglianza passiva dall'ISS. Anche se con il trascorrere degli anni la qualità del rilevamento è andata migliorando, con tale sistema la sottostima continua a rimanere elevata. Infatti, almeno nel 20% dei casi clinicamente diagnosticati semplicemente manca l'identificazione dell'agente eziologico.

Allo scopo, quindi, di verificare la reale frequenza di tali patologie invasive, sono state avviate recentemente diverse esperienze di sorveglianza attiva, sia in relazione ad una casistica ospedaliera (Tancredi F, Convegno su «Attualità sull'epidemiologia e prevenzione delle infezioni da *Streptococcus pneumoniae* in età pediatrica», Roma, 8 settembre 2003) che sul territorio, in collaborazione con i Pediatri di Libera Scelta (Romano G e Castiglia P., Convegno su «Attualità sull'epidemiologia e prevenzione delle infezioni da *Streptococcus pneumoniae* in età pediatrica», Roma, 8 settembre 2003). I risultati finali hanno mostrato un'incidenza di patologie invasive da pneumococco decisamente superiore a quelli fin qui disponibili (fino a 58,9 casi per 100 000 bambini di età inferiore a 3 anni e 50,4 per 100 000 bambini di età inferiore a 5 anni).

Le molte ricerche condotte hanno inoltre permesso di conoscere i sierotipi circolanti nei vari contesti geografici, la loro virulenza e il profilo di antibiotico-resistenza⁹.

La corretta stima dell'incidenza, in particolare delle infezioni invasive, deve però tenere conto non solo del contesto geografico e delle popolazioni studiate, ma anche della tendenza ad eseguire emocolture per l'accertamento eziologico, della capacità tecnica di isolamento ed identificazione del germe e infine delle diverse abitudini nei vari paesi di prescrivere una terapia antibiotica empirica prima dell'accertamento eziologico che spesso impedisce poi l'isolamento e l'identificazione del patogeno in causa^{6,10}.

Nel corso degli anni, in seguito all'uso più o meno razionale dei vari antibiotici, si è avuto una parziale riduzione dell'incidenza della patologia determinata dal pneumococco con netto miglioramento della prognosi delle varie forme morbose, ma sono emersi, sempre più frequentemente, ceppi penicillino-resistenti o resistenti a più antibiotici.

TABELLA I. — *Frequenza delle meningiti negli anni.*

Anni	Agenti patogeni								Totale
	S	P	M	H	T	L	a	ni	
Totale 1994	27	108	164	86	31	27	28	141	612
Totale 1995	34	180	200	118	44	25	47	178	826
Totale 1996	32	185	169	130	41	37	43	199	836
Totale 1997	23	231	182	100	23	50	52	193	854
Totale 1998	32	259	155	96	32	33	57	178	842
Totale 1999	30	309	275	85	52	36	65	211	1 063
Totale 2000	26	243	250	57	33	39	66	198	912
Totale 2001	29	235	203	54	27	32	57	178	815
Totale 2002	31	235	223	42	33	38	77	198	877
Totale 2003*	21	309	278§	35	18	27	79	202	969
Totale 2004**	17	214	240§§	12	10	23	49	121	686
Totale 2005***	2	58	84§§§	5	1	3	11	23	187

S: *Streptococcus agalactiae*; P: Pneumococco; M: Meningococco; H: *Haemophilus influenzae* tipo b; T: *Mycobacterium tuberculosis*; L: Listeria; a: altri batteri; ni: patogeni non identificati. Da <http://www.simi.iss.it/dati.html>: * ** *** dati non definitivi aggiornati al 23 marzo 2005. § 2003: Meningococco B=90 casi; C=67 casi. §§ 2004: Meningococco B=68 casi; C=97 casi. §§§ 2005: Meningococco B=31 casi; C=33 casi. Dati aggiornati al 31 marzo 2005.

TABELLA II. — *Anno 2004: casi di meningite segnalati e suddivisi per Regione (dati non definitivi, aggiornati al 23 marzo 2005).*

Anni	Agenti patogeni								Totale
	S	P	M	H	T	L	a	ni	
Abruzzo	0	1	2	0	0	0	1	0	4
Basilicata	0	1	4	0	0	0	0	0	5
Calabria	0	1	2	1	0	0	1	5	10
Campania	1	1	13	0	0	0	0	1	16
Emilia Romagna	0	31	20	1	1	2	5	8	69
Friuli Venezia Giulia	0	6	5	1	0	2	0	0	14
Lazio	0	1	9	0	0	0	0	0	10
Liguria	1	5	16	1	0	1	1	5	30
Lombardia	0	55	56	1	3	5	9	24	158
Marche	2	3	3	0	0	0	0	2	10
Molise	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Piemonte	2	24	31	2	2	4	10	25	100
Puglia	2	8	4	0	0	1	2	14	31
Sardegna	1	4	11	2	1	1	2	2	24
Sicilia	1	2	7	1	0	0	1	5	17
Toscana	0	32	27	1	1	4	6	15	86
P.a.Bolzano	0	5	3	0	0	0	0	0	18
P.a. Trento	0	5	3	0	0	0	0	0	8
Umbria	0	4	8	0	0	0	0	2	14
Val d'Aosta	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Veneto	0	24	16	1	1	3	9	8	63
Totale	31	236	223	42	34	38	77	199	880

S: *Streptococcus agalactiae*; P: Pneumococco; M: Meningococco; H: *Haemophilus influenzae* tipo b; T: *Mycobacterium tuberculosis*; L: Listeria; a: altri batteri; ni: patogeni non identificati.

Tutto ciò ha orientato i ricercatori ad accentuare gli sforzi verso la prevenzione con la vaccinazione.

I vaccini

I molteplici antigeni polisaccaridi dei sierotipi di pneumococco a causa della loro di-

versità rendono complessa la preparazione di un vaccino efficace e richiedono l'inserimento del maggior numero di antigeni dei ceppi più virulenti. Sono stati così messi a punto nel corso degli anni vari tipi di vaccini i più significativi dei quali sono:

— vaccino polisaccaridico non coniugato: contiene i polisaccaridi dei 23 sierotipi più frequentemente in causa (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F). Coprono il 100% dei casi di batteriemia e meningite e l'85% delle otiti medie acute;

— vaccino coniugato eptavalente: contiene i polisaccaridi dei ceppi 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F che sono cross-reattivi con il 6A, 9A, 9L, 18B, 18F. In tale vaccino ciascun antigene polisaccaridico è coniugato, separatamente, ad un carrier rappresentato dal CRM-197, cioè ad una anatossina difterica modificata. Il vaccino contiene 2 mg di ciascun antigene, ad eccezione dell'antigene 6B di cui sono presenti 4 mg e idrossido di alluminio come adiuvante (0,125 mg), mentre non contiene tiomersale.

Vaccino polisaccaridico

I polisaccaridi del vaccino anti-pneumococcico, come tutti gli antigeni polisaccaridici che sono presenti ad esempio nell'*Haemophilus influenzae* tipo b, nel Meningococco, nello Streptococco beta emolitico B e nella Salmonella Typhi, attivano le cellule B, ma non interagiscono con le T per cui sono conosciuti come T-indipendenti, e stimolano una risposta immunitaria di tipo primario, ma non inducono né memoria immunologica, né switch isotipico da IgM ad IgG. Determinano inoltre la produzione prevalente di anticorpi della sottoclasse IgG2, anziché della sottoclasse IgG1, che nei primi 3 anni di vita è meno della metà di quella che si ottiene nell'adulto. Tutto ciò determina una capacità protettiva insufficiente sotto i 2-3 anni ed anche successivamente, non inducendo un'adeguata memoria immunologica, debbono essere effettuati richiami ogni 3-6 anni¹¹⁻¹³.

Nonostante ciò è comunemente indicato, oltre i 2 anni di età, per la risposta ottimale in

oltre l'80% dei soggetti vaccinati^{11, 14}, nelle categorie a rischio quali: soggetti affetti da asplenia organica o funzionale¹⁵, patologia neoplastica, patologia da errori metabolici, diabete mellito, patologie croniche cardiache, polmonari, epatiche, renali o in dialisi¹⁶ o che sono stati sottoposti a trapianto di rene¹⁷, immunodeficienza sia congenita che acquisita (infezione da HIV) nei quali però bisognerà valutare la reale efficacia protettiva, trapianto di midollo osseo¹⁸, di cuore¹⁹, anziani di età superiore a 65 anni. Dopo 2-3 settimane dalla vaccinazione, nel vaccinato si sviluppano anticorpi specifici, che aumentano l'opsonizzazione, la fagocitosi e la morte dei pneumococchi, da parte dei leucociti e di altre cellule fagocitarie. L'entità della risposta non è però uguale per tutti i 23 polisaccaridi¹¹. L'efficacia della vaccinazione valutata sulle forme invasive oscilla in vari studi fra il 56% e l'80%²⁰ mentre la protezione contro polmoniti o otiti non è stata completamente dimostrata. Lo stato di portatore non sembra essere influenzato dalla vaccinazione come avviene con altri vaccini polisaccaridici, ad esempio Hib, diversamente da quanto avviene con i vaccini coniugati. Il vaccino non si è dimostrato efficace nel prevenire malattie causate da pneumococco il cui sierotipo non è compreso fra i 23, presenti nel vaccino¹¹.

Il vaccino polisaccaridico è comunque sicuro e ben tollerato. Sono stati riportati effetti collaterali per lo più locali, limitati al sito dell'iniezione, mentre gli effetti sistemici come febbre elevata (superiore a 39 °C) sono molto rari¹⁴.

Vaccino coniugato eptavalente

L'elevata frequenza e gravità della patologia da pneumococco sotto i 2 anni di vita, quando i vaccini polisaccaridici risultano inefficaci per la scarsa immunogenicità, e i brillanti risultati ottenuti con il vaccino coniugato Hib, hanno spinto allo studio di un vaccino coniugato contro il pneumococco.

È stato così realizzato un preparato contenente i 7 sierotipi su citati, ognuno dei quali coniugato con la proteina di trasporto, che ha evidenziato un'ottima produzione di anticorpi specifici IgG anti-polisaccaride anche

in bambini di 2 mesi di età, una memoria di lunga durata e la capacità, anche dopo la scomparsa degli anticorpi, di dar luogo ad un rapido effetto booster con una nuova dose di vaccino ^{11, 14, 21}.

I 7 sierotipi del vaccino, e quelli cross-reattivi con essi, sono quelli responsabili dell'86% delle batteriemie, dell'83% delle meningiti e del 65% delle otiti medie acute (OMA) nei bambini di età inferiore a 6 anni nel Nord America ed in Europa ^{1, 5, 22}.

I singoli antigeni hanno un potere immunogeno buono per cui, a parte il sierotipo 6B ben conosciuto per essere il meno immunogeno, e per il quale si raggiunge una sieroconversione del 69%, per tutti gli altri sierotipi la percentuale di sieroconversioni è compresa tra l'83% e il 97% ²³. Tutto ciò ha fatto sì che la vaccinazione potesse essere estesa alle fasce di popolazione più suscettibili (ad esempio Nord America) dando luogo ad una vaccinazione di massa.

I risultati ottenuti in seguito all'uso del vaccino hanno evidenziato i seguenti dati.

Prevenzione delle malattie invasive

Il pneumococco è il più frequente patogeno responsabile in età pediatrica di batteriemia o sepsi (70% dei casi) e meningiti ²⁴⁻²⁶:

l'efficacia protettiva in bambini vaccinati seguendo il protocollo completo (Tabella I, II) è risultata pari al 97,4%, protezione che si manifesta nel 85,7% già in bambini che hanno ricevuto solo 1 o 2 dosi di vaccino ^{27, 28}. L'efficacia minore si ha per il sierotipo 19F.

Tali risultati e l'elevata frequenza della patologia pneumococcica negli USA, hanno spinto l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) americano a raccomandare l'uso del vaccino coniugato non solo in categorie a rischio, ma in tutti i bambini di età inferiore a 2 anni e nei bambini fino a 5 anni se frequentano comunità (asilo o scuola materna) sottolineando che non esiste fra l'altro evidenza di un aumento di patologie infettive dovute a sierotipi diversi da quelli vaccinali ²⁹.

Prevenzione delle polmoniti pneumococche

In età pediatrica è estremamente difficile soprattutto nel bambino più piccolo formulare diagnosi eziologia di polmonite. Per tale motivo la maggior parte degli studi sull'argomento effettua un confronto sulla clinica degli episodi di polmonite e sulla loro frequenza nei vaccinati e non, piuttosto che sull'eziologia. Secondo alcuni studiosi, l'efficacia protettiva della vaccinazione contro una

TABELLA III. — *Schema da seguire in rapporto all'età di inizio della vaccinazione.*

Età in mesi	Ciclo di base	Richiamo
2-6	3 dosi con un intervallo di 2 mesi l'una dall'altra	Richiamo a 12-15 mesi
7-11	2 dosi con un intervallo di 2 mesi l'una dall'altra	Richiamo a 12-15 mesi
12-23	2 dosi con un intervallo di 2 mesi l'una dall'altra	—
≥24	1 dose	—

TABELLA IV. — *Schema raccomandato nel caso non sia stata rispettata la regolare cadenza delle somministrazioni. Va segnalato che non è mai necessario ricominciare il ciclo dato che tutte le dosi sono valide.*

Età in mesi a cui è visto il bambino	Dosi precedenti	Schedula raccomandata
7-11 mesi	1 dose 2 dosi ≤6 mesi	1 dose a 7-11 mesi ed un'altra 2 mesi dopo 1 dose a distanza ≥ 2 mesi dall'ultima dose
12-59 mesi	Ogni schedula incompleta	1 dose a distanza ≥ 2 mesi dall'ultima dose
Immunocompromessi 7-23 mesi	1 dose	1 dose a 7-11 mesi ed un'altra 2 mesi dopo a più di 12 mesi di età
Immunocompromessi 24-59 mesi	Ogni schedula incompleta	1 dose a distanza ≥2 mesi dall'ultima dose

polmonite qualunque, risulta pari all'11,4%, sale al 33% negli episodi clinici confermati dalla radiografia e raggiunge il 73,1% contro le forme di polmonite con infiltrato superiore a 2 cm. L'efficacia minore si ha sempre per il sierotipo 19F^{30, 31}.

Prevenzione dell'otite media acuta (OMA)

L'OMA ha un'elevata frequenza in età pediatrica soprattutto nei primi 2-3 anni di vita e, l'agente eziologico, lo pneumococco, può dar luogo a gravi complicazioni in quanto, senza una terapia antibiotica, ha una evoluzione favorevole solo nel 15% dei casi. Del tutto recentemente sono stati condotti interessanti studi, controllati e randomizzati con il vaccino Pneumococco CRM, che hanno evidenziato un'efficacia per i ceppi contenuti nel vaccino, pari al 57%. Questa scende ovviamente al 34% per tutte le otiti da pneumococco e al 6% di tutte le otiti medie acute, senza tener conto dell'eziologia^{32, 33}.

Anche in questi casi il sierotipo 19F, uno dei più spesso in gioco nelle otiti medie acute, è stato quello verso il quale il vaccino ha dimostrato una minore efficacia preventiva.

Da quanto su riportato ed in accordo con molti studiosi, vi sono pertanto fondati motivi per ritenere che il vaccino eptavalente è altamente efficace nelle forme invasive; offre protezione anche nei confronti di alcuni sierotipi non contenuti nel vaccino; ha un effetto positivo, statisticamente significativo anche nelle polmoniti e, sia pure a valori nettamente più bassi, nelle otiti medie acute con conseguente ridotta prescrizione di antibiotici e ridotta insorgenza di resistenze batteriche^{27, 34}. Oltre a ciò alcuni autori hanno evidenziato, soprattutto nei bambini più piccoli, una riduzione delle affezioni non determinate dallo pneumococco quali infezioni delle alte e basse vie respiratorie e delle otiti nei soggetti vaccinati rispetto ai controlli con il conseguente minor consumo di antibiotici^{36, 37}.

L'apparente minore efficacia nella prevenzione della polmonite e dell'otite va essenzialmente imputata alla molteplicità degli agenti responsabili dei suddetti quadri morbosi e alla difficoltà d'individuare le forme strettamente legate allo pneumococco

che, per le otiti, è reponsabile solo del 25-50% dei casi³⁸. Va inoltre segnalato che una riduzione nel numero delle OMA anche limitato, porta ad un risparmio consistente, non solo di farmaci, ma anche ad una riduzione di giornate lavorative perse da parte dei genitori, e giornate di scuola dei bambini ammalati. Infine il minor consumo di antibiotici potrebbe contribuire a ridurre l'antibiotico-resistenza dello pneumococco. Questa, segnalata per la prima volta nel 1967 e aumentata in maniera esponenziale negli ultimi 2 decenni, in alcune nazioni (Sud Africa, USA, Corea, Giappone, Vietnam e in Europa Spagna, Francia, Ungheria, Grecia) rappresenta un grave problema di farmacoterapia³⁹.

Altro importante aspetto è l'effetto del vaccino sullo stato di portatore naso-faringeo del pneumococco importante fattore di diffusione dell'infezione. Va infatti rilevato che mentre il polisaccaride semplice non riduce lo stato di portatore fra i bambini, i vaccini coniugati riducono lo stato di portatore naso-faringeo dei sierotipi inclusi nel vaccino anche se penicillino resistenti con un aumento però dello stato di portatore per sierotipi non contenuti nel vaccino⁴⁰ dando luogo a quello che alcuni chiamano fenomeno del «rimpiazzo» dei patogeni con germi non patogeni.

Tale concetto di sostituzione o «rimpiazzo» dei germi patogeni con altri non compresi nel vaccino non è però da tutti accettato. Infatti il trovare con maggior frequenza nei vaccinati, rispetto al resto della popolazione, ceppi di pneumococchi diversi non contenuti nel vaccino rappresenterebbe un evento normale dato che, come dimostrato da alcuni⁴¹ in ciascun individuo risiedono in faringe sia ceppi di pneumococco «non vaccinali» che «vaccinali». La più alta concentrazione prima della vaccinazione di quelli vaccinali favorisce, durante una tipizzazione, la loro crescita. Poiché la vaccinazione li elimina permette la crescita di quelli «non vaccinali» inducendo così un fenomeno non di «rimpiazzo», ma di «smascheramento», detto appunto «unmasking», dato che i ceppi non vaccinali, rimasti gli unici residenti dell'orofaringe, vengono più facilmente evidenziati nei terreni di coltura.

Con la crescita e la conseguente matura-

zione immunologica del soggetto si ha una riduzione dei sierotipi, cosiddetti infantili e più patogeni (6A, 6B, 9V, 14, 19F e 23F), e la loro sostituzione con altri sierotipi per cui l'effetto del vaccino coniugato si è dimostrato più evidente nei bambini vaccinati entro i primi 2 anni di vita ⁴².

Tutto ciò fa ipotizzare che si possa verificare una riduzione della diffusione dei sierotipi più comunemente associati a malattia e all'antibiotico-resistenza con conseguente protezione contro le varie condizioni morbose, otite media compresa, e i vari problemi respiratori associati al pneumococco ^{35, 43-45}. Questo si verifica non solo nei vaccinati, ma anche nei non vaccinati dato che, eliminando lo stato di portatore e riducendo la circolazione dei germi patogeni, l'effetto protettivo si estende anche ai non vaccinati in età pediatrica e negli adulti riducendo così l'uso degli antibiotici ⁴⁶⁻⁵⁰; tale fenomeno peraltro non sembrerebbe durare a lungo nei vaccinati ⁵¹. Un utile impiego del vaccino sarebbe stato inoltre evidenziato immunizzando i donatori di midollo osseo e quindi i riceventi prevenendo così le frequenti infezioni da pneumococco nei trapiantati ⁵².

La vaccinazione in Italia

Una recente Circolare del Ministero della Salute (Circolare n. 11 del 19 novembre 2001 Vaccinazione antipneumococcica in età pediatrica) evidenzia che in Italia i casi di meningite da pneumococco, agente patogeno più frequente con il meningococco di tale forma invasiva, sono aumentati, in soggetti di tutte le età, da 108 casi nel 1994 a 309 nel 1999, per ridursi poi negli anni successivi in seguito alla sia pur parziale introduzione del vaccino eptavalente (Tabelle III, IV). L'incidenza è età-specifica, come già riportato, in quanto più alta nei soggetti con età tra 0 e 4 anni (1,2 per 100 000) e soprattutto con età inferiore ad 1 anno (2,23 per 100 000).

I valori molto bassi ora riportati, tra i più bassi registrati in Europa e ovviamente ancor più di quelli degli USA, sono in parte dovuti sia ai non frequenti accertamenti microbiologici nella prassi ospedaliera, sia all'uso precoce di un trattamento antibiotico che

non permette poi l'identificazione del germe. In base a quanto sopra, e a causa del costo elevato del ciclo vaccinale, il Consiglio Superiore di Sanità, ha proponeva di offrire la vaccinazione anti pneumococcica solo ai bambini di età inferiore a 5 anni che presentino le seguenti condizioni: anemia falciforme e talassemia, asplenia funzionale e anatomica, broncopneumopatie croniche, esclusa l'asma, condizioni associate a immunodepressione (come trapianto d'organo o terapia antineoplastica, compresa la terapia sistemica corticosteroidica ad alte dosi), con esclusione della malattia granulomatosa cronica, diabete mellito, insufficienza renale e sindrome nefrosica, infezione da HIV, alcune immunodeficienze congenite, malattie cardiovascolari croniche, malattie epatiche croniche, perdite di liquido cerebrospinale e altre malattie che esponano ad elevato rischio di patologia invasiva da pneumococco.

Successivamente, nel 2004, la Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SIT), sulla base dei nuovi dati disponibili, adeguatamente validati, ha espresso parere favorevole alla collocazione della vaccinazione anti-pneumococcica nel calendario nazionale delle vaccinazioni dell'età evolutiva ed all'estensione delle indicazioni della vaccinazione a tutti i nuovi nati, analogamente a quanto già fatto dalla Società Italiana di Pediatria (SIP) e dalla Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP).

Recentemente, poi, il 3 marzo 2005, la Conferenza Stato-Regioni ha definitivamente approvato il nuovo Piano Nazionale Vaccini 2005-2007, inserendo anche la vaccinazione anti-pneumococcica tra quelle raccomandate, prevedendone la disponibilità per tutti i bambini nel primo triennio di vita per i quali vi sia uno specifico programma regionale e una offerta attiva per tutti i nuovi nati entro il triennio di applicazione del Piano. Un tale orientamento è giustificato anche dal fatto che una campagna vaccinale estesa a tutta la popolazione può indurre il maggior beneficio sulla morbosità pneumococcica, con un significativo effetto «herd immunity» anche sui soggetti più grandi non vaccinati ⁴⁸.

Nella Tabella I viene riportato lo schema da seguire in rapporto all'età di inizio della vaccinazione mentre nella Tabella II viene ri-

portato lo schema nel caso non sia stata rispettata la regolare cadenza delle somministrazioni.

Come per tutti i vaccini, anche gli anti-pneumococcici non dovrebbero essere somministrati in soggetti con ipersensibilità accertata ad uno dei componenti del vaccino. In particolare il vaccino pneumococcico 7-valente coniugato non va somministrato in caso di accertata ipersensibilità al tossoide difterico, usato come carrier.

Gli effetti collaterali più frequentemente riferiti dopo la somministrazione di tali vaccini consistono in dolore, eritema, tumefazione nel sito di inoculo. Sono state anche riportate, sia pur raramente, reazioni indesiderate quali febbre di grado moderato, irritabilità, torpore, mialgie, astenia, rash cutanei.

Infezioni minori delle prime vie aeree, senza febbre o con febbre moderata, non controindicano in modo assoluto la somministrazione del vaccino. Infatti non sono stati rilevati effetti avversi nemmeno in soggetti HIV positivi e, elemento più importante, il vaccino è risultato immunogeno, anche i questi soggetti⁵³. Va tuttavia rilevato che la somministrazione del vaccino a tali soggetti potrebbe comportare problemi di interpretazione del nesso di causalità con la vaccinazione nell'eventualità di un evento avverso.

I bambini prematuri vanno vaccinati sulla base della loro età cronologica.

Forme invasive: diagnosi e vaccinazione

Una particolare attenzione merita l'aspetto diagnostico delle infezioni da pneumococco, soprattutto le gravi forme invasive quali la meningite e la polmonite, e il comportamento vaccinale nei soggetti che hanno superato tali gravi infezioni.

Infatti una diagnosi rapida di polmonite pneumococcica, ma soprattutto di meningite pneumococcica è di basilare importanza per instaurare, anche alla luce delle attuali resistenze batteriche, un trattamento mirato, efficace ed immediato onde prevenire i frequenti gravi danni secondari all'infezione.

I tradizionali metodi per la diagnosi di meningite pneumococcica sono rappresentati

dall'esame colturale e dalla colorazione di Gram del sedimento del liquido cerebrospinale e nei casi di polmonite dalla coltura dell'escreato, peraltro non sempre disponibile in età pediatrica. Tali indagini però richiedono una perdita di tempo molto prezioso per i pazienti. Ciò deriva dal fatto che i risultati della coltura del liquido cefalorachidiano (CSF), che deve essere eseguita immediatamente, sono disponibili solo dopo 24-72 ore e se vi è stato un precedente trattamento antibiotico può anche risultare falsamente negativa. La colorazione di Gram è un'indagine più veloce ed è relativamente meno costosa, ma richiede comunque la perdita di tempo prezioso per la centrifugazione del CSF, la colorazione del sedimento deposto su un vetrino e la disponibilità, in qualunque ora della giornata, di personale esperto per una corretta diagnosi.

Per ovviare a tali inconvenienti è stato messo a punto, ed è disponibile dal 1999, un test immunocromatografico semplice e rapido che, in 15 minuti, identifica il polisaccaride C comune a tutti i sierotipi di *Streptococcus pneumoniae* eventualmente presenti nei vari liquidi biologici.

Per la diagnosi di polmonite pneumococcica viene usato un campione di urina e per la diagnosi di meningite pneumococcica, un campione di CSF.

Il test, che può essere utilizzato assieme ai metodi tradizionali su citati, consente una rapida identificazione dei potenziali casi di meningite pneumococcica con una sensibilità, secondo i più recenti dati della letteratura, che oscilla fra il 94-97%, mentre la specificità varia dal 99% al 100%^{54, 55}. Il test consiste nell'immergere un tampone nel campione di urina o CSF e nell'inserirlo nell'apposito dispositivo aggiungendo alcune gocce di reagente sulla testa del tampone. L'antigene pneumococcico, se presente nel campione, forma un complesso con gli anticorpi anti-S. pneumoniae che viene rilevato dalla comparsa di una banda di colore rosa-viola (Binax Inc., USA; Distributore Italia: Promesan-Milano).

Altro importante aspetto che merita attenzione è rappresentato dalla necessità di vaccinare anche i bambini che hanno superato una grave malattia invasiva da pneumococ-

co. Questo è dovuto al fatto che i pneumococchi patogeni per l'uomo sono molti, ma la malattia immunizza esclusivamente contro il patogeno responsabile dell'affezione.

I bambini devono pertanto ricevere tutte le dosi raccomandate del vaccino eptavalente coniugato o del vaccino 23 valente, a seconda dell'età e delle condizioni cliniche del soggetto. La serie completa delle dosi previste va completata, anche se era stata interrotta da un episodio di malattia pneumococcica invasiva.

Considerazioni conclusive

Lo *Streptococcus pneumoniae* è ancora uno dei patogeni più diffusi ed importanti per l'uomo. La messa a punto del vaccino coniugato anti-pneumococcico rappresenta un importante contributo sia per la prevenzione delle infezioni invasive da pneumococco (meningiti, sepsi), in particolare nei bambini più piccoli prematuri compresi, sia per la prevenzione delle infezioni delle mucose sia per ridurre i portatori naso-faringei di pneumococco. È stato inoltre dimostrato che tale vaccinazione determina un'immunità di gruppo nei soggetti non vaccinati, con conseguente riduzione nell'uso degli antibiotici, mentre gli effetti collaterali sono praticamente assenti⁵⁶⁻⁶¹.

Oltre a questi aspetti positivi, va segnalata la riduzione dei ceppi resistenti alla penicillina e la riduzione, non solo nei bambini ma anche negli adulti, della patologia da ceppi resistenti a penicillina, eritromicina e multiresistenti. Per tali motivi viene consigliata la vaccinazione anche nei soggetti anziani ricoverati presso strutture ospedaliere per altre patologie, onde evitare le frequenti batteriemie da pneumococco acquisite durante la degenza^{62, 63}.

Non va infine dimenticato che proprio nei bambini di età compresa fra i 2-5 anni sono alquanto frequenti, nel territorio, sia le polmoniti da pneumococco sia quelle da batteri atipici, con quadri clinico-radiologici difficilmente distinguibili. Non raramente tali patogeni sono contemporaneamente responsabili della patologia polmonare. Un'adeguata protezione vaccinale contro il pneumococco

permetterebbe pertanto un orientamento diagnostico più facile ed un uso razionale della terapia antibiotica con macrolidi^{64, 65}.

Da quanto ora riportato sono evidenti gli enormi vantaggi che potrebbero derivare da una vaccinazione di massa. A questa si contrappone però il costo del vaccino soprattutto nel primo anno di vita quando il rischio infezione è maggiore, ma sono necessarie ben 3 dosi con costi enormi per la sanità pubblica. Questo perché il particolare sistema immunitario del bambino in tale epoca della vita, in cui più evidenti sono i vantaggi derivati dalla vaccinazione, richiede più stimoli per dare una copertura immunitaria efficace.

L'ostacolo economico alla diffusione di una vaccinazione tanto utile, ha dato luogo a numerosi studi per verificare quale è il reale rapporto fra il costo e i benefici, per la prevenzione delle varie patologie, che ne possono derivare⁶⁶⁻⁶⁸.

Da questi è emerso che se si calcola: il costo per trattare, su circa 230 casi ogni anno di meningiti da pneumococco circa il 16% dei soggetti di età inferiore a 5 anni, 40 casi circa, il 12% dei quali va a morte (pari a 5 morti nella popolazione sotto i 5 anni); i casi di batteriemia oltre 500 (con mortalità dell'1,5% e sequele del 7,7% secondo i dati tedeschi⁶⁷), di polmonite oltre 5 000 e di otite circa 190 000 e a questi si aggiungono i costi indiretti per la perdita di giornate lavorative e di spese varie, vaccinare in Italia tutti i nuovi nati, secondo lo schema classico a partire dal secondo mese di vita, comporterebbe una spesa maggiore di 50 mila euro, spesa tollerabile secondo i comuni criteri economici che tengono conto degli anni di vita guadagnati più la qualità di vita degli anni guadagnati⁶⁶⁻⁶⁹.

Se però si tiene presente che dopo le gravi infezioni invasive da pneumococco quasi il 50% dei soggetti presenta ipoacusia o sordità e/o turbe neuropsichiche per i quali saranno necessari anni di trattamento per il recupero; in parecchi casi il recupero non sarà totale con ridotta qualità di vita e minore contributo lavorativo al benessere della società da parte di chi ha contratto tale infezione, i benefici in termini di anni vita guadagnati (LYS: Life Year Saved) e/o anni vita

guadagnati più qualità di vita degli anni guadagnati (QUALYS: Quality-adjusted Life Years) sono di gran lunga superiori ai costi derivati dalla vaccinazione ⁶⁶. In questa ottica anche l'OMS consiglia la vaccinazione nei soggetti a rischio con la prospettiva di estenderla a tutti anche nei paesi in via di sviluppo, qualora il costo dovesse ridursi ⁷⁰.

Va però accertato quanto dura la protezione acquisita con il vaccino per poter stabilire con precisione l'epoca del richiamo e per poter sfruttare i vantaggi del vaccino fino all'età adulta. Sarà inoltre opportuno monitorare l'evoluzione ed il comportamento dei ceppi di pneumococco «non vaccinali» che sostituiranno quelli patogeni bloccati dal vaccino, per verificare una loro eventuale evoluzione in forme patogene invasive anche a distanza di molti anni dalla vaccinazione. In tal caso dovranno essere inclusi nel vaccino i polisaccaridi coniugati di quei sierotipi che avessero dimostrato una potenziale virulenza. In tale ottica si inseriscono le sperimentazioni già in corso di vaccini contenenti gli antigeni batterici di nove e undici sierotipi di pneumococchi ⁷¹.

Infine va segnalato che si stanno seguendo altre vie per l'allestimento di nuovi vaccini. Si stanno così verificando le capacità immunogene delle proteine costituenti il pneumococco, quali la pneumolisina, antigene proteico comune a tutti i sierotipi di pneumococchi che da una buona immunogenicità e una discreta efficacia protettiva ^{72, 73}, la neuraminidasi, l'autolisina, l'adesina A della superficie e la proteina A della superficie dello pneumococco (PspA) e sono allo studio vaccini coniugati in microparticelle entero-protette per via orale.

Si può pertanto concludere affermando che i vaccini coniugati vanno oggi considerati come una ottima soluzione, ma vi sono fondati motivi per ritenere che non rappresentano la soluzione finale della prevenzione delle malattie da pneumococco. La lotta contro il pneumococco è destinata a continuare.

Riassunto

Gli Autori, dopo un breve cenno sull'evoluzione storica dei vaccini antipneumococcici, si soffermano

sulle più recenti acquisizioni epidemiologiche delle infezioni da pneumococco in Italia e all'estero. Da queste emerge l'importanza di prevenire attraverso una vaccinazione efficace, le forme invasive particolarmente frequenti nella prima infanzia. Fra queste soprattutto la meningite che, quando non risulta mortale, è molto spesso causa di gravi esiti. Per tale motivo, vista la disponibilità oggi del vaccino coniugato efficace nella prima infanzia, epoca in cui sono più frequenti e gravi le forme invasive, è stato dapprima proposto di offrire la vaccinazione anti pneumococcica ai bambini di età inferiore a 5 anni che presentino particolari condizioni clinico patologiche e successivamente è stata riconsiderata l'opportunità di estendere la vaccinazione.

Vengono quindi discusse e sottolineate le differenze esistenti fra i vaccini antipneumococcici oggi disponibili, l'importanza della copertura vaccinale, con il vaccino coniugato, fin dai primi mesi di vita, e il fatto che una campagna vaccinale estesa con tale vaccino può ridurre lo stato di portatore naso-faringeo dei sierotipi inclusi nel vaccino anche se penicillino resistenti con un aumento però dello stato di portatore per sierotipi non contenuti nel vaccino dando luogo a quello che alcuni chiamano il fenomeno del «rimpiazzo» dei patogeni con germi non patogeni.

Un ulteriore beneficio sulla patologia da pneumococco è rappresentato dal significativo effetto di «herd immunity» anche sui soggetti non vaccinati, fattore che sottolinea l'opportunità di estendere il più possibile la vaccinazione.

Viene sottolineata l'importanza di una diagnosi precoce e rapida con i test attualmente disponibili e la necessità di vaccinare anche i soggetti che abbiano superato una grave infezione pneumococcica per proteggere il soggetto da altri tipi di pneumococchi particolarmente aggressivi.

Anche se i vaccini attualmente disponibili non rappresentano la soluzione finale della prevenzione delle malattie da pneumococco e la lotta contro tale patogeno è destinata a continuare i successi ottenuti fanno guardare al passato con una certa soddisfazione.

Parole chiave: Vaccino antipneumococcico eptavalente - Vaccino pneumococcico coniugato - Malattie pneumococciche.

Bibliografia

1. Principi N, Esposito S. Efficacy of the heptavalent pneumococcal vaccine against meningitis, pneumonia and acute otitis media in pediatric age. Theoretical coverage offered by the heptavalent conjugate vaccine in Italy. *Ann Ig* 2002;14 Suppl 7:21-30.
2. Fedson DS, Musher DM. Pneumococcal vaccine. In: Plotkin SA, Mortimer EA, editors. *Vaccines*. 2nd Edition. Philadelphia: WB Saunders, 1994.p.517-64.
3. Sleeman K, Knox K, George R, Miller E, Waight P, Griffiths D *et al*. Invasive pneumococcal disease in England and Wales: vaccination implications. *J Infect Dis* 2001;183:239-46.

4. Nielsen SV, Henrichsen J. Incidence of invasive pneumococcal disease and distribution of capsular types of pneumococci in Denmark, 1989-94. *Epidemiol Infect* 1996;117:411-6.
5. Black SB, Shinefield HR, Ling S, Hansen J, Fireman B, Spring D *et al*. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis* 2002;21:810-15.
6. Salmasso S, D'Ancona F, Pantosti A. Epidemiologia delle infezioni invasive da pneumococco in Italia: dati attuali. 40° Congresso Nazionale Sanità Pubblica nell'era della globalizzazione 8-11 settembre 2002.
7. Dominguez A, Salleras L, Cardenosa N, Ciruela P, Carmona G, Martinez A *et al*. The epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* disease in Catalonia (Spain). A hospitalbased study. *Vaccine* 2002;20:2989-94.
8. Morant A, Diez J, Gimeno C. Epidemiology of *Haemophilus influenzae* type b, *Neisseria meningitidis* and *Streptococcus pneumoniae* in children in the Valencia community, Spain. Acute diseases study group. *Rev Neurol* 1998;26:34-7.
9. Camou T, Palacio R, Di Fabio JL, Hortal M. Invasive pneumococcal diseases in Uruguayan children: comparison between serotype distribution and conjugate vaccine formulations. *Vaccine* 2003;21:2102-5.
10. Shah SS, Alpern ER, Zwerling L, McGowan KL, Bell LM. Risk of bacteremia in young children with pneumonia treated as outpatients. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:389-92.
11. Bartolozzi G. Vaccini e vaccinazioni. Milano: Masson Ed; 2002.
12. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Immunologia cellulare e molecolare. Padova: Piccin editore; 1997.
13. Cadoz M. Potential and limitations of polysaccharide vaccines in infancy. *Vaccine* 1998;16:1391-5.
14. Azzari C, De Martino M. Il vaccino antipneumococci. 2002;1:59-68.
15. Molrine DC, Siber GR, Samra Y, Shevy DS, MacDonald K, Cieri R *et al*. Normal IgG and impaired IgM response to polysaccharide vaccines in asplenic patients. *J Infect Dis* 1999;179:13-7.
16. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Policy statement: recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate vaccine (Prevenar), pneumococcal polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 2000;106:362-6.
17. Kazancioglu R, Sever MS, Yuksel-Onel D, Eraksoy H, Yildiz A, Celik AV *et al*. Immunization of renal transplant recipients with pneumococcal polysaccharide vaccine. *Clin Transplant* 2000;14: 61-5.
18. Spoulou V, Victoratos P, Ioannidis J, Grafakos S. Kinetics of antibody concentration and avidity for the assessment of immune response to pneumococcal vaccine among children with bone marrow transplants. *J Infect Dis* 2000;182:965-9.
19. Blumberg EA, Brozyna SC, Stutman P, Wood D, Phan HM, Musher DM. Immunogenicity of pneumococcal vaccine in heart transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001;32:307-10.
20. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization practices. *MMWR* 1997; 46:1-24.
21. Principi N. Prevenar (vaccino pneumococcico eptavalente coniugato) nella prevenzione delle patologie da *Streptococcus pneumoniae*. *Giorn It Inf Ped* 2001;3:94-100.
22. Butler JC, Breiman RF, Lipman HB, Hofmann J, Facklam RR. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* infections among preschool children States, 1978-1994: implications for development of a conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1995;171:885-9.
23. Rennels MB, Edwards KM, Keyserling HL, Reisinger KS, Hogerman DA, Madore DV *et al*. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM197 in United States infants. *Pediatrics* 1998;101:604-11.
24. Principi N, Marchisio P. Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* in Italian children. *Acta Paediatr* 2000; 89:40-4.
25. Kaplan SL, Mason EO Jr, Wald E, Tan TQ, Schutze GE, Bradley JS *et al*. Six year multicenter surveillance of invasive pneumococcal infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:141-7.
26. McIntosh EDG, Booy R. Invasive pneumococcal disease in England and Wales: what is the true burden and what is the potential for prevention using 7 valent pneumococcal conjugate vaccine? *Arch Dis Child* 2002;86:403-6.
27. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR *et al*. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187-95.
28. Shinefield HR, Black S. Efficacy of pneumococcal conjugate vaccines in large scale field trials. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:394-7.
29. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): preventing pneumococcal disease among children and young infants. *MMWR* 2000;49:1-38.
30. Black S, Shinefield H, Ray GT. Efficacy of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (Wyeth Lederle) in 37 000 infants and children: impact on pneumonia, otitis media and an update on invasive disease. Results of the Northern California Kaiser Permanent Efficacy Trial. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy - San Francisco, California 1999:379.
31. Shinefield HR. The efficacy and safety of eptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Millennium Second World Congress on Vaccine and Immunization, Liegi 29 agosto-3 settembre 2000.
32. Kilpi T. FinOM efficacy trial of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. Millennium Second World Congress on Vaccine and Immunization, Liegi 29 agosto-3 settembre 2000.
33. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E *et al*. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001;344:403-9.
34. Fireman B, Black SB, Shinefield HR, Lee J, Lewis E, Ray P. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:10-6.
35. Scott Giebink G. The prevention of pneumococcal disease in children. *N Engl J Med* 2001;345:1177-83.
36. Ramani RR, Hall WN, Boulton M, Johnson DR *et al*. Impact of PCV7 on invasive pneumococcal disease among children younger than 5 years: a population-based study. *Am J Public Health* 2004;94:958-9.
37. Block SL, Hedrick J, Harrison CJ, Tyler R *et al*. Community-wide vaccination with the heptavalent pneumococcal conjugate significantly alters the microbiology of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis* 2004;23:829-33.
38. Eskola J, Anttila M. Pneumococcal conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:543-51.
39. Mbelle N, Huebner RE, Wasas AD, Kimura A, Chang I, Klugman KP. Immunogenicity and impact on nasopharyngeal carriage of a nonavalent pneumococcal conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1999;180:1171-6.

40. Dagan R, Fraser D. Conjugate pneumococcal vaccine and antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*: herd immunity and reduction of otitis morbidity. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19: S79-88.
41. Lipsitch M. Bacterial vaccines and serotype replacement: lessons from *Haemophilus influenzae* and prospects for *Streptococcus pneumoniae*. *Emerg Infect Dis* 1999;5:336-45.
42. Dagan R, Sikuler-Cohen M, Zamir O, Janco J, Givon-Lavi N, Fraser D. Effect of a conjugate pneumococcal vaccine on the occurrence of respiratory infections and antibiotic use in day-care center attendees. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:951-8.
43. Esposito S, Madore DV, Cavagna R, Bosis S. Theoretical effectiveness of 7-valent and 9-valent pneumococcal conjugate vaccines in the prevention of community-acquired pneumonia in children. In: Proceedings of the 3rd International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, Anchorage, May 5-9 2002.
44. Esposito S, Principi N. Emerging resistance to antibiotics of respiratory bacteria: its impact on therapy of community-acquired pneumonia in children. *Drug Resistant Updates* 2002;239:1-15.
45. Marchisio P, Esposito S, Schito GC, Marchese A, Cavagna R, Principi N. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in healthy children: implications for the use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Emerg Infect Dis* 2002; 8:479-84.
46. Dagan R, Gurion B. Pneumococcal conjugate vaccines. The nasopharyngeal connection. *Atti 21° Congresso Nazionale di Antibiototerapia in età pediatrica*. Milano 7-8 Novembre 2002; 49-50.
47. O'Brien KL, Dagan R. The potential indirect effect of conjugate pneumococcal vaccines. *Vaccine* 2003;21: 1815-25.
48. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R *et al*. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003;348:1737-46.
49. Hsu K, Pelton S, Karumuri S, Heisey-Grove D *et al*. Population-based surveillance for childhood invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:17-23.
50. Pelton SI, Ioughlin AM, Marchant CD. Seven valent pneumococcal conjugate vaccine immunization in two Boston communities: changes in serotypes and antimicrobial susceptibility among streptococcus pneumoniae isolates. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:1015-22.
51. Lakshman R, Murdoch C, Race G, Burkinshaw R, Shaw L, Finn A. Pneumococcal nasopharyngeal carriage in children following heptavalent pneumococcal conjugate vaccination in infancy. *Arch Dis Child* 2003; 88:211-4.
52. Molrine DC, Antin JH, Guinan EC, Soiffer RJ, Mac Donald K, Malley R *et al*. Donor immunization with pneumococcal conjugate vaccine and early protective antibody responses following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2003;101:831-6.
53. Nachman S, Kim S, King J, Abrams EJ, Margolis D, Petru A *et al*. Safety and immunogenicity of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in infants with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Pediatrics* 2003;112:66-73.
54. Marcos MA, Martinez E, Almela M, Mensa J, Jimenez de Anta MT. New rapid antigen test for diagnosis of pneumococcal meningitis. *Lancet* 2001;357:1499-500.
55. Samra Z, Shmueli H, Nahum E, Paghis D, Ben-Ari J. Use of the NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test in cerebrospinal fluid for rapid diagnosis of pneumococcal meningitis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 45: 237-40.
56. Black SB, Shinefield HR, Hansen J, Elvin L, Laufer D, Malinoski F. Postlicensure evaluation of the effectiveness of seven valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:1105-7.
57. Alpern ER, Alessandrini EA, McGowan KL, Bell LM, Shaw KN. Serotype prevalence of occult pneumococcal bacteremia. *Pediatrics* 2001;108:1-3.
58. Shinefield H, Black S, Ray P, Fireman B, Schwalbe J, Lewis E. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:182-6.
59. Canet JJ, Juan N, Xercavins M, Freixas N, Garau J. Hospital-acquired pneumococcal bacteremia. *Clin Infect Dis* 2002;35:697-702.
60. Zangwill KM, Greenberg DP, Chiu CY, Mendelman P, Wong VK, Chang SJ *et al*. Safety and immunogenicity of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in infants. *Vaccine* 2003; 21:1894-900.
61. Wise RP, Iskander J, Pratt RD, Campbell S *et al*. Postlicensure safety surveillance for 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2004;292:1702-10.
62. Esposito S, Bosis S, Cavagna R, Faelli N. Characteristics of *Streptococcus pneumoniae* and atypical bacterial infections in children 2-5 years of age with Community-Acquired Pneumonia *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1345-52.
63. Esposito S, Madore DV, Gironi S, Bosis S, Tosi S, Bianchi C *et al*. Theoretic coverage of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in the prevention of community-acquired pneumonia in children in Italy. *Vaccine* 2003; 21: 2704-7.
64. Colombo GL. Il costo sociale delle malattie da pneumococco. *Simposio 40° Congr. Nazionale Siti* 2002.p.19-24.
65. Claes C, Graf von der Schulenburg JM. Cost effectiveness of pneumococcal vaccination for infants and children with the conjugate vaccine Pneumococco-7 in Germany. *Pharmacoconom* 2003; 21: 587-600.
66. Ess SM, Schaad UB, Gervaix A, Pinösch S, Szucs TD. Cost-effectiveness of a pneumococcal conjugate immunisation program for infants in Switzerland. *Vaccine* 2003;21:3273-81.
67. World Health Organization. *Weekly Epidemiological Record* No. 14, 2003;78:97-120. <http://www.who.int/wer>
68. Colombo GL. Il costo sociale delle malattie da pneumococco. *Ann Ig* 2002;14:1-16.
69. Dagan R, Givon-Lavi N, Zamir O, Sikuler-Cohen M, Guy L, Janco J *et al*. Reduction of nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* after administration of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine to toddlers attending Day Care Centers. *J Infect Dis* 2002;185: 927-36.
70. Ogunniyi AD, Woodrow MC, Poolman JT, Paton JC. Protection against *Streptococcus pneumoniae* elicited by immunization with pneumolysin and ChpA. *Infect Immun* 2001;69:5997-6003.
71. Miyaji EN, Dias WO, Gamberini M, Gebara VC, Schenkman RP, Wild J *et al*. PsaA (pneumococcal surface adhesin A) and PspA (pneumococcal surface protein A) DNA vaccines induce humoral and cellular immune responses against *Streptococcus pneumoniae*. *Vaccine* 2001;20:805-12.
72. Seo JY, Seong SY, Ahn BY, Kwon IC, Chung H, Jeong SY. Cross-protective immunity of mice induced by oral immunization with pneumococcal surface adhesin a encapsulated in microspheres. *Infect Immun* 2002;70: 1143-9.
73. Johnson SE, Dykes JK, Jue DL, Sampson JS, Carlone GM, Ades EW. Inhibition of pneumococcal carriage in mice by subcutaneous immunization with peptides from the common surface protein pneumococcal surface adhesin a. *J Infect Dis* 2002;185:489-96.