

RICERCA

Accesso aperto



Efficacia nel mondo reale della vaccinazione antipneumococcica contro la polmonite negli adulti: uno studio di coorte basato sulla popolazione, Catalogna, 2019

Cinta de Diego-Cabanes^{1,3*}, Verónica Torras-Vives^{1,2}, Angel Vila-Córcoles^{1,3}, Eva M. Satué-Gracia^{1,2,3}, M. José Forcadell-Peris⁴, Frederic Gómez-Bertomeus, Leonardo de Esteban-Júlvez⁶, Ospedale Imma-Guardiola¹, Cruz M. Fuentes-Bellido¹, Anna Ribes-Alcover⁷, Clara Rodríguez-Casado⁸ e Olga Ochoa-Gondar⁹

Astratto

Sfondo Nonostante i riconosciuti benefici contro le infezioni pneumococciche di tipo vaccinale, esistono prove limitate e discordanti sull'efficacia della vaccinazione antipneumococcica nella prevenzione della polmonite pneumococcica e di tutte le cause negli adulti. Questo studio ha valutato l'efficacia clinica del vaccino pneumococcico coniugato 13-valente (PCV13) e del vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente (PPSV23) contro la polmonite pneumococcica (PP) ospedalizzata e/o la polmonite per tutte le cause (ACP) tra adulti di mezza età e anziani prima dell'inizio della pandemia di COVID-19.

Metodi Studio di coorte basato sulla popolazione che ha coinvolto 2.234.003 persone di età ≥ 50 anni in Catalogna, Spagna, seguite tra il 01/01/2019 e il 31/12/2019. Un database di ricerca istituzionale (SIDIAP-DB) è stato utilizzato per stabilire le caratteristiche iniziali dei membri della coorte (dati demografici, condizioni di rischio sottostanti, storia vaccinale) e i ricoveri ospedalieri per PP/ACP sono stati registrati tramite codici di dimissione ospedaliera (ICD10: J12-J18) in 68 ospedali di riferimento della Catalogna. La regressione di Cox è stata utilizzata per valutare l'associazione tra la somministrazione di PCV13/PPSV23 e il rischio di PP/ACP.

Risultati I membri della coorte sono stati seguiti per 2.194.200 anni-persona (23.494 vaccinati con PCV13 e 783.465 vaccinati con PPSV23), osservando 2.319 casi di PP ospedalizzati (110 nei vaccinati con PCV13, 1.558 nei vaccinati con PPSV23) e 12.848 casi di ACP ospedalizzati (542 nei vaccinati con PCV13, 9.097 nei vaccinati con PPSV23). La somministrazione di PCV13 è stata associata a un rischio maggiore di PP (hazard ratio multivariato [MHR]: 1,83; IC al 95%: 1,49–2,24) e ACP (MHR: 1,55; IC al 95%: 1,42–1,70). La somministrazione di PPSV23 è stata inoltre associata a un aumento del rischio di PP (MHR: 1,21; IC 95%: 1,10–1,36) e ACP (MHR: 1,24; IC 95%: 1,18–1,31) nell'intera coorte di studio. La vaccinazione non ha alterato significativamente il rischio di morte per PP/ACP. In analisi sensibili limitate ad anziani (≥ 65 anni) e a persone a rischio (immunocompromessi, malattie respiratorie/cardiache croniche), anche PCV13 e/o PPSV23 non sono emersi efficaci.

* Corrispondenza:

Cinta de Diego-Cabanes
mcdiego.tgn.ics@gencat.cat

L'elenco completo delle informazioni sull'autore è disponibile alla fine dell'articolo



© L'autore(i) 2025. **Accesso aperto** Questo articolo è concesso in licenza con licenza Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale, che consente qualsiasi utilizzo non commerciale, condivisione, distribuzione e riproduzione in qualsiasi mezzo o formato, a condizione che venga riconosciuto il dovuto riconoscimento all'autore/agli autori originali e alla fonte, fornito un link alla licenza Creative Commons e indicato se il materiale concesso in licenza è stato modificato. Questa licenza non consente la condivisione di materiale adattato derivato da questo articolo o da parti di esso. Le immagini o altro materiale di terze parti presenti in questo articolo sono inclusi nella licenza Creative Commons dell'articolo, salvo diversa indicazione nella riga di credito del materiale. Se il materiale non è incluso nella licenza Creative Commons dell'articolo e l'uso previsto non è consentito dalla legge o eccede l'uso consentito, è necessario ottenere l'autorizzazione direttamente dal titolare del copyright. Per visualizzare una copia di questa licenza, visitare il sito <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

Conclusione Questo studio non ha trovato prove dell'efficacia clinica del vaccino PPSV23/PCV13 nel prevenire gli esiti misurati a livello di popolazione. Attualmente, sono stati commercializzati nuovi PCV a valenza estesa (PCV15/PCV20/PCV21) per l'uso negli adulti e, logicamente, l'efficacia di questi vaccini dovrà essere rivalutata nei prossimi anni.

Parole chiave Adulti, Efficacia, Vaccino antipneumococcico coniugato, Vaccino antipneumococcico polisaccaridico, Polmonite

Breve riassunto

Esistono prove limitate e incoerenti sull'efficacia di PPSV23 e PCV13 nella prevenzione della polmonite pneumococcica e di tutte le cause negli adulti. In questo studio di coorte basato sulla popolazione, che ha coinvolto 2.234.003 adulti catalani seguiti tra il 01/01/2019 e il 31/12/2019, la vaccinazione pneumococcica non si è dimostrata efficace nel prevenire l'ospedalizzazione o il decesso per polmonite pneumococcica e/o di tutte le cause durante l'anno precedente al COVID-19.

Sfondo

Infezioni causate da *Streptococcus pneumoniae*, principalmente la malattia pneumococcica invasiva (IPD) e la polmonite pneumococcica (PP), rimangono un importante problema di salute pubblica in tutto il mondo. La polmonite da tutte le cause (ACP), dovuta in molti casi a pneumococco, è una delle principali cause di morbidità e mortalità a livello globale, regionale e nazionale, soprattutto tra gli anziani o coloro che presentano condizioni a rischio [1,2].

Negli ultimi decenni, diverse formulazioni di vaccini polisaccaridici pneumococcici multivalenti a sierotipo (PPSV) e vaccini coniugati proteina-polisaccaride (PCV) sono state autorizzate per l'uso in adulti e bambini. Per quanto riguarda gli adulti, il classico PPSV23 è stato raccomandato per prevenire l'IPD/PP tra gli adulti a rischio e gli anziani a partire dagli anni '90 [3]. Il PCV13 (inizialmente commercializzato per sostituire il PCV7 nei bambini) è stato approvato per l'uso negli adulti, in particolare in quelli ad alto rischio, a partire dagli anni 2010 [4,5].

Durante questo periodo, diversi studi randomizzati controllati (RCT) e studi osservazionali hanno dimostrato l'immunogenicità dei vaccini e l'efficacia clinica contro la malattia infettiva polmonare di tipo vaccinale (che è un evento grave ma relativamente raro) [6–8], ma l'efficacia e l'impatto della vaccinazione nel prevenire la polmonite (evento molto più frequente) tra gli adulti erano incerti (soprattutto negli adulti con condizioni di immunodeficienza, malattie croniche e/o età avanzata) [6,9,10].

Finora, la vaccinazione antipneumococcica con il classico PPSV23 negli adulti e, in particolare, PCV7/PCV13 nei bambini ha fornito chiari benefici riducendo i tassi di IPD di tipo vaccinale sia nei bambini che negli adulti (per effetti diretti ma anche per effetti indiretti derivati dall'immunizzazione infantile con PCV) [11–13]. Tuttavia, al momento, quando l'immunizzazione infantile di routine con PCV funziona (e probabilmente si verificano anche effetti indiretti), i benefici clinici e il rapporto costo-efficacia dell'anti-pneumococco

i programmi di vaccinazione negli adulti restano poco chiari [14, 15]. In effetti, le raccomandazioni del CDC sono cambiate nel corso del tempo [5,16,17] e nuovi PCV a valenza estesa (PCV15/PCV20/PCV21) sono stati recentemente commercializzati per sostituire l'uso del PCV13 [18].

In questo contesto, molti paesi mantengono programmi di vaccinazione antipneumococcica utilizzando calendari vaccinali distinti per bambini e adulti, sebbene le attuali raccomandazioni per la vaccinazione antipneumococcica nelle persone a rischio e negli anziani non siano omogenee [18–20].

In Catalogna, una regione nel nord-est della Spagna con 7,5 milioni di abitanti, il classico PPSV23 è stato raccomandato e finanziato pubblicamente per gli adulti di età compresa tra 18 e 64 anni con determinate condizioni a rischio e per tutte le persone anziane (> 65 anni) a partire dagli anni 2000. I PCV (prima PCV7 e successivamente PCV13) sono stati introdotti per l'immunizzazione dei neonati sin dalla loro autorizzazione nel 2001 e nel 2010, rispettivamente, essendo il PCV13 finanziato pubblicamente per tutti i neonati < 2 anni dal 2016 [21]. Negli adulti il PCV13 è stato finanziato pubblicamente solo per i soggetti immunocompromessi, sebbene sia stato prescritto (senza finanziamenti pubblici) da molti medici anche per pazienti con altre condizioni a rischio (essenzialmente malattie polmonari o cardiache croniche e diabete mellito) [21].

L'efficacia della vaccinazione di PPSV23/PCV13 tra gli adulti catalani è stata valutata dal nostro team di ricerca in uno studio precedente condotto nel 2017-2018 [22]. Il presente lavoro mira ad aggiornare le informazioni sull'efficacia di PPSV23/PCV13 tra gli adulti di mezza età e gli anziani prima dell'inizio della pandemia di COVID-19. Concretamente, abbiamo valutato l'efficacia pratica di PCV13/PPSV23 nel mondo reale per prevenire l'ospedalizzazione e la morte per polmonite (PP e ACP) nella popolazione generale di età superiore ai 50 anni nel periodo 01/01/2019-31/12/2019. Inoltre, abbiamo anche esplorato l'efficacia della vaccinazione in base alle fasce d'età, allo stato immunologico e alla presenza di comorbidità importanti.

Da notare che le raccomandazioni sul vaccino antipneumococcico sono attualmente diverse da quelle del 2019, prima del COVID-19. Attualmente, *Comitato consultivo sulle pratiche di immunizzazione* (ACIP) di *Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie* (Il CDC raccomanda una singola dose del nuovo PCV15, PCV20 o del migliore PCV21 (tutti non inclusi in questo studio) [18]. In Catalogna, una singola dose del nuovo PCV20 ha sostituito sia il PCV13 che il PPSV23

nell'attuale calendario di immunizzazione che vaccina gli adulti dal 2022.

Metodi

Progettazione, impostazione e popolazione di studio

Si tratta di uno studio di coorte retrospettivo basato sulla popolazione che ha coinvolto 2.234.003 adulti catalani di mezza età e anziani, seguiti tra il 01/01/2019 e il 31/12/2019. I membri della coorte includevano tutti gli individui di età pari o superiore a 50 anni (nati prima del 1° gennaio 1969) affiliati a uno qualsiasi dei 274 Centri di assistenza primaria (PCC) gestiti dall'Istituto sanitario catalano (ICS, Institut Català de la Salut) in Catalogna al 1° gennaio 2019 (data di inizio di questo studio). Le caratteristiche del contesto e della popolazione dello studio sono state ampiamente descritte altrove [23]. I membri della coorte sono stati seguiti dall'inizio dello studio (1 gennaio 2019) fino al verificarsi di un primo evento (ricovero ospedaliero per PP o ACP), cancellazione dal PCC, decesso o fino alla fine dello studio (31 dicembre 2019). Il protocollo di studio è stato approvato dal comitato etico dell'istituzione (comitato etico dell' *Institut d'Investigació Atenció Primària* [IDIAP] Jordi Gol, fascicolo P14/134; *Institut Català de la Salut*, Barcellona). Il presente studio è stato condotto nel pieno rispetto dei principi etici stabiliti dalla Dichiarazione di Helsinki [23], comprese le sue successive modifiche. Inoltre, lo studio ha seguito le linee guida per le buone pratiche di ricerca, in particolare quelle relative agli studi osservazionali.

Fonti dei dati

Abbiamo utilizzato le informazioni *Sistema per lo sviluppo della ricerca nell'assistenza primaria in Catalogna* (banca dati SIDIAP) [24], che raccoglie dati amministrativi e informazioni cliniche dalle cartelle cliniche elettroniche ICS dei PCC, per determinare le caratteristiche di base (storia vaccinale, comorbidità e condizioni di rischio sottostanti) dei membri della coorte all'inizio dello studio, nonché per identificare vaccinazioni, decessi e/o disarruolamenti dai PCC dopo l'inizio dello studio. I ricoveri ospedalieri per polmonite (PP e/o ACP) verificatisi tra i membri della coorte durante il periodo di studio sono stati identificati utilizzando il sistema nazionale di sorveglianza delle dimissioni ospedaliere (CMBD, *Conjunto Mínimo Básico de Datos*), gestito dal Ministero della Salute spagnolo e che copre circa il 99,5% della popolazione spagnola totale [25]. Per questo rapporto, abbiamo utilizzato i codici di dimissione ospedaliera CMBD (qualsiasi posizione elencata), classificati secondo la Classificazione Internazionale delle Malattie, 10a Revisione (ICD-10) e segnalati da 68 ospedali catalani tra il 1° gennaio e il 31 dicembre 2019. La metodologia per collegare i database CMBD e SIDIAP prima dell'analisi è stata descritta altrove [26].

Risultati

I ricoveri per polmonite primaria (PP) sono stati definiti in base alle dimissioni ospedaliere ICD-10 codificate come J13, mentre i ricoveri per polmonite secondaria (ACP) sono stati definiti in base alle dimissioni ospedaliere codificate come J12-J18. Il decesso per polmonite (letalità del caso) è stato considerato quando il paziente è deceduto (per qualsiasi causa) durante il ricovero ospedaliero. Tutti gli ospedali catalani partecipanti applicano sostanzialmente una checklist diagnostica e un trattamento simili per i pazienti con sospetto clinico di polmonite (che viene stabilito sulla base di una malattia respiratoria acuta, con evidenza di un nuovo infiltrato in una radiografia del torace), utilizzando colture di sangue/espessorato e test antigenici urinari come iter diagnostico convenzionale eseguito secondo le indicazioni del medico curante [27]. Il codice J13 (equivalente al codice 481 nell'ICD-9) è stato applicato nei pazienti con polmonite confermata da raggi X con *S. pneumoniae* isolato in colture di sangue/espessorato o test antigenico urinario positivo.

Stato vaccinale

Lo stato vaccinale contro PCV13 e PPsV23 è stato considerato in base ai dati registrati nel database SIDIAP (che raccoglie i dati dalle cartelle cliniche elettroniche dei PCC, contenenti campi appositamente designati per le vaccinazioni antipneumococciche e antinfluenzali di ciascun individuo). All'inizio dello studio, ciascun membro della coorte è stato classificato come vaccinato contro PPsV23 e/o PCV13 se aveva ricevuto almeno una dose del vaccino prima dell'inizio dello studio. Durante tutto il periodo di studio, lo stato di PPsV23/PCV13 è stato una condizione variabile nel tempo, poiché alcune persone hanno ricevuto il vaccino dopo l'inizio dello studio. Se una vaccinazione non è stata registrata, è stata considerata assente.

Covariabili

Le covariabili di base erano età, sesso, vaccinazione antinfluenzale nell'autunno precedente, storia di malattie respiratorie croniche, malattie cardiache croniche, malattie epatiche croniche, diabete mellito, fumo, alcolismo e condizioni di immunocompromissione (asplenia, immunodeficienza/infezione da HIV, grave malattia renale cronica, trapianto di midollo osseo, cancro [neoplasia di organi solidi o ematologica] e/o farmaci immunosoppressori (vedere Appendice).

Analisi dei dati

I metodi statistici sono stati precedentemente descritti [22]. In breve, abbiamo utilizzato modelli di regressione di Cox per covariabili variabili nel tempo per stimare gli hazard ratio (HR) e valutare l'associazione tra la somministrazione di PCV13 o PPsV23 e il momento del primo esito durante il periodo di studio. Lo stato vaccinale di PCV13 e PPsV23 è stato considerato come condizione variabile nel tempo (ad esempio, soggetti vaccinati dopo l'inizio dello studio), mentre le altre covariabili sono state considerate all'inizio dello studio. Tutte le covariabili sopra menzionate (vale a dire, età [continua], sesso,

lo stato del vaccino antinfluenzale e la presenza di condizioni di rischio sottostanti), insieme allo stato PCV13/PPsV23, sono stati considerati per il calcolo e l'adeguamento dei modelli multivariati di Cox [28]. Oltre all'analisi principale che ha coinvolto l'intera coorte di studio, abbiamo eseguito analisi stratificate supplementari per sottogruppi di età, individui ad alto rischio (immunocompromessi) e soggetti con specifiche condizioni a rischio (malattie respiratorie croniche, malattie cardiache e diabete mellito). Tutti i risultati sono stati espressi con intervalli di confidenza (IC) al 95%. La significatività statistica è stata fissata a $P < 0,05$ (bilaterale). Le analisi sono state eseguite utilizzando IBM SPSS Statistics per Windows, versione 24 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Risultati

I 2.234.003 membri della coorte sono stati seguiti per un totale di 2.194.200 anni-persona, di cui 783.466 anni-persona per gli individui vaccinati con PPsV23 e 23.494 anni-persona per gli individui vaccinati con PCV13. Durante il periodo di studio, 45.912 (2,06%) membri della coorte sono deceduti e 21.587 (0,97%) si sono trasferiti o sono stati persi al follow-up. Considerando lo stato di PPsV23, 796.389 membri della coorte avevano ricevuto almeno una dose di PPsV23 prima dell'inizio dello studio (contribuendo alle analisi con 772.312 anni-persona come vaccinati con PPsV23) e 36.508 individui avevano ricevuto PPsV23 in seguito (contribuendo alle analisi con 25.075 anni-persona come non vaccinati con PPsV23 e 11.153 anni-persona come vaccinati con PPsV23). Per quanto riguarda lo stato di PCV13, 22.645 membri della coorte avevano ricevuto almeno una dose di PCV13 prima dell'inizio dello studio (contribuendo alle analisi con 21.775 anni-persona come vaccinati con PCV13) e 4.316 individui avevano ricevuto PCV13 successivamente (contribuendo alle analisi con 2.431 anni-persona come non vaccinati con PCV13 e 1.719 anni-persona come vaccinati con PCV13). La stragrande maggioranza (81,7%) degli individui vaccinati con PCV13 aveva ricevuto entrambi i vaccini (PCV13 + PPsV23).

Le caratteristiche di base della coorte dello studio (età media: 66 anni [DS: 11,6]; 1.034.023 [46,3%] uomini e 1.199.980 [53,7%] donne) in base allo stato di vaccinazione PCV13/PPsV23 all'inizio dello studio sono mostrate nella Tabella 1.

Nel periodo di studio sono stati osservati 2.319 casi di PP ospedalizzati (110 nei vaccinati con PCV13, 1.558 nei vaccinati con PPsV23) e 12.848 casi di ACP (542 nei vaccinati con PCV13, 9.097 nei vaccinati con PPsV23).

Gli IR (per 100.000 persone-anno) erano 105,7 per PP (468,2 nei vaccinati con PCV13 contro 198,9 nei vaccinati con PPsV23) e 585,5 per ACP (2.307,0 nei vaccinati con PCV13 contro 1.161,1 nei vaccinati con PPsV23).

A livello globale, i tassi di mortalità osservati (CFR) sono stati 7,2% (166/2.319) per PP e 9,4% (1.204/12.848) per ACP. In base allo stato vaccinale, i tassi di mortalità per PP erano del 5,5% (6/110) negli individui vaccinati con PCV13 rispetto al 7,2% (160/2.209) negli individui non vaccinati con PCV13 ($P = 0,478$) e 7,9% (123/1.558) nei vaccinati con PPsV23 rispetto al 5,7% (43/761) nei

Individui non vaccinati contro PPsV23 ($P < 0,001$). I CFR per ACP erano del 10,7% (58/542) tra gli individui vaccinati con PCV13 rispetto al 9,3% (1.146/12.306) negli individui non vaccinati con PCV13 ($P = 0,278$), pari al 9,7% (882/9.097) negli individui vaccinati con PPsV23 rispetto all'8,6% (322/3751) tra gli individui non vaccinati con PPsV23 ($P = 0,050$).

Tavolo 2 mostra il numero assoluto di eventi (ricoveri ospedalieri per PP/ACP e decessi per PP/ACP), nonché le analisi non aggiustate e aggiustate per variabili multiple sul rischio di ciascun evento in relazione allo stato di vaccinazione PCV13 e PPsV23 nella coorte totale dello studio.

Nelle analisi non aggiustate, entrambi i vaccini (in particolare il PCV13) sono stati associati a un rischio maggiore per tutti gli eventi analizzati, riflettendo il rischio in eccesso di base tra i soggetti vaccinati.

Anche dopo l'aggiustamento multivariato, non è emersa un'efficacia significativa della vaccinazione. Infatti, la ricezione di PCV13 è rimasta significativamente associata a un rischio maggiore di PP (HR: 1,83; IC 95%: 1,49–2,24; $P < 0,001$) e ACP (HR: 1,55; 95% CI: 1,42–1,70; $P < 0,001$). La ricezione di PPsV23 è stata anche associata a un rischio leggermente aumentato di entrambi i PP (HR: 1,21; IC 95%: 1,10–1,36; $P = 0,001$) e ACP (HR: 1,24; 95% CI: 1,18–1,31; $P < 0,001$). Considerando la mortalità, dopo aggiustamento multivariabile, la ricezione di PPsV23 non ha alterato significativamente il rischio di morte per PP (HR: 1,24; IC 95%: 0,53–2,91; $P = 0,625$) o da ACP (HR: 1,01; 95% CI: 0,86–1,18; $P = 0,946$). La somministrazione di PCV13 non ha alterato significativamente il rischio di morte per PP (HR: 0,98; IC 95%: 0,64–1,49; $P = 0,928$) ma è stato associato a un rischio maggiore di morte per ACP (HR: 1,91; 95% CI: 1,45–2,52; $P < 0,001$) (Tabella 2).

In analisi separate incentrate su sottogruppi di popolazione per i quali la vaccinazione è fortemente raccomandata, come gli anziani (vale a dire, di età ≥ 65 anni), gli individui ad alto rischio (immunocompromessi) e i sottogruppi a rischio (malattia respiratoria cronica, malattia cardiaca cronica e/o diabete mellito), non sono emersi benefici da PCV13 o PPsV23 (tabella 3).

Discussione

Attualmente, più di 30 anni dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio del PPsV23 e 10 anni dopo l'approvazione del PCV13 per gli adulti, i benefici clinici e per la salute pubblica derivanti dall'uso di entrambi i vaccini per prevenire la polmonite nelle popolazioni a rischio e negli anziani rimangono incerti [6,9,10,14]. Come risultato principale di questo studio sui dati del mondo reale, la vaccinazione antipneumococcica non si è dimostrata efficace (né con PPsV23 né con PCV13) nel prevenire la polmonite pneumococcica ospedalizzata (PP), la polmonite per tutte le cause (ACP) o la morte per PP/ACP nell'intera coorte dello studio. Analisi stratificate incentrate su individui anziani, soggetti immunocompromessi e sottogruppi di popolazione a rischio non hanno rivelato effetti protettivi della vaccinazione nemmeno a livello di popolazione.

Tabella 1 Caratteristiche di base dei membri della coorte ($N=2.234.003$) in base al loro stato di vaccinazione PCV13 e PPv23 prima dell'inizio dello studio (31/12/2018)

	Stato PCV13 ^{un}		Stato PPv23 ^b	
	Vaccinato $N=22.645$ N (%)	Non vaccinato $N=2.211.358$ N (%)	Vaccinato $N=796.389$ N (%)	Non vaccinato $N=1.437.614$ N (%)
Età, 50–64 anni	7508 (33,2)	1.128.965 (51,1)	73.203 (9,2)	1.063.270 (74,0)
65–79 anni	10.088 (44,5)	734.514 (33,2)	441.655 (55,5)	302.947 (21,1)
≥ 80 anni	5049 (22,3)	347.879 (15,7)	281.531 (35,4)	71.397 (5,0)
Sesso, uomini	12.138 (53,6)	1.021.885 (46,2)	353.454 (44,4)	680.569 (47,3)
Donne	10.507 (46,4)	1.189.473 (53,8)	442.935 (55,6)	757.045 (52,7)
Storia delle vaccinazioni	18.501 (81,7)	777.888 (35,2)	-	-
PPv23 (in qualsiasi momento) PCV13 (nei 5 anni precedenti) Vaccino antinfluenzale (nell'autunno precedente)	-	-	18.501 (2,3)	4144 (0,3)
	15.960 (70,5)	621.726 (28,1)	519.134 (65,2)	118.552 (8,2)
Malattia respiratoria cronica	6998 (30,9)	240.736 (10,9)	152.623 (19,2)	95.111 (6,6)
Malattia cardiaca cronica	5867 (25,9)	269.388 (12,2)	184.976 (23,2)	90.279 (6,3)
diabete mellito	6407 (28,3)	371.891 (16,8)	245.483 (30,8)	132.815 (9,2)
Malattia epatica cronica	1623 (7,2)	45.320 (2,0)	20.011 (2,5)	26.932 (2,9)
Malattia renale cronica	2300 (10,2)	27.739 (1,3)	21.211 (2,7)	8828 (0,6)
Alcolismo	808 (3,6)	65.167 (2,9)	21.349 (2,7)	44.626 (3,1)
Fumo attuale	2911 (12,9)	382.605 (17,3)	68.608 (8,6)	316.908 (22,0)
Asplenia	141 (0,6)	323 (< 0,1)	245 (< 0,1)	219 (< 0,1)
Infezione da HIV da	236 (1,0)	821 (< 0,1)	616 (0,1)	441 (< 0,1)
immunodeficienza primaria	1341 (5,9)	3347 (0,2)	2420 (0,3)	2268 (0,2)
Neoplasia ematologica	1143 (5,0)	4346 (0,2)	3024 (0,4)	2465 (0,2)
Neoplasia solida	2408 (10,6)	113.298 (5,1)	61.814 (7,8)	53.892 (3,7)
Trattamento immunosoppressivo	3029 (13,4)	40.612 (1,8)	28.062 (3,5)	15.579 (1,1)
Immunocompromissione^c	8697 (38,4)	180.259 (8,2)	109.066 (13,7)	79.890 (5,6)

Nota: PCV13, vaccino pneumococcico coniugato 13-valente; PPv23, vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente

^{un}Confrontando i vaccinati con PCV13 rispetto ai non vaccinati, i valori p (test del chi-quadrato) sono sempre stati statisticamente significativi a $P<0,001$, eccetto per l'alcolismo ($P=0,142$)

^bConfrontando i soggetti vaccinati con PPv23 rispetto ai non vaccinati, i valori p (test del chi-quadrato) sono sempre stati statisticamente significativi a $P<0,001$

^cL'immunocompromissione era una variabile composita definita dalla presenza di una qualsiasi delle seguenti condizioni: cancro (neoplasia di organo solido o ematologica), nefropatia cronica grave (sindrome nefrosica, insufficienza renale, dialisi o trapianto), asplenia anatomica o funzionale, immunodeficienza (incluso l'AIDS) e terapia corticosteroidale a lungo termine (20 mg/die di prednisone) o un altro farmaco immunosoppressore

In questo studio, gli IR grezzi per entrambi gli eventi PP/ACP erano ampiamente maggiori tra i soggetti vaccinati rispetto ai non vaccinati, riflettendo l'eccesso di rischio basale dei soggetti vaccinati che erano più anziani e presentavano più comorbidità rispetto ai soggetti non vaccinati (in particolare tra i vaccinati con PCV13). Abbiamo eseguito aggiustamenti multivariati per tenere conto di queste differenze basali tra i gruppi vaccinati e non vaccinati ma, nonostante gli aggiustamenti delle principali condizioni di rischio sottostanti, entrambi PPv23/PCV13 sono rimasti significativamente associati a un rischio maggiore di PP e ACP, sia nella coorte totale dello studio che nei sottogruppi di popolazione stratificati per età e a rischio. Notiamo che nessun metodo di aggiustamento risolve completamente il possibile confondimento per indicazione negli studi osservazionali e, di conseguenza, un confondimento residuo nelle stime finali degli HR non può essere completamente escluso [29]. In effetti, la spiegazione più semplicistica per i nostri risultati negativi sarebbe che il rischio eccessivo di base dei soggetti vaccinati (specialmente nel caso dei vaccinati con PCV13) era

non del tutto corretti nella stima finale dell'efficacia dei vaccini, nonostante gli aggiustamenti multivariabili. Ciononostante, i nostri dati sollevano serie preoccupazioni circa l'efficacia e l'impatto sulla salute pubblica del programma di vaccinazione antipneumococcica per adulti in Catalogna al momento dello studio.

Negli ultimi dieci anni, PPv23 e PCV13 sono stati raccomandati per gli adulti e gli anziani a rischio elevato in molti contesti [3–5,16–21]. Tuttavia, diversi studi e meta-analisi hanno riportato risultati eterogenei e non sempre favorevoli [6,8–10,14,22]. Infatti, oltre ad un dimostrato effetto protettivo della vaccinazione contro l'IPD/PP di tipo vaccinale [6–10], i risultati sono meno chiari ed eterogenei per quanto riguarda tutti gli esiti della polmonite [6, 14].

L'ultima revisione Cochrane pubblicata ha trovato forti prove dell'efficacia del PPv23 contro l'IPD (VE: 74%; 95% CI: 55–86%), con VE stimato del 52% (95% CI: 39–63%) secondo studi non RCT. Questa revisione Cochrane non

Tabella 2 Incidenza e rischio di ospedalizzazione e morte per polmonite pneumococcica e per tutte le cause in relazione allo stato di vaccinazione PCV13 e PPVs23 nella popolazione totale dello studio tra il 01/01/2019 e il 31/12/2019 (N=2.234.003)

Parametro	Ricovero ospedaliero per polmonite		Morte per polmonite	
	Pneumococco	Tutte le cause	Pneumococco	Tutte le cause
Numero di eventi:				
Tutte le persone	2319	12.848	166	1204
Vaccinato con PCV13	110	542	6	58
PCV13 non vaccinato	2209	12.306	160	1146
Vaccinati con PPVs23	1558	9097	123	882
PPVs23 non vaccinato	761	3751	43	322
IR complessivo (95% CI)	105,7 (99,3-112,5)	585,5 (549,8-623,0)	7,6 (6,5-8,9)	54,9 (51,6-58,4)
IR vaccinato con PCV13 (95% CI) IR non vaccinato con PCV13 (95% CI) IR vaccinato con PPVs23 (95% CI) IR non vaccinato con PPVs23 (95% CI)	468,2 (390,0-561,8) 101,8 (95,6-108,3) 198,9 (186,8-211,6) 53,9 (50,2-57,8)	2307,0(2110,9-2521,6) 566,9(532,3-566,4) 1161,1(1090,3-1235,4) 265,9 (249,7-282,9)	25,5 (9,4-55,6) 7,4 (6,3-8,7) 15,7 (13,1-18,8) 3,0 (2,2-4,0)	246,9 (190,1-321,0) 52,8 (49,6-56,2) 112,6 (105,4-120,3) 22,8 (20,3-25,6)
HR non aggiustato				
Per PCV13 (95% CI)	4.63 (3,82-5,61)	4.09 (3,75-4,46)	3.48 (1,54-7,87)	4.70 (3,61-6,12)
Pvalore	< 0,001	< 0,001	0,003	< 0,001
Per PPVs23 (95% CI)	3.68 (3,38-4,02)	4.36 (4,20-4,53)	5.14 (3,63-7,28)	4.93 (4,34-5,60)
Pvalore	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
FC aggiustata per età e sesso				
Per PCV13 (95% CI)	3.18 (2,62-3,86)	2.71 (2,49-2,97)	2.39 (1,06-5,43)	3,23 (2,47-4,23)
Pvalore	< 0,001	< 0,001	0,037	< 0,001
Per PPVs23 (95% CI)	1.62 (1,46-1,80)	1.72 (1,65-1,80)	1.27 (0,87-1,85)	1,27 (1,10-1,46)
Pvalore	< 0,001	< 0,001	0,213	0,001
FC aggiustata multivariabile				
Per PCV13 (95% CI)	1,83 (1,49-2,24)	1,55 (1,42-1,70)	0,98 (0,64-1,49)	1,91 (1,45-2,52)
Pvalore	< 0,001	< 0,001	0,928	< 0,001
Per PPVs23 (95% CI)	1,21 (1,10-1,36)	1,24 (1,18-1,31)	1,24 (0,53-2,91)	1,01 (0,86-1,18)
Pvalore	0,001	< 0,001	0,625	0,946

Nota: *Infraross* Tasso di incidenza non aggiustato ogni 100.000 persone-anno. *CI* Intervallo di confidenza. *PCV13* Vaccino pneumococcico coniugato 13-valente. *PPVs23* Vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente

Gli HR (hazard ratio) si riferiscono ai soggetti vaccinati rispetto ai soggetti non vaccinati e sono stati aggiustati, ove appropriato, per età (anni continuativi), sesso, vaccinazione antinfluenzale nell'autunno precedente, presenza di malattie respiratorie croniche, malattie cardiache croniche, diabete, malattie epatiche croniche, alcolismo, fumo attuale, asplenia, immunodeficienza, infezione da HIV, malattie renali croniche, cancro, terapia immunosoppressiva e ricezione di PCV13-PPVs23 in qualsiasi momento

hanno riscontrato un'efficacia significativa contro la polmonite da tutte le cause nei paesi ad alto reddito, sia nella popolazione generale (VE: 29%; 95% CI: -12-55%) sia negli adulti con malattie croniche (VE: 7%; 95% CI: -19-27%) [6]. Nella più recente meta-analisi su questo argomento, Farrar et al. hanno concluso che i dati disponibili suggeriscono che sia il PPVs23 che il PCV13 proteggono contro l'IPD di tipo vaccinale e il PP di tipo vaccinale, sebbene l'eterogeneità tra gli studi fosse ampia [30]. Per quanto riguarda la polmonite da tutte le cause, alcuni studi riportano modesti benefici nella riduzione dei ricoveri ospedalieri correlati alla polmonite [31], mentre altri mettono in dubbio l'attuale impatto clinico di questi vaccini a seguito di un'immunizzazione infantile diffusa [22]. Rapporto costo-efficacia della vaccinazione degli adulti

con PPVs23 e/o PCV13 rimane incerto, a seconda delle ipotesi scelte (ad esempio, livelli distinti di copertura vaccinale nei bambini e negli adulti, possibilità di futura sostituzione del sierotipo dopo l'implementazione dei PCV, livello ipotetico di efficacia della vaccinazione estrapolato dall'efficacia dei vaccini, ecc.) [15]. In questo contesto, c'è un crescente interesse per i vaccini coniugati di nuova generazione (PCV20/PCV21) a causa della loro più ampia copertura del sierotipo e dei potenziali vantaggi immunologici [32]. In Catalogna, nonostante le diffuse raccomandazioni sui vaccini antipneumococcici nei bambini e negli adulti [21], l'incidenza della malattia e il relativo onere rimangono elevati [33,34]. Attualmente, l'interpretazione dei vaccini per adulti

Tabella 3									
Analisi stratificate sull'efficacia del vaccino antipneumococcico (PCV13 e PPVs23) in base a sottogruppi di età, situazione immunologica e comorbidità basali. NOTA: HR, hazard ratio. CI, intervallo di confidenza. PCV13, vaccino antipneumococcico coniugato 13-valente. PPVs23, vaccino antipneumococcico polisaccaridico 23-valente.									
Fascia d'età		Situazione immunologica			Condizioni di base				
50-64 anni (N=1.136.476)	> =65 anni (N=1.097.530)	immunocompromesso (N=188.956)			Immunocompetenti (N=2.045.047)	Respiratorio cronico malattie (N=247.734)	Cuore cronico malattie (N=275.255)	Diabete Mellito (N=378.298)	
polmonite pneumococcica									
Numero-ber di eventi	511	1808	548	1771	969	721	689		
	1.08	2.00	1.57	2.09	2.12	1.68	2.08		
	Risorsa umana per								
	PCV13								
(95% CI)	(0.64-1,84)	(1.61-2.49)	(1.16-2.13)	(1.60-2,75)	(1.65-2,72)	(1.21-2.33)	(1.50-2,90)		
Avalore	0,769	<0,001	0,003	<0,001	<0,001	0,002	<0,001		
Mul-tivari-capace	1.34	1.20	1.17	1.18	1.37	1.18	1.16		
Risorsa umana per									
PPVs23									
(95% CI)	(1.03-1,75)	(1.05-1,37)	(0.93-1,48)	(1.03-1.34)	(1.13-1.65)	(0.95-1,47)	(0.93-1,44)		
Avalore	0,031	0,006	0,177	0,015	0,001	0,145	0,187		
Polmonite per tutte le cause									
Numero-ber di eventi	2396	10.452	3233	9615	4952	4426	4203		
	1.41	1.53	1.24	1,89	1.58	1.47	1.48		
	Risorsa umana per								
	PCV13								
(95% CI)	(1.14-1.77)	(1.39-1.70)	(1.08-1.42)	(1.68-2.13)	(1.40-1,78)	(1.28-1.69)	(1.27-1.71)		
valore p	0,002	<0,001	0,002	<0,001	<0,001	0,002	<0,001		
Mul-tivari-capace	1.50	1.22	1.15	1.22	1.32	1.18	1.19		
Risorsa umana per									
PPVs23									
(95% CI)	(1.33-1,69)	(1.15-1.29)	(1.04-1.27)	(1.16-1.30)	(1.21-1.44)	(0.95-1,47)	(1.09-1.31)		
valore p	<0,001	<0,001	0,005	<0,001	<0,001	0,145	<0,001		

Tabella 3(continnua)

Fascia d'età		Situazione immunologica		Condizioni di base		
50-64 anni N=1.136.476	> =65 anni N=1.097.530	immunocompromesso N=188.956	Immunocompetenti N=2.045.047	Respiratorio cronico malattie (N=247.734)	Cuore cronico malattie (N=275.255)	Diabete Mellito (N=378.298)
Morte da PP						
Numero- ber di eventi	152	61	105	62	71	52
Mul- tivar-	1.72	0,56	1,94	1.92	1.23	1.02
capace						
Risorse umane per						
PCV13						
(95% CI)	(0,16-18,87)	(0,13-2,42)	(1,26-2,97)	(0,73-5,02)	(0,37-4,08)	(0,22-4,73)
Avalore	0,659	0,438	0,002	0,183	0,738	0,977
Mul-	0,59	1,25	0,99	1,03	1,28	0,80
tivar-						
capace						
Risorse umane per						
PPSV23						
(95% CI)	(0,12-2,82)	(0,62-2,51)	(0,82-1,20)	(0,47-2,24)	(0,59-2,76)	(0,37-1,71)
P	0,509	0,529	0,914	0,946	0,528	0,561
valore						
Morte per polmonite						
Numero- ber di eventi	129	388	816	384	448	403
Mul-	2.19	1.73	1,94	2.24	1,93	2.06
tivar-						
capace						
Risorse umane per						
PCV13						
(95% CI)	(0,91-5,27)	(1,20-2,50)	(1,26-2,97)	(1,54-3,26)	(1,27-2,92)	(1,34-3,16)
Avalore	0,082	0,003	0,002	<0,001	0,002	0,001
Mul-	1.12	0,94	0,99	0,93	1,18	0,97
tivar-						
capace						
Risorse umane per						
PPSV23						

Tabella 3 (continua)

	Fascia d'età		Situazione immunologica		Condizioni di base		
	50-64 anni N=1.136.476	>=65 anni N=1.097.530	immunocompromesso N=188.956	Immunocompetenti N=2.045.047	Respiratorio cronico malattie(N=247.734)	Cuore cronico malattie(N=275,255)	Diabete Mellito(N=378,298)
(95% CI)	(0,66-1,89)	(0,85-1,18)	(0,72-1,24)	(0,82-1,20)	(0,69-1,26)	(0,89-1,56)	(0,73-1,29)
P	0,688	0,996	0,677	0,914	<0,001	0,262	0,843
valore							

NOTA: gli HR (hazard ratio) si riferiscono ai soggetti vaccinati rispetto ai soggetti non vaccinati e sono stati aggiustati, per età (anni continuativi), sesso, vaccinazione antinfluenzale nell'autunno precedente, presenza di malattie respiratorie croniche, malattie cardiache croniche, diabete, malattie epatiche croniche, alcolismo, fumo attuale, asplenia, immunodeficienza, infezione da HIV, malattie renali croniche, cancro, terapia immunosoppressiva e ricezione di PCV13-PPSV23

L'efficacia è sempre più complessa a causa degli effetti indiretti della vaccinazione pediatrica e della sostituzione del sierotipo [35]. In effetti, gli effetti indiretti della vaccinazione infantile sono stati indicati come la chiave per comprendere la ridotta efficacia del PCV13 e del PPSV23 negli adulti di oggi [36,37].

Da un punto di vista di salute pubblica, riconoscendo un effetto protettivo dimostrato di PPSV23/PCV13 contro l'IPD di tipo vaccinale (che è un evento relativamente poco frequente che non viene valutato nel presente studio), i nostri dati del mondo reale allertano sulla possibilità di un effetto protettivo non significativo per ridurre i ricoveri ospedalieri da PP/ACP nella popolazione adulta al momento dello studio. Da notare che, secondo la maggior parte delle meta-analisi, l'efficacia del vaccino PPSV23 contro la polmonite non è mai stata chiaramente dimostrata negli anziani, nei soggetti immunocompromessi e nelle persone con malattie croniche [6,8-10,14].

Sottolineiamo l'importanza dei dati RCT che valutano l'efficacia del vaccino, ma notiamo anche l'assenza di dati RCT rilevanti (vale a dire, efficacia clinica, non semplicemente dati di immunogenicità) negli ultimi dieci anni in relazione ai vaccini pneumococcici negli adulti [16-18]. Infatti, poiché lo studio RCT CAPITA (che ha valutato PCV13 rispetto al placebo tra gli anziani nei Paesi Bassi nel periodo 2008-2012) [7], non è stato pubblicato alcun RCT che valuti l'efficacia clinica dei vaccini pneumococcici negli adulti. Pertanto, considerando i cambiamenti documentati nell'epidemiologia delle malattie pneumococciche nel corso di questo periodo [13, 37,38], sono necessari ampi studi di coorte condotti in condizioni di pratica reale (come il presente studio) per informare sull'efficacia clinica e sull'impatto reale degli attuali programmi di vaccinazione antipneumococcica negli adulti [39].

I principali punti di forza di questo studio sono le grandi dimensioni e la rappresentatività della coorte studiata (che includeva più di due milioni di persone di età superiore ai 50 anni (quasi il 75% della popolazione catalana complessiva in questa fascia d'età) [40] e l'uso di metodi di analisi della sopravvivenza per stimare l'associazione tra la vaccinazione con PPSV23/PCV13 e il rischio di esiti clinicamente importanti e rilevanti per la salute pubblica, come l'ospedalizzazione e il decesso per PP/ACP. Sebbene non si tratti di uno studio randomizzato controllato (RCT), la dimensione del campione più ampia, insieme all'aggiustamento delle principali variabili confondenti potenziali (ad esempio, età, stato del vaccino antinfluenzale e presenza di principali comorbidità/condizioni di rischio) nelle analisi multivariate, può fornire una base accettabile per stimare l'efficacia di PCV13/PPSV23 negli adulti catalani durante l'anno precedente l'inizio della pandemia di COVID-19 e l'autorizzazione all'immissione in commercio di nuovi PCV. Da notare che una lacuna fondamentale nella letteratura è l'assenza di studi che valutino l'efficacia dei vaccini con PPSV23 e PCV13 nella stessa popolazione adulta [41].

Le principali limitazioni di questo studio sono legate alla sua natura osservazionale (ovvero, vaccinazione non randomizzata),

scarsa copertura vaccinale per il PCV13 e assenza di dati sul sierotipo (che non si riflette nel sistema di dimissioni ospedaliere spagnolo). Nonostante l'enorme dimensione della coorte, lo studio era ampiamente sottodimensionato per valutare accuratamente l'efficacia del PCV13 a causa della sua bassissima copertura vaccinale (circa l'1%) nella coorte studiata.

Sottolineiamo inoltre le potenziali limitazioni intrinsecamente legate all'uso di fonti di dati secondarie in questa ricerca (record nei database SIDIAP e CMBD) e notiamo che non sappiamo quanto l'uso di questi dati secondari influenzi i risultati negativi osservati nel presente studio. I codici di dimissione ospedaliera ICD per identificare i casi di polmonite, nonostante le limitazioni riconosciute [42], sono stati comunemente utilizzati in molti studi epidemiologici su questa preoccupazione [2]. L'esito della polmonite per tutte le cause potrebbe portare a una classificazione errata in alcuni casi, ma notiamo anche che è stato considerato un esito accettabile nella maggior parte delle meta-analisi pubblicate che valutano l'efficacia dei vaccini pneumococcici [6,8–10,14]. Questo studio non è esente da possibili errori di classificazione relativi ai criteri utilizzati per definire lo stato vaccinale. Sottolineiamo che abbiamo utilizzato un criterio fattibile/operativo basato sulla ricezione di almeno una dose di PPVs23 in qualsiasi momento o di una dose di PCV13 (sempre negli ultimi cinque anni) per classificare una persona come vaccinata contro PPVs23 o PCV13. Tuttavia, notiamo che questo potrebbe non riflettere adeguatamente un programma di immunizzazione completo in alcuni individui (a seconda dell'età, dei fattori di rischio e del tempo trascorso dalla dose primaria).

Questo studio non è stato in grado di valutare l'IPD/PP di tipo vaccinale (che sarebbe l'esito più specifico per valutare l'efficacia del vaccino) a causa della mancanza di dati sul sierotipo. Ciononostante, è in grado di fornire dati di incidenza basati sulla popolazione non comuni e di valutare altri esiti clinicamente importanti come l'ospedalizzazione e la morte per polmonite pneumococcica di tutti i tipi e per tutte le cause, che sono particolarmente rilevanti dal punto di vista della salute pubblica. I nostri dati saranno inoltre importanti per stabilire confronti futuri con i dati di incidenza basati sulla popolazione per PP/ACP ospedalizzati che si verificano oggi (dove sono stati introdotti nuovi PCV e sono efficaci) [32]. Nel 2019, i sierotipi pneumococcici invasivi più diffusi tra gli adulti in Catalogna erano 8, 3 e 12 F, parzialmente coperti dai vaccini esistenti: il PCV13 copriva il 30,2% dei sierotipi identificati nei soggetti di età compresa tra 20 e 64 anni e il 26,5% nei soggetti di età ≥ 65 anni, mentre la copertura del PCV20 era rispettivamente del 79,6% e del 64,8% [34]. Sebbene questi dati si riferiscano alla malattia pneumococcica invasiva (IPD), forniscono un'utile istantanea dei sierotipi circolanti negli adulti catalani al momento dello studio [34]. Sottolineiamo che questo studio è stato condotto in una singola regione geografica (Catalogna) con un'incidenza relativamente bassa di infezioni pneumococciche (11 casi di IPD ogni 100.000 abitanti/anno durante il 2017-2018) [43] e, logicamente, l'efficacia del vaccino

può variare in altri contesti e in altre circostanze epidemiologiche.

Conclusione

In conclusion, neither PPVs23 nor PCV13 were associated with a reduced risk of hospitalisation or death from all-type pneumococcal or all-cause pneumonia in this large, population-based cohort of adults over 50 years in Catalonia during 2019 (prior to the COVID-19 pandemic). Nevertheless caution is needed before interpreting and generalising the results, due to the inherent limitations of the observational and non-randomised design of this study.

At present, new extended-valent PCVs (PCV15/ PCV20/ PCV21) have been marketed for using in adults and, logically, vaccines' effectiveness must be re-evaluated in the coming years.

Abbreviations

ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices All-cause pneumonia
ACP	cause pneumonia
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CFR	Case-fatality rate
CI	Confidence interval
CMBD	Conjunto Mínimo Básico de Datos (national surveillance system for hospital discharge data)
COVID-19	Disease by SARS_COV_2 viruses
EPIVAC	Effectiveness of Pneumococcal and Influenza Vaccination Adults in Catalonia
ICD-10	International Classification of Diseases, 10th Revision
ICS	<i>Institut Català de la Salut</i> (Catalonian Health Institute)
IPD	Invasive pneumococcal disease
IR	Incidence rate
HR	Hazard ratio
PCC	Primary care center
PCV	Pneumococcal conjugate vaccine
PPVs	Pneumococcal polysaccharide vaccine
PP	Pneumococcal pneumonia
RCT	Randomised controlled trial
SIDIAP	Information system for the development of research in primary care of Catalonia

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s12879-025-11596-w>.

Supplementary Material 1

Acknowledgements

The authors would like to thank the Instituto de Salud Carlos III (Madrid), file grant PI 20/01223, the IDIAP Jordi Gol Foundation (Barcelona), and the Hospital Joan XXIII Foundation (Tarragona) for their support in the publication of this paper. The authors also extend their gratitude to Angel Vila-Rovira as well as to all the EPIVAC group collaborators, for the assistance in the preparation of this manuscript. This work was supported by the Industrial Doctorates Plan of the Department of Research and Universities of the Government of Catalonia.

Clinical trial number

not applicable.

Authors' contributions

CDC, VTV and AVC wrote and edited the manuscript; CRC obtained data; CDC, VTV, FGB, LEJ, MJFP, IHG, CFB and ARA assessed outcomes; ESG did statistical

analyses; AVC and OOG coordinated the study. The two first listed authors contributed similarly to this manuscript. All authors have read and agreed to the final version of the manuscript.

Finanziamento

Questo lavoro è stato sostenuto dal Programma di Dottorato Industriale dell'Agenzia per l'Amministrazione delle Borse di Studio e di Ricerca (AGAUR), Governo della Catalogna (Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca, Generalitat de Catalunya), numero di borsa 2024 DI 00073.

Disponibilità dei dati

I dati sono stati ottenuti dal Sistema Informativo per lo Sviluppo della Ricerca in Assistenza Primaria (SIDIAP) dell'Istituto Catalano di Salute. Gli autori interessati possono ottenere i dati SIDIAP (previa approvazione etica e scientifica da parte del comitato etico e di ricerca clinica dell'Institut d'Investigació Atenció Primària (IDIAP) Jordi Gol, Barcellona) rivolgendosi all'Istituto.

Dichiarazioni

Approvazione etica e consenso alla partecipazione

Tutti i metodi sono stati eseguiti in conformità con le linee guida e le normative pertinenti. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Istituzione (*Institut d'Investigació Atenció Primària* [IDIAP] Jordi Gol, fascicolo P14/134; *Institut Català de la Salut*; Barcellona) ed è stato condotto in conformità con i principi generali per gli studi osservazionali. Il Comitato Etico dell'Istituzione ha derogato alla necessità del consenso informato a causa della natura dei dati (pseudonimizzati) e in conformità con gli articoli 6.e, 9.2.j e 89 del Regolamento Generale Europeo sulla Protezione dei Dati (RGDP). Il presente studio è stato condotto nel pieno rispetto dei principi etici stabiliti dalla Dichiarazione di Helsinki, compresi i suoi successivi emendamenti. Inoltre, lo studio ha seguito le linee guida per le buone pratiche di ricerca, in particolare quelle relative agli studi osservazionali.

Consenso alla pubblicazione

Non applicabile.

Interessi in competizione

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Dettagli dell'autore

- 1Istituto Català de la Salut. Servizio di assistenza sanitaria di base Camp de Tarragona, Institut Català de la Salut, Tarragona, Spagna
- 2Universitat Rovira I Virgili, Programma Biomedicina, Tarragona, Spagna
- 3Unitat de Suport a la Recerca de Tarragona, Fundació Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Tarragona, Spagna
- 4Istituto Català de la Salut. Servizio di assistenza sanitaria di base Terres de l'Ebre, Institut Català de la Salut, Amposta, Spagna
- 5Laboratori Clínic ICS Camp de Tarragona I Terres de l'Ebre, Institut Català de la Salut, Tarragona, Spagna
- 6Dipartimento di Pneumologia, Ospedale Universitari Joan XXIII, Institut Català de la Salut, Tarragona, Spagna
- 7SEGIV Vacunes Tarragona/Terres de l'Ebre, Institut Català de la Salut, Tarragona, Spagna
- 8Fundació Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Barcellona, Spagna
- 9Gerència d'Atenció Primària ia la Comunitat. Àmbit Camp de Tarragona, Institut Català de la Salut. Servizio di assistenza sanitaria di base Camp de Tarragona, Institut Català de la Salut, Tarragona, Spagna

Ricevuto: 4 giugno 2025 / Accettato: 28 agosto 2025

Published online: 21 October 2025

Riferimenti

1. Safiri S, Mahmoodpoor A, Kolahi AA, Nejadghaderi SA, Sullman MJM, Mansournia MA, et al. Carico globale delle infezioni delle basse vie respiratorie negli ultimi tre decenni. *Front Public Health*. 2023;10:1028525.

2. Torres A, Cillóniz C, Blasi F, Chalmers JD, Gaillat J, Dartois N, et al. Burden of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults across Europe: a literature review. *Respir Med*. 2018;137:6–13. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.02.007>.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Prevenzione della malattia pneumococcica: raccomandazioni del comitato consultivo sulle pratiche di immunizzazione (ACIP). *MMWR Morb Mortal Weekly Rep*. 1997;46:1–24.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Uso del vaccino coniugato pneumococcico 13-valente e del vaccino polisaccaridico pneumococcico 23-valente per adulti con condizioni di immunocompromissione: raccomandazioni del comitato consultivo sulle pratiche di immunizzazione (ACIP). *MMWR Morb Mortal Weekly Rep*. 2012;61:816–9.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Uso del vaccino pneumococcico coniugato 13-valente e del vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente tra gli adulti di età ≥ 65 anni: raccomandazioni del comitato consultivo sulle pratiche di immunizzazione (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63:822–5.
6. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccini per la prevenzione delle infezioni da pneumococco negli adulti (revisione). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD000422.
7. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Vaccino polisaccaridico coniugato contro la polmonite pneumococcica negli adulti. *N inglese J Med*. 2015;372(12):1114–25. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408544>.
8. Falkenhörst G, Remschmidt C, Harder T, Hummers-Pradier E, Wichmann O, Bogdan C. Efficacia del vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente (PPV23) contro la malattia pneumococcica negli anziani: revisione sistematica e meta-analisi. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169368. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169368>.
9. Schiffner-Rohe J, Witt A, Hemmerling J, von Eiff C, Leverkus FW. Efficacia di PPV23 nella prevenzione della polmonite pneumococcica negli adulti ad alto rischio: una revisione sistematica e meta-analisi. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146338. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146338>.
10. Tin Tin Htar M, Stuurman AL, Ferreira G, Alicino C, Bollaerts K, Paganino C, et al. Efficacia dei vaccini pneumococcici nella prevenzione della polmonite negli adulti, una revisione sistematica e meta-analisi di studi osservazionali. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177985. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177985>.
11. Càmarà J, Marimón JM, Cercenado E, Larrosa N, Quesada MD, Fontanals D, et al. Diminuzione della malattia pneumococcica invasiva (IPD) negli adulti dopo l'introduzione del vaccino pneumococcico coniugato 13-valente in Spagna. *PLoS UNO*. 2017;12(4):e0175224. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175224>.
12. Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, Sheppard CL, Slack MP, Miller E. Effetto del vaccino coniugato pneumococcico 13-valente sulla malattia pneumococcica invasiva in Inghilterra e Galles 4 anni dopo la sua introduzione: uno studio di coorte osservazionale. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(5):535–43.
13. Hanquet G, Krizova P, Valentiner-Branth P, Ladhani SN, Nuorti JP, Lepoutre A, et al. Effetto della vaccinazione coniugata antipneumococcica infantile sulla malattia invasiva negli anziani di 10 paesi europei: implicazioni per la vaccinazione degli adulti. *Thorax*. 2019;74(5):473–82. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-211767>.
14. Berild JD, Winje BA, Vestreheim DF, Slotved HC, Valentiner-Branth P, Roth A, et al. Revisione sistematica di studi pubblicati tra il 2016 e il 2019 sull'efficacia e l'efficienza della vaccinazione antipneumococcica sulla polmonite e sulla malattia pneumococcica invasiva in una popolazione anziana. *Patogeni*. 2020;9(4):259. <https://doi.org/10.3390/pathogens9040259>.
15. Treskova M, Scholz SM, Kuhlmann A. Efficacia in termini di costi della vaccinazione antipneumococcica negli anziani in presenza di vaccinazione antipneumococcica coniugata infantile ad alta valenza: revisione sistematica della letteratura con particolare attenzione a metodi e ipotesi. *Farmacoeconomia*. 2019;37(9):1093–127. <https://doi.org/10.1007/s40273-019-00805-5>.
16. Matanock A, Lee G, Gierke R, Kobayashi M, Leidner A, Pilishvili T. Uso del vaccino pneumococcico coniugato 13-valente e del vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente tra gli adulti di età ≥ 65 anni: raccomandazioni aggiornate del comitato consultivo sulle pratiche di immunizzazione. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(46):1069–75. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6846a5>.
17. CDC, Vaccinazione antipneumococcica. Riepilogo di chi e quando vaccinare. Centers for Disease Control and Prevention. CDC; 2024. Consultato il 30 aprile 2025. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/hcp/who-when-to-vaccinate.html>
18. Kobayashi M, Leidner AJ, Gierke R et al. Uso del vaccino coniugato pneumococcico 21-valente tra gli adulti statunitensi: raccomandazioni dell'Advisory

- Comitato sulle pratiche di immunizzazione - Stati Uniti, 2024. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2024;73:793–98. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7336a.3>.
19. Bonnaville C, Mertens D, Peetermans W, Cobbaert K, Ghesquiere B, Deschodt M, et al. Vaccinazione degli adulti contro la malattia pneumococcica: un confronto delle linee guida nazionali in Europa. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(4):785–91. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03485-3>.
20. Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie. (2024). Vaccine Scheduler: Malattia pneumococcica. Consultato il 25 novembre 2024 da <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/ecdc-vaccine-scheduler>
21. Generalitat de Catalunya. Calendari de vacunacions sistemàtiques 2016. Barcellona (SP): Generalitat de Catalunya. Departament de la Salut; 2017 [visitato l'11 aprile 2025]. https://canalsalut.gencat.cat/ca/salut-az/v/vacunacions/calen_dari/
22. Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, de Diego-Cabanes C, Satué-Gracia EM, Torras-Vives V, Forcadell-Peris MJ, et al. Valutazione dell'efficacia clinica e dell'impatto della vaccinazione anti-pneumococco negli adulti dopo l'implementazione universale del PCV13 infantile in Catalogna, 2017–2018. *Vaccino X*. 2023;13:100264. <https://doi.org/10.1016/j.jvacx.2023.100264>.
23. Dichiarazione di Helsinki della WMA – Principi etici per la ricerca medica che coinvolge soggetti umani. Associazione medica mondiale. 9 luglio 2018 [consultato il 3 aprile 2025]. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-et-hical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
24. García-Gil Mdel M, Hermosilla E, Prieto-Alhambra D, Fina F, Rosell M, Ramos R, et al. Costruzione e validazione di un sistema di punteggio per la selezione di dati di alta qualità in un database di assistenza primaria della popolazione spagnola (SIDIA). *Inf Prim Care*. 2011;19(3):135–45. <https://doi.org/10.14236/jhi.v19i3.806>.
25. Ministerio de Sanidad. Conjunto Mínimo Básico de Datos de Hospitalización (CMBD-H). Madrid: Ministerio de Sanidad. Portale statistico. Área de inteligencia de gestión [visitato l'11 aprile 2025]. <https://estadistico.inteligenciadegestion.sanidad.gob.es/publicoSNS/N/rae-cmbd/cmbd-h>
26. Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, de Diego C, Satue E, Aragón M, Vila-Rovira A, et al. Valutazione dell'efficacia clinica del vaccino coniugato antipneumococcico 13-valente contro la polmonite tra adulti di mezza età e anziani in Catalogna: risultati dello studio di coorte EPIVAC. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):196. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3096-7>.
27. Torres A, Barberán J, Falguera M, Menéndez R, Molina J, Olaechea P et al. Linee guida multidisciplinari per la gestione della polmonite acquisita in comunità [in spagnolo]. *Med Clin (Barc)*. 2013;140(5):223.e1–223.e19. Spagnolo. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2012.09.034>
28. Hosmer DW, Lemeshow S. Analisi di sopravvivenza applicata. Modellazione di regressione dei dati temporali. New York: Wiley; 1999.
29. Bosco JLF, Silliman RA, Thwin SS, Geiger AM, Buist DSM, Prout MN, et al. Un bias ostinato: nessun metodo di aggiustamento risolve completamente il confondimento per indicazione negli studi osservazionali. *J Clin Epidemiol*. 2010;63:64–74.
30. Farrar JL, Childs L, Ouattara M, Akhter F, Britton A, Pilishvili T, et al. Revisione sistematica e meta-analisi dell'efficacia e dell'efficienza dei vaccini antipneumococcici negli adulti. *Patogeni*. 2023;12(5):732. <https://doi.org/10.3390/pathogens12050732>.
31. Kobayashi M, Spiller MW, Wu X, Wang R, Chillarige Y, Werneck M, et al. Associazione tra l'uso del vaccino coniugato antipneumococcico e la polmonite ospedalizzata nei beneficiari Medicare di età pari o superiore a 65 anni con e senza condizioni mediche, dal 2014 al 2017. *JAMA Intern Med*. 2023;183(1):40–7. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.5472>.
32. Kobayashi M, Leidner AJ, Gierke R, King W, Accorsi E, Moro P, et al. Raccomandazioni per l'uso di vaccini coniugati antipneumococcici tra gli adulti di età ≥ 50 anni: raccomandazioni del comitato consultivo su
- Pratiche di immunizzazione - Stati Uniti, 2024. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2025;74(1):1–8. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7401a1>.
33. Torras-Vives V, de Diego-Cabanes C, Satué-Gracia EM, Forcadell-Peris MJ, Ochoa-Gondar O, Vila-Córcoles Á. Incidenza della polmonite pneumococcica e di tutte le cause negli adulti in Catalogna in seguito all'implementazione della vaccinazione antipneumococcica universale nei bambini: 2015–2016 vs. 2017–2018. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. Pubblicato online marzo. 2025;28. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2025.03.005>.
34. Ardanuy C, Broner S, Cabezas C, Ciruela P, Izquierdo C, Martínez M et al. Epidemiologia dell'infezione neurococcica invasiva in Catalogna: informazioni 2021–2022; sistema di notifica microbiologica della Catalogna. Barcellona: Agència de Salut Pública de Catalunya; 2023. Disponibile presso: https://saludpublica.gencat.cat/web/.content/minisite/aspcat/vigilancia_salud_publica/SNMC/epidemiologia-malalties-snmc/epidemiologia-de-la-malaltia-pneumococica-i-nvasiva-a-catalunya.-Informe-2019-2020.pdf [consultato: 9 marzo 2025].
35. Marimon JM, Ardanuy C. Epidemiologia delle malattie pneumococciche in Spagna dopo l'introduzione dei vaccini coniugati antipneumococcici. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2021;39(3):142–50. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.02.016>.
36. Nakashima K, Fukushima W. Strategie per la vaccinazione antipneumococcica negli anziani nella prossima era. *Hum Vaccin Immunother*. 2024;20(1):2328963. <https://doi.org/10.1080/21645515.2024.2328963>.
37. Narciso AR, Dookie R, Nannapaneni P, Normark S, Henriques-Normark B. *Streptococcus pneumoniae* epidemiologia, patogenesi e controllo. *Nat Rev Microbiol*. 2025;23(4):256–71. <https://doi.org/10.1038/s41579-024-01116-z>.
38. Elias C, Nunes MC, Saadatian-Elahi M. Epidemiologia della polmonite acquisita in comunità causata da *Streptococcus pneumoniae* negli anziani: una revisione narrativa. *Curr Opin Infect Dis*. 2024;37(2):144–53.
39. Streeter AJ, Rodgers LR, Masoli J, Lin NX, Blé A, Hamilton W, et al. Efficacia pratica della vaccinazione antipneumococcica negli anziani: studio di coorte che utilizza il collegamento dati di ricerca sulla pratica clinica del Regno Unito. *PLoS ONE*. 2022;17(10):e0275642. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0275642>.
40. Generalitat de Catalunya. Popolazione al 1° gennaio. Per fascia d'età. Catalunya: Istituto Statistico della Catalogna. Indicatori annuali. Demografia/Società. Dati demografici. 2021 [consultato: 11 aprile 2025] [https://www.idescat.cat/in/dicadors/?id=anuals%26;n=10329%26;col=1\(=esso](https://www.idescat.cat/in/dicadors/?id=anuals%26;n=10329%26;col=1(=esso)
41. Dunne EM, Cilloniz C, von Mollendorf C, Lewnard J, Grant LR, Slack MPE, et al. Vaccinazione antipneumococcica negli adulti: cosa possiamo imparare dagli studi osservazionali che hanno valutato l'efficacia di PCV13 e PPV23 nella stessa popolazione? *Arch Bronconeumol*. 2023;59(3):157–64. <https://doi.org/10.1016/j.arbre.2022.12.015>.
42. Guevara RE, Butler JC, Marston BJ, Plouffe JF, File TM Jr, Breiman RF. Accuratezza dei codici ICD-9-CM nel rilevamento della polmonite pneumococcica acquisita in comunità per studi di incidenza ed efficacia del vaccino. *Am J Epidemiol*. 1999;149(3):282–9. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009804>.
43. Ciruela P, Broner S, Izquierdo C, Nogueras MM, Hernández S, Muñoz-Almagro C et al. Epidemiologia dell'infezione neurococcica invasiva in Catalogna. Informare 2017–2018. Barcellona: Agencia de Salut Pública de Cataluña. Departament de Salut; 2020 [accesso 2025 aprile. 11]. https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/5457/epidemiologia_malaltia_pneumococica_catalunya_2017_2018_cas.pdf?sequence=5

Nota dell'editore

Springer Nature rimane neutrale per quanto riguarda le rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.