

Materiale Supplementare

Journal of Preventive Medicine and Hygiene

Supplemento 1, Issue 3, September 2025

***Il vaccino coniugato antipneumococcico 21-valente
per la prevenzione delle infezioni da Streptococcus pneumoniae in età
adulta: una valutazione di Health Technology Assessment***

Capitolo 1

APPENDICE

Tabella S2. Tavola sinottica delle fonti bibliografiche analizzate da database di letteratura (*evidence table*).

Riferimento	Titolo	Study Design	Nazione (regione)	Periodo	Caratteristiche popolazione	Aim	Evidenza generale	Sierotipi	AMR	Malattie	Ospedalizzazione	Mortalità
Adriani K.S., 2012	Bacterial meningitis in pregnancy: <i>Report of six cases and review of the literature.</i>	Casi clinici	Olanda	2005-2010	Adulti, donne in gravidanza.	Studiare la correlazione tra meningite batterica e gravidanza.	La meningite batterica durante la gravidanza è rara e causata principalmente da <i>S. pneumoniae</i> . Otite e sinusite sono importanti condizioni predisponenti in questi pazienti. Gli aborti sono frequenti nelle donne incinte affette da meningite pneumococcica nel primo trimestre. Nonostante il trattamento antibiotico, la meningite batterica durante la gravidanza può avere un esito rapidamente fatale per madre e bambino.	-	-	-	-	Il tasso complessivo di mortalità materna è stato del 28% e 11 gravidanze (37%) hanno avuto come risultato un aborto spontaneo, un feto morto o una morte neonatale. Non si sono verificati decessi materni in caso di meningite pneumococcica nel primo trimestre.
Aliberti S., 2014	The role of vaccination in preventing pneumococcal disease in adults.	Review	US, Europa	Studi e dati fino al 2014	Tutte le età, popolazione generale.	Discutere le evidenze recenti sull'efficacia dei vaccini anti-pneumococchi nella prevenzione della polmonite.	Il vaccino coniugato PCV13, può offrire un'opportunità di ridurre il peso della malattia pneumococcica sia nei bambini e negli adulti.	I più comuni tra gli adulti sono 19A, 3, 6A e 7F. Alcuni sierotipi sembrano prediligere organi specifici: i sierotipi 1 e 3 sono più spesso isolati dal polmone durante la polmonite, mentre i sierotipi 6, 10 e 23 sono regolarmente isolati dalle meningi durante la meningite. Circa 23 sierotipi sono responsabili dell'80-90% delle MIP. I sierotipi più frequenti in Europa sono l'1, il 3, il 7F, il 14 e il 19a, ma si riscontrano grandi differenze tra i vari Paesi. Tuttavia, il sierotipo 14 è stato l'isolato più comune in tutto il mondo e i sierotipi 1, 5, 6A, 6B, 14, 19F e 23F sono stati isolati nel 50% degli individui.	-	Nei soggetti con condizioni mediche croniche, l'incidenza di MIP è tra 176-483/100.000 persone, e raggiunge il 342-2031/100.000 persone tra i pazienti immunosoppressi.	-	Anche con trattamento antibiotico appropriato, la mortalità per MIP rimane elevata, circa il 10-25% dei pazienti va incontro a decesso.
Baldo V., 2016	Impact of pneumococcal conjugate vaccination: A retrospective study of hospitalization for pneumonia in North-East Italy.	Studio osservazionale di coorte retrospettivo.	Italia (Veneto e FVG)	2004-2013	Tutte le età, pazienti ricoverati per polmonite batterica o meningite, setticemia, empiema (75,3% adulti>65 anni, 52,6% maschi).	Valutare il <i>burden</i> della polmonite nella popolazione generale.	Il <i>burden</i> di ospedalizzazione legata alla polmonite è ancora un importante problema di salute pubblica.	-	-	La prima diagnosi di ospedalizzazione è stata di polmonite in 121.823 casi (96,9%), mentre è stata di setticemia correlata alla polmonite in 3.025 (2,4%), di meningite in 539 (0,4%) e di empiema in 335 (0,3%).	Il tasso di ospedalizzazione totale era di 204,6 per 100.000 abitanti. I tassi di ospedalizzazione per polmonite sono stati più alti per i gruppi di età 0-4 e 80+, indipendentemente dai diversi tipi di vaccino utilizzati o dalla loro copertura (circa e 330 e 1650 ricoveri per 100.000 abitanti all'anno). Durata ricovero di circa 13 giorni tra over 65.	Letalità generale del 12,4%, sale a 19,6% negli over 80.
Baldo V., 2016	Pneumococcal Conjugated Vaccine Reduces the High Mortality for Community-Acquired Pneumonia in the Elderly: an Italian Regional Experience.	Studio osservazionale di coorte retrospettivo.	Italia (FVG)	2012-2013	Età ≥65 anni, pazienti ricoverati con polmonite, suddivisi in gruppi per stato di vaccinazione.	Analisi retrospettiva dei tassi di mortalità dopo un primo ricovero per CAP nell'Italia nord-orientale, con l'obiettivo di esaminare in particolare il ruolo della vaccinazione anti-pneumococcica come fattore associato alla mortalità per polmonite a un anno.	Il risultato principale è un alto tasso di mortalità tra i pazienti anziani ricoverati in ospedale per polmonite. Lo studio suggerisce un ruolo protettivo della vaccinazione PCV13.	-	-	-	-	I tassi di sopravvivenza a 1 anno dopo l'ospedalizzazione per polmonite sono stati rispettivamente dell'83,6, dell'85,9 e dell'89,3% nei gruppi non vaccinati, PPV23 e PCV13. L'analisi di regressione ha indicato che il rischio di morte per polmonite aumentava significativamente con l'età (OR aggiustato: 1,073; 1,061-1,085), la degenza ospedaliera più breve (OR aggiustato: 0,981; 0,971-0,990) e il sesso maschile (OR aggiustato: 1,372; 1,165-1,616). Il modello ha anche confermato il PCV13 come fattore protettivo indipendente per la polmonite correlata alla mortalità (OR aggiustato: 0,599; 0,390-0,921).

MATERIALE SUPPLEMENTARE												IL VACCINO CONIUGATO ANTIPNEUMOCOCCICO 21-VALENTE PER LA PREVENZIONE DELLE INFEZIONI DA <i>STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE</i> IN ETÀ ADULTA: UNA VALUTAZIONE DI HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT	
Blasi F., 2012	Understanding the <i>burden</i> of pneumococcal disease in adults.	Review	US, Europa	Studi e dati fino al 2012	Tutte le età, popolazione generale.	Valutare il <i>burden</i> della malattia pneumococcica negli adulti.	L'invecchiamento della popolazione e l'epidemia di malattie croniche porteranno a un forte aumento dei tassi e dei costi delle infezioni da pneumococco. La prevenzione delle infezioni pneumococciche mediante vaccinazione può essere una valida strategia per ridurre il carico di malattie, la resistenza agli antibiotici e i costi.	I sierotipi più comunemente riscontrati sono 3 (16,9%), 19 (10,7%) e 14 (7,5%). Il sierotipo 2 causa frequentemente malattia invasiva, mentre i sierotipi 3, 4, 6A, 6B, 7, 9N, 9V, 11, 12, 14, 15A, 15F, 16, 18C, 22, 23A, 23B, 31, 33 e 35 sono associati a mortalità.	Solo 6 sierotipi (6A, 6B, 9V, 14, 19F, 23F) rappresentano oltre l'80% dei ceppi di <i>S. pneumoniae</i> penicillino-resistenti o macrolidi-resistenti in tutto il mondo. Risultano evidenze contrastanti sulla relazione tra resistenza agli antibiotici e mortalità. Lo studio di Tleyjeh et al. ha riportato un tasso di mortalità del 19,4% tra le infezioni da <i>S. pneumoniae</i> non suscettibili alla penicillina rispetto al 15,7% tra quelli suscettibili alla penicillina (adj HR 1,29, 95% CI 1,04-1,59). La resistenza ai macrolidi in <i>S. pneumoniae</i> può avere un'importanza clinica maggiore rispetto alla resistenza alla penicillina. I dati epidemiologici mostrano un notevole aumento dei tassi di resistenza dello pneumococco ai macrolidi in tutto il mondo: rapporti provenienti da Germania, Stati Uniti e altri Paesi europei e asiatici hanno mostrato un tasso di resistenza che varia dal 18 al 75%. La maggior parte degli studi pubblicati non ha evidenziato un aumento della mortalità legato alla non suscettibilità ai macrolidi, ma diversi studi hanno mostrato un aumento del tasso di insuccessi e di possibili batteriemie durante il trattamento.	I tassi di incidenza della malattia pneumococcica invasiva (MIP) riportati in studi europei e statunitensi indicano un'incidenza complessiva compresa tra 11 e 23,2/100.000 abitanti, che sale a 16,2-59,7/100.000 abitanti negli adulti di età>65 anni (questi studi sono stati condotti tra il 1995 e il 2003, prima della diffusione del PCV nei bambini, che è stato associato a una "immunità di gregge"). Nei soggetti con condizioni mediche croniche l'incidenza di IPD sale ulteriormente a 176-483/100.000 e raggiunge 342-2031/100.000 abitanti tra i pazienti immunosoppressi. La polmonite pneumococcica è accompagnata da batteriemia nel 10-30% dei casi. Una revisione su CAP ha stimato che <i>S. pneumoniae</i> è stato riportato come il patogeno più frequentemente isolato: 38% dei casi ambulatoriali, nel 27% dei casi ospedalieri e nel 28% dei casi di polmonite in terapia intensiva. Tra i diversi Paesi europei, i tassi di identificazione dello pneumococco erano più bassi in Italia (11,9%) e più alti in Finlandia (68,3%).	-	Il tasso di mortalità varia dal 6,4% a>40% nei diversi contesti di pazienti ambulatoriali, ricoverati e in terapia intensiva. L'aumento dell'età è un fattore di rischio per la mortalità da polmonite. Anche con trattamento antibiotico appropriato, la mortalità per MIP rimane elevata, 10-25% dei pazienti.	
Bondi A., 2024	Epidemiology and Impact of Anti-Pneumococcal Vaccination and COVID-19 on Resistance of <i>Streptococcus pneumoniae</i> Causing Invasive Disease in Piedmont, Italy.	Studio osservazionale di coorte retrospettivo.	Italia (Piemonte)	2008-2023	Tutte le età, popolazione generale.	Valutare l'impatto della politica di vaccinazione anti-pneumococcica e dell'epidemia di SARS-CoV-2 sulla resistenza antimicrobica (AMR) di <i>S. pneumoniae</i> nelle malattie invasive.	Nella regione Piemonte, dopo l'introduzione della vaccinazione anti-pneumococcica, è stato riportato un aumento significativo del rischio di malattia pneumococcica invasiva resistente alla penicillina G tra i neonati e la popolazione anziana. Non è stato riscontrato un impatto significativo per l'epidemia di SARS-CoV-2.	Si osserva una differenza significativa della distribuzione dei sierotipi per fascia d'età. Tra gli anziani i sierotipi principali sono: 3 (16,4%), 8 (14,9%), 12F (7,1%), mentre la proporzione di altri è del 50,1 e 11,5% non erano tipizzati.	Il 21,9 e il 40,3% di <i>S. pneumoniae</i> risultano resistenti rispettivamente alla penicillina G e all'eritromicina.	Risultano differenze significative per età nella presenza di malattie associate. Nell'anziano sepsi e meningite sono presenti nel 39,9 e 9,9% dei casi).	-	-	
Buchholz G., 2016	Dramatic reduction of mortality in pneumococcal meningitis.	Studio osservazionale di coorte retrospettivo.	Europa centrale	2003-2015, 1984-2002	Tutte le età, popolazione generale.	Condurre uno studio retrospettivo riguardante le caratteristiche cliniche dei pazienti con meningite pneumococcica acuta, confrontando i dati con un gruppo storico.	La drastica riduzione della mortalità dimostra che sono stati compiuti importanti progressi nel trattamento della meningite pneumococcica. Tuttavia, il fatto che solo il 44,2% dei sopravvissuti abbia avuto un recupero completo indica che la ricerca di nuove opzioni terapeutiche aggiuntive deve essere continua.	Diminuzione dei sierotipi vaccinali isolati in adulti affetti da meningite pneumococcica e un aumento del sierotipo 23B.	-	-	-	La mortalità rilevata nei pazienti affetti da meningite pneumococcica è stata del 5,5%.	

MATERIALE SUPPLEMENTARE											IL VACCINO CONIUGATO ANTIPNEUMOCOCCICO 21-VALENTE PER LA PREVENZIONE DELLE INFEZIONI DA <i>STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE</i> IN ETÀ ADULTA: UNA VALUTAZIONE DI HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT	
Burgos J., 2013	Impact of the emergence of non-vaccine pneumococcal serotypes on the clinical presentation and outcome of adults with invasive pneumococcal pneumonia.	Studio osservazionale di coorte retrospettivo.	Spagna (Barcellona)	1996-2001, 2005-2009	Età≥18 anni, pazienti ospedalizzati con polmonite pneumococcica invasiva.	Confrontare la presentazione clinica e l'esito della polmonite invasiva da pneumococco (IPP) negli adulti tra l'era pre e post vaccinale.	L'incidenza dell'IPP nel periodo post-vaccino è aumentata nel nostro contesto, è causata principalmente da sierotipi non vaccinali ed è associata a tassi più elevati di shock settico.	Nei giovani adulti, i sierotipi non vaccinali 1 e 7F sono stati i più diffusi e hanno causato il 35,3% dei casi di IPP nel periodo post-vaccinale. I sierotipi 3, 14 e 19A sono stati invece identificati nel 31,9% dei casi di IPP in pazienti di età>50 anni, nello stesso periodo. Per quanto riguarda la presentazione clinica, i sierotipi di pneumococco più spesso isolati nei casi di shock settico sono stati il 3, il 19A e il 19F (lo shock settico si è sviluppato nel 46,7% delle infezioni da sierotipo 19F, nel 40,9% da sierotipo 19A e nel 38,2% da sierotipo 3). È interessante notare che nessuno dei pazienti con IPP causata dai sierotipi 1 e 5 è morto.	La percentuale di IPP causata da ceppi non sensibili alla penicillina è diminuita nei due periodi, passando dal 28,3% al 19,7% (p 0,012).	IPP (polmonite pneumococcica invasiva) La percentuale di pazienti con IPP che hanno presentato shock settico (19,1% vs. 31,1%, p<0,001) e che hanno richiesto il ricovero in terapia intensiva (13,7% vs. 21,6%, p=0,011) era significativamente più alta nell'era post-vaccino. Questi hanno colpito soprattutto i pazienti di età compresa tra 51 e 65 anni, nei quali la percentuale di shock settico è aumentata dal 17,2 al 35,9% (p 0,015). Avevano anche un punteggio PSI più alto (p=0,008).	-	La percentuale di casi mortali è rimasta invariata in entrambi i periodi (15,2% vs. 17,1%). Tuttavia, tra i pazienti di età compresa tra 51 e 65 anni abbiamo riscontrato un'apparente tendenza all'aumento dall'11,6 al 23,5% nel periodo post vaccinale (p 0,087). La percentuale di casi mortali ha mostrato una possibile tendenza alla diminuzione nei pazienti più giovani (16,9% vs. 8,5%, p 0,111). Dopo l'aggiustamento, il fattore di rischio indipendente per lo shock settico era la polmonite causata dal sierotipo 3 e dal sierotipo 19A.
Butic I., 2022	Serotype distribution and antimicrobial resistance of invasive <i>Streptococcus pneumoniae</i> isolates among Croatian adults during a fifteen-year period (2005-2019).	Studio osservazionale descrittivo/di sorveglianza epidemiologica.	Croazia	2005-2019	Età≥18 anni, Isolamenti invasivi di <i>S. pneumoniae</i> (rapporto maschi/femmine 1,37:1, età media 61 anni, età mediana 62 anni, range 18-97).	Valutare la distribuzione dei sierotipi, la resistenza agli antibiotici e la copertura vaccinale contro lo <i>S. pneumoniae</i> che causa infezioni invasive.	L'incidenza della malattia pneumococcica invasiva negli adulti è maggiore nei pazienti di età≥65 anni. La suscettibilità alla penicillina, l'aumento dell'esposizione e la resistenza ai macrolidi sono state associate soprattutto ai sierotipi 14 e 19A. PCV13 e PPV23 forniscono una copertura sierotipica molto elevata.	I sierotipi più diffusi sono stati 3, 14, 19A, 9V, 7F e 23F, che comprendono il 60% di tutti gli isolati di pneumococco invasivo. Il sierotipo 3 era il sierotipo dominante, con la più alta prevalenza nei pazienti di età ≥65 anni. La copertura di PCV13 e PPV23 è stata rispettivamente dell'80,2% (901/1123) e del 93,6% (1052/1123). Nei pazienti di età ≥65 anni, la copertura vaccinale di PCV13 e PPV23 è stata rispettivamente del 79,2% (408/515) e del 93,9% (484/515). La copertura di PCV13 e PPV23 degli isolati che causano polmonite è stata rispettivamente dell'85% (422/496) e del 96,4% (478/496). La copertura di PCV13 e PPV23 degli isolati che causano meningite è stata rispettivamente del 77% e del 90%.	La suscettibilità alla penicillina è stata testata nel 99% di tutti gli isolati. Gli isolati con suscettibilità alla penicillina, con un'esposizione maggiore (18,6%, 206/1108), appartenevano per lo più ai sierotipi 14 (81/206, 39,3%), 9V (37/206, 18%) e 19A (30/206, 14,6%). La resistenza alla penicillina è stata bassa,<1% nell'intero campione (Fig. 4). La resistenza alla penicillina (MIC>2 mg/L) è stata rilevata solo in 6 isolati, 3 isolati erano del sierotipo 19A e 3 del sierotipo 19F.	L'incidenza di casi confermati di IPD nei pazienti di età ≥65 anni è risultata la più alta: 4,45/100.000 (95% CI 0,79-5,24). Le presentazioni cliniche più comuni di IPD sono state polmonite (496 pazienti o 44,2%), sepsi (205 pazienti o 18,3%), meningite (162 o 14,4%), stato febbrile (48 o 4%) e altre presentazioni cliniche (142 o 13%).	-	-
Cabellos C., 2022	Penicillin- and Cephalosporin-Resistant Pneumococcal Meningitis: Treatment in the Real World and in Guidelines.	Studio osservazionale di coorte retrospettivo.	Spagna (Barcellona)	1977-2018	Età ≥14 anni, pazienti con diagnosi di meningite meningococcica ospedalizzati.	Analizzare le terapie utilizzate per la meningite pneumococcica resistente alla penicillina e alla cefalosporina. Valutare l'efficacia della terapia empirica con alte dosi di cefotaxime (CTX) anche nei casi resistenti al CTX.	Nonostante la resistenza agli antibiotici, la mortalità non è stata correlata alla resistenza alla penicillina o ai cefalosporinici. Il tasso di mortalità è stato del 20%.	Complessivamente, il sierotipo 3 era il più frequente con 25 isolati, seguito dai sierotipi 8 (n=16), 9V (n=14), 19A (n=11), 10A (n=9), 23F (n=9), 14, 18C, 24F e 6B (n=8, ciascuno).	Tra i ceppi resistenti alla penicillina (MIC>0,06 mg/L) i sierotipi 9V (n=14), 14, 19A, 23F e 6B (n=7, ciascuno) erano i più frequenti. Inoltre, questi cinque sierotipi erano anche associati alla resistenza al cefotaxime (MIC>0,5 mg/L) dei sierotipi 9V (n=7), 14 (n=5), 19A (n=5), 23F (n=4),0 e 6B (n=4). Includendo i ceppi più vecchi dei sierogruppi 19, 23 e 9, questi cinque sierotipi rappresentavano il 67% e il 100% dei ceppi resistenti alla penicillina e al cefotaxime.	-	-	La mortalità globale è stata simile tra i casi sensibili alla penicillina (53/246; 22%) e quelli resistenti alla penicillina (16/93; 17%) e tra i casi sensibili alle cefalosporine (9/58; 16%) e quelli resistenti alle cefalosporine (7/35; 20%). Tra i casi resistenti alle cefalosporine, la mortalità è stata del 24% (7/29) nei casi con una MIC di 1 mg/L (sei hanno ricevuto CTX ad alte dosi e uno ha ricevuto CRO). Sei casi con una MIC di 2 mg/L sono sopravvissuti dopo aver ricevuto CTX ad alte dosi (n=4), CTX ad alte dosi più vancomicina (n=1) o vancomicina più rifampicina (n=1). Per quanto riguarda la mortalità precoce, i casi resistenti alla penicillina (7/93; 8%) tendevano ad avere una mortalità inferiore rispetto ai casi sensibili alla penicillina (36/246; 15%) (p=0,081), compresa la mortalità dovuta alla sepsi precoce (1 [<1%] contro 9 [4%] casi, rispettivamente).

MATERIALE SUPPLEMENTARE												IL VACCINO CONIUGATO ANTIPNEUMOCOCCICO 21-VALENTE PER LA PREVENZIONE DELLE INFEZIONI DA <i>STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE</i> IN ETÀ ADULTA: UNA VALUTAZIONE DI <i>HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT</i>
Cassini A., 2018	Impact of infectious diseases on population health using incidence-based disability-adjusted life years (DALYs): Results from the <i>burden</i> of communicable diseases in Europe study, European Union and European economic countries, 2009 to 2013.	Studio osservazionale di coorte retrospettivo	Europa	2009-2013	Tutte le età, popolazione generale.	Stimare i DALYs associati a malattie infettive da dati sorveglianza della popolazione europea dall' <i>European Surveillance System</i> (TESSy).	I risultati forniscono stime di base per valutazione <i>evidence-based</i> delle strategie di prevenzione e controllo delle malattie infettive.	-	-	Incidenza MIP di 11.0 (10,7-11,2) per 100.000 e <i>notification rate</i> per MIP da 4,39 a 5,17 per 100.000 abitanti per anno.	-	Tasso mortalità per MIP 1,18 (1,15-1,21) per 100.000, YLD 2,49 (2,25-2,73), YLL 27,6 (26,9-28,2) and DALY 30,1 (29,3-30,8) (al quarto posto per <i>burden</i> dopo influenza, tubercolosi e HIV tra le malattie infettive; al secondo posto, dopo influenza, invece se si considerano solo gli over 65, con DALY>100 anno).
Cilloniz C., 2012	Pulmonary complications of pneumococcal community-acquired pneumonia: incidence, predictors, and outcomes.	Studio osservazionale di coorte prospettico	Spagna (Barcellona)	2001-2009	Età ≥18 anni, Pazienti ricoverati consecutivamente con diagnosi di polmonite pneumococcica (289 pazienti≤65 anni, 355 maschi, 79 vaccinati per pneumococco).	Valutare le caratteristiche cliniche, i predittori e gli esiti della polmonite che sviluppa complicanze polmonari e la distribuzione dei sierotipi di pneumococco.	La polmonite complicata era caratterizzata da una presentazione clinica più grave, ma non era associata a un aumento della mortalità. La resistenza agli antibiotici era minore nei casi complicati. Non sono state osservate differenze significative nella distribuzione dei sierotipi tra polmonite complicata e non complicata. Nell'analisi multivariata, la BPCO è risultata un fattore protettivo contro le complicanze polmonari.	I sierotipi più frequenti sono stati 1 (n=27, 32%), 19A (n=15, 18%), 3 (n=7, 8%), 14 (n=5, 6%), 7F (n=5, 6%) e 5 (n=4, 5%). Non sono state osservate differenze significative nella distribuzione dei sierotipi tra polmonite complicata e non complicata.	La resistenza agli antibiotici era minore nei casi complicati (tasso inferiore di resistenza alla penicillina: 14% vs. 25%, p=0,013)	Dei 626 pazienti totali inclusi con polmonite, 235 (38%) hanno avuto le seguenti complicanze polmonari: versamento pleurico, 122 (52%); empiema, 18 (8%); e infiltrazione multilobare, 151 (64%). 46(20%) pazienti hanno avuto più di una complicanza.	I pazienti con complicazioni polmonari hanno mostrato un tasso più elevato di ricovero in unità di terapia intensiva (34% vs. 13%, p<0,001) e una maggiore durata della degenza (9 giorni vs. 6 giorni, p<0,001).	I pazienti con complicazioni polmonari hanno mostrato mortalità simile ai non complicati (9% vs. 8%). Tra i complicati con versamento pleurico, empiema e infiltrazione multilobare la mortalità a 30 gg è del 8,2%, 11,1% e 11,9%.
Cilloniz C., 2015	Bacteraemia in outpatient with community-acquired pneumonia.	Studio osservazionale di coorte retrospettivo	Spagna	2000-2014	Età≥16 anni, pazienti con diagnosi di CAP, dimessi entro 12 h per trattamenti ambulatoriali.	Determinare i fattori predittivi e gli esiti clinici dei pazienti ambulatoriali con CAP e descriverne le caratteristiche cliniche, epidemiologiche e microbiologiche.	Nella maggior parte dei casi, la batteriemia nei pazienti con CAP non ricoverati era causata da <i>S. pneumoniae</i> . Alcuni pazienti ad alto rischio che vengono dimessi e presentano un rischio elevato di batteriemia possono essere identificati utilizzando i fattori di rischio analizzati nello studio.	I sierotipi più frequenti nei casi batteriemici erano 1, 19A, 3, 6A, 7F, 11A, 10A e 13.	-	La batteriemia è una complicanza dei pazienti ricoverati con CAP, con una prevalenza che varia dal 7 al 20%.	-	Nessuno dei pazienti con batteriemia è stato riammesso in PS, ha presentato un fallimento terapeutico o è deceduto. La mortalità a 30 giorni è stata dello 0%.
Cilloniz C., 2016	Pneumococcal vaccination.	Review	Prospettiva globale	Studi fino al 2016	Tutte le età, popolazione generale.	Evidenze sull'epidemiologia della malattia pneumococcica e dei vaccini contro lo pneumococco.	Fattori di rischio per MIP e CAP, frequenza dei sierotipi dopo l'introduzione della vaccinazione PCV13-PCV7, differenza di virulenza dei sierotipi.	Sierotipi di pneumococco con un rischio elevato di diverse condizioni: empiema (1, 3, 5, 7F, 8, 19A), polmonite necrotizzante (3), shock settico (3, 19A), meningite (10A, 15F, 19F, 23F) e un aumento del tasso di mortalità dei casi (3, 6B, 9N, 11A, 16A, 19F, 19A).	-	L'incidenza annuale complessiva della CAP, pari a 1,07-1,2 per 1000 anni-persona, varia a seconda della regione, della stagione e delle caratteristiche della popolazione. L'incidenza nelle persone di età>65 anni è di 14,0 (12,7-15,3) e l'incidenza nella popolazione con HIV è di 12,0 (9.914.0). L'incidenza è inoltre più alta negli uomini che nelle donne. I pazienti ambulatoriali hanno un tasso di mortalità<1%. In Europa, l'incidenza delle MIP varia notevolmente sia per paese che per fascia d'età, con una stima di 11-27 per 100.000, mentre negli Stati Uniti, nello stesso periodo di tempo, l'incidenza era di 15-49 per 100.000. Il tasso più alto di IPD in Europa e nel resto del mondo è riportato nei bambini di 2 anni (risposta immunitaria immatura) e nell'esposizione a frequenti infezioni respiratorie virali.	-	I pazienti ambulatoriali hanno un tasso di mortalità<1%. Mortalità a breve termine per pazienti ospedalizzati è tra il 4-18% (per pazienti trasferiti in ICU arriva al 50%). Mortalità MIP è 12% dal 1950.
Cocchio S., 2024a	Invasive Pneumococcal Diseases in People over 65 in Veneto Region Surveillance.	Studio osservazionale di coorte retrospettivo	Italia (Veneto)	2007-2023	Età ≥65 anni, popolazione generale.	Valutare l'incidenza delle malattie pneumococciche invasive negli over 65 in Veneto, analizzando i dati di sorveglianza regionale. Esaminare l'evoluzione dei sierotipi responsabili in relazione alla valenza vaccinale, con particolare attenzione ai sierotipi non inclusi nei vaccini.	Il sistema di sorveglianza regionale offre un quadro sempre più completo delle malattie pneumococciche invasive (IPD) in Veneto. I dati disponibili tuttavia sono probabilmente sottostimati, concentrandosi sui casi più gravi, e la tipizzazione è ancora poco frequente. Tra il 2007 e il 2023, il tasso di notifiche è aumentato da 5,61 a 14,63 per 100.000 abitanti, nonostante una sotto-segnalazione durante la pandemia di SARS-CoV-2.	La tipizzazione non è stata eseguita nel 52% delle notifiche. I sierotipi più comuni sono risultati il 3 (21,6%), l'8 (11,1%) e il 19A (5,0%), con variazioni nel tempo. Si è osservato un calo significativo dei sierotipi coperti da PCV7 e PCV13 e un aumento di quelli non inclusi nei vaccini.	-	I casi associati a sepsi sono aumentati da 3,89 a 9,58 per 100.000 abitanti, mentre le notifiche di meningite sono rimaste stabili a 1,5 per 100.000.	-	I tassi di mortalità sono rimasti stabili a circa l'11,8%.

MATERIALE SUPPLEMENTARE												IL VACCINO CONIUGATO ANTIPNEUMOCOCCICO 21-VALENTE PER LA PREVENZIONE DELLE INFEZIONI DA <i>STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE</i> IN ETÀ ADULTA: UNA VALUTAZIONE DI <i>HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT</i>											
Cocchio S., 2024b	Pneumonia-Related Hospitalizations among the Elderly: A Retrospective Study in Northeast Italy.	Studio osservazionale di coorte retrospettivo.	Italia (Veneto)	2007-2023	Età≥65 anni, popolazione generale.	Analizzare l’impatto della polmonite batterica negli over 65, concentrandosi sui ricoveri ospedalieri. Stimare le frequenze di ricovero per polmonite, incluse forme invasive come meningite, setticemia ed empiema, insieme ai costi diretti e ai tassi di mortalità. Condurre un’analisi delle tendenze per valutare l’evoluzione dell’epidemiologia della polmonite negli ultimi decenni.	Sostanziale <i>burden</i> dovuto a polmonite nell’anziano over 65 (mediana di durata degenza 10 giorni, costo mediano diretto per ricovero 3307€).	-	-	Tra i soggetti ricoverati per polmonite, sono state co-diagnosticate: meningite, setticemia ed empiema rispettivamente in 68 casi (0,05%), 6119 casi (4,4%) e 219 casi (0,2%).	Il tasso di ricoveri per polmonite è variato tra 437,81 e 902,44 casi ogni 100.000 abitanti, con il valore più alto nel 2015 e il più basso nel 2021. Prima della pandemia, i tassi erano stabili intorno a 850 casi per 100.000 abitanti. Durante il 2020-2021 si è osservato un forte calo, seguito da un aumento nel 2023 a 624,35 casi. Nel complesso, il tasso di variazione medio (APC) è stato negativo durante il periodo di studio (-1,931%), ma si è registrata una significativa crescita per la polmonite pneumococcica specifica (AAPC +6,820%).	Il tasso complessivo di mortalità ospedaliera è stato del 14,9%, con una frequenza più elevata negli over 85 (20,6% rispetto al 6,5% nei 65-74 anni e al 12,0% nei 75-84 anni).											
de Kraker M.E.A., 2013	The changing epidemiology of bacteraemias in Europe: Trends from the European antimicrobial resistance surveillance system.	Studio osservazionale descrittivo/di sorveglianza epidemiologica.	Europa	2002-2008	Tutte le età, popolazione generale.	Indagare le tendenze della batteriemia per cinque principali patogeni batterici, <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>E. faecalis</i> ed <i>E. faecium</i> , e determinare come l’espansione della resistenza antimicrobica abbia influenzato il carico totale delle batteriemie in Europa (da dati di sorveglianza dell’ <i>European Antimicrobial Resistance Surveillance System</i> , EARSS, detto EARS-Net dal 2010).	I dati suggeriscono che il carico di batteriemie è aumentato per tutte le specie durante la sorveglianza EARSS. I trend sono stati guidati principalmente da ceppi resistenti e chiaramente dissociati tra isolati resistenti e suscettibili. Sembra che le infezioni da cloni resistenti si aggiungano alle infezioni causate da batteri sensibili piuttosto che sostituirle.	-	-	Variazione media annuale della frequenza di batteriemie da <i>S. pneumoniae</i> segnalate all’EARSS tra il 2002 e il 2008: 3,8% (3,4-4,3). Al terzo posto tra i microrganismi dopo <i>E. coli</i> e <i>S. aureus</i> con>7500 casi all’anno in EU nel 2012.	-	-											
Drijkoningen J.J.C., 2014	Pneumococcal infection in adults: <i>Burden of disease</i> .	Review	Prospettiva globale	Studi fino al 2014	Tutte le età, popolazione generale.	Ampia panoramica del <i>burden</i> globale della malattia pneumococcica negli adulti, con particolare attenzione agli anziani. Valuta l’impatto di nuove misure preventive come il vaccino coniugato pneumococcico 13 (PCV13) e discute l’epidemiologia, compresi gli esiti delle principali forme cliniche di malattia pneumococcica.	I pazienti anziani con comorbidità presentano il rischio più elevato di sviluppare la PD. Nella PD non invasiva, la CAP comporta il rischio maggiore di morbidità e mortalità. Lo <i>S. pneumoniae</i> rimane l’agente patogeno più frequente nella CAP e questo è vero per tutti i contesti di trattamento. La polmonite è anche la fonte infettiva più comune nell’IPD dell’adulto. L’epidemiologia dell’IPD è cambiata in seguito all’introduzione della vaccinazione pediatrica PCV7, con uno spostamento verso sierotipi non inclusi nel vaccino. I tassi di incidenza dell’IPD sono generalmente diminuiti, anche se alcuni studi hanno mostrato (piccoli) aumenti, soprattutto negli anziani. Allo stesso modo, sono state riportate prove diverse sui cambiamenti nella mortalità da IPD dopo il PCV7. Tuttavia, anche in questo caso gli anziani vulnerabili rimangono esposti a un rischio elevato di morire a causa dell’IPD.	MPI -->Prima dell’introduzione del PCV7, la maggior parte delle infezioni da pneumococco era causata dai sette sierotipi del vaccino (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F). Nell’era post-vaccinale, il sierotipo 19A è diventato il sierotipo più diffuso (20% degli isolati). Tuttavia, dopo l’introduzione del PCV13 (PCV7 più 1, 3, 5, 6A, 7F e 19A), non è stato osservato un ulteriore aumento della prevalenza. Come previsto, dopo l’introduzione del PCV13 è stata osservata una riduzione del 58% degli isolati del sierotipo 19A nei bambini piccoli.	-	<i>S. pneumoniae</i> è stato l’agente patogeno più frequentemente isolato nella CAP (35% in totale, con variazioni dal 12 al 68% tra i vari Paesi). Questo vale per tutti i contesti, compresi i pazienti ambulatoriali, quelli trattati in ospedale e quelli trattati in unità di terapia intensiva. Entrambe le meta-analisi europee e mondiali hanno generalmente confermato questi risultati e hanno stimato la prevalenza di <i>S. pneumoniae</i> nella CAP rispettivamente al 19,3% e al 27,3%. La malattia pneumococcica invasiva ha rappresentato oltre 36.000 casi negli Stati Uniti nel 2011. L’incidenza dell’IPD è fortemente correlata all’età: il 38% dei casi si è verificato nei bambini di età<anni e un altro 54% negli adulti di età>50 anni. L’IPD era più comune nei neri che nei bianchi (tassi di incidenza 16,6 vs. 11,0/100.000). I tassi di incidenza dell’IPD in Europa variavano da 11 a 27 per 100.000, mentre le stime del Nord America nello stesso periodo variavano da 15 a 49 per 100.000. Tassi di incidenza di IPD ancora più elevati sono riportati in particolari regioni dell’Asia, ad esempio fino a 216 casi per 100.000 all’anno a Taiwan. Inoltre, il numero di IPD nei paesi in via di sviluppo è probabilmente sottostimato a causa della bassa sensibilità diagnostica e del limitato accesso alle cure.	Negli Stati Uniti, i tassi di incidenza della CAP con necessità di ricovero ospedaliero sono stati stimati pari a 2,7 per 1000 in un’ampia coorte.	I tassi di mortalità per IPD variano dall’11 al 30% negli adulti del mondo occidentale. Recenti rapporti provenienti dall’Asia mostrano tassi di mortalità del 26-30%. L’impatto dell’introduzione del PCV7 sui tassi di mortalità è variabile. Gli studi condotti negli Stati Uniti mostrano generalmente una riduzione della mortalità in tutte le fasce d’età, che va dal 38% al 78%. Un altro studio statunitense ha rilevato un calo del 18% in particolare negli adulti di età>50 anni. Uno studio recente in Europa, invece, ha presentato tassi di mortalità invariati tra i periodi dal 1996 al 2001 e dal 2005 al 2009 (15,2% vs. 17,1%). L’IPD nel periodo post-vaccino è stata persino associata a tassi più elevati di shock settico (19,1% vs. 31,1%) e a una tendenza verso una maggiore mortalità negli adulti di età compresa tra 50 e 65 anni (11,6% vs. 23,5%). In Europa, <i>reported short-term mortality of CAP varied between<1% and 48%. This great variability depends on multiple factors, including demographic differences, comorbid conditions, ambulatory versus hospitalized patients and time to follow up.</i>											

MATERIALE SUPPLEMENTARE												IL VACCINO CONIUGATO ANTIPNEUMOCOCCICO 21-VALENTE PER LA PREVENZIONE DELLE INFEZIONI DA <i>STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE</i> IN ETÀ ADULTA: UNA VALUTAZIONE DI HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT											
Facciola A., 2023	Impact of the COVID-19 pandemic on the infectious disease epidemiology.	Studio osservazionale di coorte retrospettivo.	Italia (Messina)	2017-2022	Tutte le età, popolazione generale.	Valutare l’impatto che la pandemia COVID-19 ha avuto sull’epidemiologia delle malattie infettive.	L’isolamento, l’introduzione di mascherine e altre misure durante la pandemia COVID-19 ha ridotto le occasioni e la possibilità di contrarre molte infezioni. D’altra parte, ha avuto un impatto negativo sulla diffusione della scabbia, probabilmente per l’aggravarsi di alcune realtà sociali più fragili e il peggioramento delle condizioni degli anziani che vivevano nelle case di riposo.	-	-	I casi (notifiche) di meningite da pneumococco si sono ridotti dell’87,5% (p=0,0304; OR=0,1146) nel periodo pandemico.	-	-											
Giannella M., 2012	Pneumonia treated in the internal medicine department: Focus on healthcare-associated pneumonia.	Studio osservazionale trasversale.	Spagna	2010	Età>16 anni, pazienti ricoverati nel reparto di medicina interna con polmonite (età mediana>78, 61% maschi).	Confrontare la polmonite associata all’assistenza sanitaria (HCAP) con la polmonite acquisita in comunità (CAP) e la polmonite acquisita in ospedale (HAP).	Dei 1002 episodi di polmonite: il 58,9% erano CAP, il 30,6% erano HCAP e il 10,4% erano HAP. i pazienti HCAP erano più anziani (77, 83 e 80,5 anni; p<0,001), avevano uno stato funzionale più scadente (Barthel 100, 30 e 65; p<0,001) e presentavano più fattori di rischio per la polmonite da aspirazione. La frequenza dei test per stabilire una diagnosi eziologica era più bassa tra i pazienti HCAP (87, 72 e 79; p<0,001), così come l’aderenza alle raccomandazioni terapeutiche delle linee guida (70, 23 e 56%; p<0,001). I dati confermano l’importanza di mantenere un’elevata consapevolezza dell’HCAP tra i pazienti trattati nei centri di cura, a causa delle diverse eziologie, esigenze terapeutiche e prognosi di questa popolazione.	-	-	-	L’incidenza di polmonite nelle settimane di studio è stata di 111 episodi ogni 1000 ricoveri. Verificati 1002 episodi in 2 settimane=71,6 ricoveri in medicina interna al giorno per polmonite, di cui 234 con noto agente, 120 sono <i>S. pneumoniae</i> (51% del tot, 63,5% delle CAP, 38,5 delle HCAP e 14,3% delle HAP).	La mortalità intraospedaliera aumenta progressivamente tra CAP, HCAP e HAP (8, 19 e 27%; p<0,001). Mortalità totale tra quelli con <i>S. pneumoniae</i> 13/217=5,9%, su tutti 132/1002=13,2%.											
Gonzalez-Diaz A., 2020	Two multi-fragment recombination events resulted in the beta-lactam-resistant serotype 11A-ST6521 related to Spain9V-ST156 pneumococcal clone spreading in south-western Europe, 2008 to 2016.	Studio osservazionale di coorte retrospettivo.	Spagna, altre nazioni europee (sud-ovest)	2008-2016	Età ≥18 anni, pazienti con malattie invasive da pneumococco confermate.	Analizzare l’aumento di una variante del sierotipo 11A Spain9V-ST156 (PMEN3) come causa di malattia pneumococcica invasiva in Spagna e la sua diffusione nell’Europa sud-occidentale.	L’aumento del sierotipo 11A resistente alla penicillina in Spagna è stato collegato alla diffusione di un clone ricombinante PMEN3 resistente al vaccino. Sono stati osservati diversi eventi di ricombinazione in PMEN3 che acquisisce una capsula 11A. Il lignaggio 11A-PMEN3 che si è diffuso con maggior successo nell’Europa sud-occidentale è apparso dopo due eventi di ricombinazione multi-frammento con i rappresentanti di due cloni pneumococcici principali (11A-ST62 e NT-ST344).	Sierotipo 11A presente in 96 casi su 3200. Osservato un aumento non significativo dell’incidenza di malattie pneumococciche invasive da sierotipo 11A da 0,24 episodi per 100.000 persone all’anno nel 2008 a 0,36 episodi per 100.000 persone all’anno nel 2016 (p=0,22; rapporto di rischio di incidenza=0,66; CI 95%: 0,37-1,20).	È stata osservata una sostituzione clonale legata ad un aumento degli isolati resistenti alla penicillina. Principali complessi clonali: il CC62 sensibile alla penicillina e il CC156 resistente alla penicillina.	-	-												
Heckenberg S.G.B., 2012	Hearing loss in adults surviving pneumococcal meningitis is associated with otitis and pneumococcal serotype.	Studio osservazionale di coorte prospettico.	Paesi Bassi	1998-2002, 2006-2009	Età>16 anni, Pazienti sopravvissuti alla meningite pneumococcica (età media 59, 46% maschi).	Valutare l’incidenza della perdita dell’udito e la sua relazione con le caratteristiche cliniche e i sierotipi di pneumococco negli adulti sopravvissuti alla meningite pneumococcica.	L’alta incidenza di perdita dell’udito nei pazienti con meningite pneumococcica suggerisce la consultazione di un otorinolaringoiatra nei pazienti con sospetta perdita dell’udito.	I sierotipi capsulari più comuni sono stati 3, 7F, 23F, 14, 6B e 19F (47% del totale). La copertura dei vaccini 7-, 10- e 13-valenti nei confronti di questi era del 40%, 53% e 68%. Rispetto al sierotipo 3, il rischio di perdita dell’udito è risultato inferiore per tutti gli altri sierotipi (OR<1).	-	Condizioni comuni alla presentazione: otite 36%, cefalea 87%, la rigidità del collo nell’81%, febbre 86%, alterazione dello stato mentale nell’81%, coma 15%, emiparesi 9%. Combinando i dati clinici e audiologici, la perdita uditiva è stata confermata in 116 episodi (22%). Il grado di perdita uditiva è stato classificato come moderato o grave in 55 episodi (47%). Dei pazienti con otite, 33% hanno sviluppato perdita dell’udito (otite unico fattore predittore in analisi multivariata).	Tra i 709 episodi di meningite pneumococcica inclusi nei due studi di coorte, 531 sono sopravvissuti (letalità del 25%).												
Ieven M., 2018	Aetiology of lower respiratory tract infection in adults in primary care: a prospective study in 11 European countries.	Studio osservazionale di coorte retrospettivo	Europa	2007-2010	Età>18 anni, pazienti con tosse acuta o peggiorata, o LRTI.	Descrivere il ruolo dei batteri (incluse le resistenze batteriche), dei virus e delle infezioni miste negli adulti che si presentano alle cure primarie con infezione del tratto respiratorio inferiore.	Un agente patogeno batterico viene identificato in circa 1 paziente adulto su 5 con LRTI, un agente virale in meno della metà, infezioni miste in 1 su 10. Gli pneumococchi resistenti alla penicillina e l’ <i>H. influenzae</i> produttore di β-lattamasi sono rari. Questi risultati supportano un approccio restrittivo alla prescrizione di antibiotici per LRTI e all’uso di agenti di prima linea a spettro ristretto nelle cure primarie.	-	Meno dell’1% degli <i>S. pneumoniae</i> erano altamente resistenti alla penicillina.	Infezione delle vie respiratorie inferiori.	Il 5% dei pazienti nello studio eziologico più completo su pazienti adulti ricoverati in ospedale con CAP negli USA aveva una polmonite pneumococcica.	-											

MATERIALE SUPPLEMENTARE												IL VACCINO CONIUGATO ANTIPNEUMOCOCCICO 21-VALENTE PER LA PREVENZIONE DELLE INFEZIONI DA <i>STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE</i> IN ETÀ ADULTA: UNA VALUTAZIONE DI <i>HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT</i>
Inghammar M., 2013	Invasive pneumococcal disease in patients with an underlying pulmonary disorder.	Studio osservazionale caso-controllo.	Svezia	1990-2008	Età ≥18 anni, pazienti con <i>S. pneumoniae</i> in coltura da siti sterili, abbinati a 10 controlli per sesso e residenza.	Esaminare la relazione tra le malattie polmonari sottostanti e la malattia pneumococcica invasiva (MPI). Determinare l'effetto di queste malattie polmonari sul tasso di mortalità in seguito a MPI.	Il rischio di MPI è aumentato di oltre quattro volte nella broncopneumopatia cronica ostruttiva, di due volte nell'asma e di cinque volte nei soggetti con fibrosi polmonare. La mortalità in seguito a MPI non è aumentata nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva, asma, fibrosi polmonare o bronchiectasie. Diverse malattie polmonari croniche aumentano il rischio di MPI, ma la mortalità in seguito a MPI non sembra essere influenzata.	-	-	Tra i casi di MIP, il 96,4% aveva una batteriemia, il 3,2% una crescita di pneumococco nel liquido cerebrospinale (con o senza batteriemia) e il 2,4% una coltura positiva da altri siti normalmente sterili (con o senza batteriemia). In base ai codici di dimissione ospedaliera del Registro dei ricoveri, il 70,7% dei casi di IPD presentava polmonite, il 5,9% meningite, il 2% focolai vari (ad es. artrite, peritonite, ecc.) e il 21,5% non aveva un focolaio specifico (cioè batteriemia primaria o nessun focolaio registrato).	Il 39,5% dei casi di MPI ha avuto un contatto ospedaliero per una qualsiasi delle malattie registrate, da>30 giorni a 5 anni prima della prima diagnosi di MPI, rispetto al 19,5% dei soggetti di controllo (p <0,001).	Tra i 4085 casi di IPD, 495 (12,1%) sono morti entro 28 giorni dalla prima coltura positiva, 618 (15,1%) sono morti entro 90 giorni. L'età mediana al momento del decesso era di 77 anni (range 30-103 anni). Il rischio di mortalità per tutte le cause entro 28 giorni variava in base alla presentazione clinica (meningite 20,8%, polmonite 8,2%, focolai vari 3,8% e batteriemia primaria) o nessun focolaio registrato (24,4%). Una precedente diagnosi di BPCO, asma, fibrosi polmonare o bronchiectasie non era associata alla morte entro 28 o 90 giorni, secondo i modelli di regressione logistica che aggiustavano per età, sesso, presentazione clinica e altre comorbidità. Il numero modesto di soggetti con sarcoidosi, pneumoconiosi o alveolite allergica tra i pazienti con MPI ha impedito di trarre conclusioni affidabili sul rischio di mortalità.
Jose R.J., 2015	Community-acquired pneumonia.	Review	Europa, USA	-	Adulti, Popolazione generale.	Riassumere le recenti scoperte riguardanti l'epidemiologia della CAP negli adulti, l'efficacia dei vaccini contro <i>S. pneumoniae</i> , la diagnostica e discutere le controversie tra CAP e polmonite associata all'assistenza sanitaria (HCAP).	La CAP resta una delle principali cause di morbilità e mortalità. I progressi nella vaccinazione e nella diagnosi dovrebbero aiutare ridurre la quantità di malattie dovute a <i>S. pneumoniae</i> , la causa più comune di CAP. Fuori dagli Stati Uniti gli MDRO sono cause relativamente rare di CAP e l'aumento della mortalità dei pazienti con HCAP sembra essere correlata alle loro comorbidità e all'età piuttosto che all'eziologia.	L'efficacia del vaccino è compensata dall'aumento della prevalenza di sierotipi non vaccinali come 6C, 8, 15A, 22, 23B e 35B. I sierotipi principali presenti nelle CAP sono: 14, 1, 8, 3 e 19A; l'insufficienza respiratoria è associata ai sierotipi 3, 19A o 19F; casi di CAP complicata compresi i versamenti parapneumonici sono associati ai sierotipi 1, 3, 7F, 14 e 19A.	-	-	Con l'introduzione della vaccinazione con PCV-7 nei bambini negli Stati Uniti, si è osservato un declino nei ricoveri ospedalieri a causa della CAP.	L'aumento della mortalità tra i pazienti con HCAP sembra essere correlata a fattori di rischio come età e comorbidità. La vaccinazione è stata associata ad una diminuzione della mortalità.
Lochen A., 2020	Divergent serotype replacement trends and increasing diversity in pneumococcal disease in high income settings reduce the benefit of expanding vaccine valency.	Studio osservazionale di coorte retrospettivo.	Europa, Nord America, Australia	-	Tutte le età, popolazione generale.	Quattro obiettivi: valutare i sierotipo nei casi di malattia pneumococcica invasiva prima e dopo l'introduzione del PCV in Nord America, Australia e paesi selezionati in Europa, esaminare le differenze tra paesi in relazione ai vaccini introdotti, valutare l'espansione dei sierotipi sostitutivi rispetto ai sierotipi bersaglio del vaccino, identificare potenziali candidati per i sierotipi che dovrebbero essere inclusi nei vaccini coniugati, vista la crescente evidenza dell'invasività dei sierotipi sostitutivi.	È stata osservata una diversità dei sierotipi prevalenti tra i paesi. Le analisi mostrano che i sierotipi 8, 9N, 15A e 23B della NVT sono in aumento in Australia, Nord America e in alcuni paesi europei, anche se le loro tendenze di incidenza non sono coerenti, e ci sono una varietà di altre NVT che colpiscono ciascun paese e fascia di età. Inoltre, sebbene esistano sierotipi emergenti comuni tra i paesi e all'interno dei gruppi di età, non vi è stato un sierotipo dominante post-PCV come invece era pre-PCV (sierotipo 14) e pre-PCV10/13 (sierotipo 19A).	Sierotipi 8, 9N, 15A e 23B, 14, 19A.	-	-	-	-
Ludwig E., 2012	The remaining challenges of pneumococcal disease in adults.	Review	US, Europa	1950-2010	Tutte le età, popolazione generale.	Revisione letteratura su epidemiologia e <i>burden</i> dello pneumococco, principali misure di sanità pubblica e sfide per il contrasto dell'infezione e della malattia (con focus sugli adulti).	Il <i>burden</i> della malattia pneumococcica è probabilmente sottostimato a causa della mancanza di strumenti diagnostici specifici, l'accesso ritardato a cure adeguate si riflette in una malattia più grave e in una prognosi più sfavorevole, in particolare nella popolazione anziana e in quella con comorbidità; migliorare la diagnosi, il management e promuovere la vaccinazione è fondamentale per ridurre l'impatto clinico ed economico delle malattie pneumococciche.	In una meta-analisi che ha valutato l'associazione del sierotipo con il rischio di morte, i sierotipi 1, 7F e 8 sono stati associati a un rischio di mortalità più basso, i sierotipi 3, 6A, 6B, 9N e 19F sono risultati associato a un rischio di mortalità più elevato rispetto al sierotipo 1. Infezioni da pneumococco di sierotipo 3 sono state state identificate come fattori di rischio indipendenti per lo shock settico.	-	Prima del PCV7 tra gli ospedalizzati l'incidenza annuale di MIP era: nei bambini di 3-5 mesi 63 casi per 100.000 abitanti, 26 casi nei soggetti 50-64 anni, 97 nelle persone di età>90 anni. Oltre l'80% delle IPD negli adulti anziani era costituito da polmonite batteriemiche. Il 38% ha avuto complicanze: versamento pleurico, empiema e infiltrazione multilobare. La meningite si verifica relativamente poco frequentemente nei pazienti con IPD, ma è associata a un alto tasso di mortalità negli adulti (30%) e a complicazioni neurologiche in un numero significativo di che sopravvivono.	Circa il 10% dei pazienti con disturbi respiratori arrivati in PS avevano (CAP), si stima che almeno 2/3 siano causate dallo pneumococco.	Nonostante la vaccinazione, i tassi di mortalità per i pazienti ricoverati in ospedale con MIP sono rimasti intorno al 12% dagli anni '50 al 2000. 55% delle morti per MIP avviene negli anziani. Relazione tra l'età e i tassi di mortalità in ospedale per i pazienti adulti ricoverati con CAP: nei pazienti di età<50 anni, il tasso di mortalità è stato del 3,6%, rispetto al 6,6% (50-59 anni), 9,6% (60-69 anni), 13,9% (70-79 anni), 19,1% (80-89 anni) e 25,5% (oltre 90 anni).

MATERIALE SUPPLEMENTARE												IL VACCINO CONIUGATO ANTIPNEUMOCOCCICO 21-VALENTE PER LA PREVENZIONE DELLE INFEZIONI DA <i>STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE</i> IN ETÀ ADULTA: UNA VALUTAZIONE DI HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT											
Marimon J.M., 2013	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ocular infections, prominent role of unencapsulated isolates in conjunctivitis.	Studio osservazionale di coorte retrospettivo.	Spagna (San Sebastián, province of Gipuzkoa)	1980-2010	Tutte le età, isolamenti di <i>S. pneumoniae</i> da pazienti con congiuntivite o altre infezioni oculari.	Determinare le caratteristiche e le variazioni nella distribuzione dei sierotipi degli isolati di pneumococco che causano infezioni oculari.	Gli isolati non incapsulati sono rari nelle infezioni gravi non congiuntivali, ma rappresentano un terzo degli episodi di congiuntivite acuta. La maggior parte degli isolati non incapsulati appartiene a pochi genotipi e, sebbene siano cambiati nel tempo, la loro prevalenza complessiva è rimasta stabile. Al contrario, la distribuzione dei sierotipi degli pneumococchi incapsulati che causano congiuntivite è stata fortemente influenzata dall'introduzione del PCV7 e i sierotipi contenuti in questo vaccino sono quasi scomparsi.	Gli isolati non incapsulati sono stati rilevati in 213 episodi di congiuntivite (34,8%) e in un'infezione non congiuntivale (2,8%). I tassi di isolati non incapsulati erano simili in tutto lo studio. Tra i 399 isolati incapsulati in congiuntiva, i più diffusi erano i sierotipi 19A (n=53), 15B (n=30), 6A (n=27), 19F (n=25), 23F (n=21) e 6B (n=17). I sierotipi più diffusi nelle infezioni non congiuntivali sono stati il sierotipo 3 (n=4), 23F (n=4), 6B (n=3) e 19A (n=3). Le congiuntiviti causate dai sierotipi inclusi nel vaccino pneumococcico coniugato epta-valente sono diminuite costantemente, rappresentando il 34,9% (22/63) nel 1999-2001, il 19,7% (23/117) nel 2002-2004, il 13,6% (33/242) nel 2005-2007 e il 3,2% (6/190) nel 2008-2010.	I principali complessi clonali (CC) erano CC941 (ST941, ST942), CC448 (ST448) e CC344 (ST344, ST3097). Il CC941 è stato il CC predominante negli anni 1999-2001, 2002-04 e 2005-07, sostituito dal CC448 nel 2008-10. La CC344, multifarmaco-resistente, è stata presente in tutto lo studio.	Osservati 612 episodi di congiuntivite (96,1% sono stati diagnosticati in bambini di età<15 anni) e 36 infezioni oculari gravi non congiuntivali (18 da endoftalmite (50%), 1 da panoftalmite (2,8%), 10 da ascesso corneale (27,8%), 6 da dacriocistite (16,7%) e 1 da ascesso sclerale (2,8%); a differenza della congiuntivite, l'86,1% di queste si è verificato in pazienti di età>25 anni e il 50% (n=18) in pazienti di età>69 anni).	-	-											
Marimon J.M., 2016	Long-term epidemiology of <i>Streptococcus pneumoniae</i> serogroup 6 in a region of southern Europe with special reference to serotype 6E.	Studio osservazionale di coorte retrospettivo.	Spagna	1981-2013	Tutte le età, Pazienti con campioni di <i>S. pneumoniae</i> per sierotipizzazione.	Esaminare l'epidemiologia a lungo termine dello <i>S. pneumoniae</i> sierogruppo 6, con particolare attenzione al sierotipo 6E, nei Paesi Baschi, in Spagna. Descrivere le caratteristiche cliniche e microbiologiche degli pneumococchi di sierotipo 6E in un periodo di 33 anni. Indagare l'impatto dei vaccini coniugati contro lo pneumococco sulla prevalenza dei sierotipi del sierogruppo 6. Valutare i modelli di resistenza agli antibiotici degli isolati del sierotipo 6E rispetto agli altri sierotipi del gruppo.	Gli pneumococchi di sierotipo 6E sono stati isolati in tutte le fasce d'età, causando un'ampia varietà di malattie, tranne la meningite. La maggior parte degli isolati di sierotipo 6E erano multiresistenti e la diminuzione di tutte le infezioni da sierotipo 6E dopo l'introduzione del PCV7 nel nostro Paese supporta l'ipotesi che il sierotipo 6B, incluso nelle formulazioni di PCV, conferisca una protezione crociata contro questo sierotipo di vecchia data ma recentemente descritto.	-	Tra i campioni isolati del sierogruppo 6, quelli del sierotipo 6E hanno mostrato i tassi di resistenza più elevati. La più alta percentuale di resistenza, con differenze significative, è stata ottenuta tra il sierotipo 6E e i sierotipi 6A e 6C nei confronti dei beta-lattamici: penicillina, amoxicillina e cefotaxime; macrolidi e lincosamidi; sulfametoxazolo trimetoprim (SXT); tetraciclina e cloramfenicolo (Tab. II). Non sono state riscontrate differenze di resistenza tra gli isolati del sierotipo 6E e 6B, tranne che per il SXT e il cloramfenicolo, contro i quali gli isolati del 6E hanno mostrato anche il tasso di resistenza più elevato (p<0,003). La resistenza ai fluorochinoloni e alla rifampicina era poco frequente e simile tra gli isolati dei quattro sierotipi del sierogruppo 6. Complessivamente, l'86,7% (39/45) degli isolati del sierotipo 6E era multiresistente (non sensibile a tre o più classi antimicrobiche).	Il sierotipo 6E, composto da 10 isolati invasivi e 35 non invasivi, ha causato principalmente infezioni respiratorie (10 casi di polmonite, 10 esacerbazioni di BPCO e 6 infezioni delle vie respiratorie inferiori). Dei pazienti con infezioni invasive da sierotipo 6E, tre erano affetti da cancro (stomaco, leucemia e linfoma); due pazienti erano affetti da bronchite cronica (uno di loro anche da cirrosi non alcolica e diabete); due erano pazienti con coinfezione da HIV, uno era affetto da demenza senile e lieve insufficienza respiratoria e sclerosi miocardica; negli altri due pazienti non sono state registrate malattie di base. Il sierotipo 6E ha causato meno infezioni invasive rispetto ai sierotipi 6A, 6B o 6C (p<0,01) ma ha avuto una prevalenza simile agli altri tre sierotipi nelle infezioni non invasive. Come causa di infezioni globali, invasive e non invasive, gli isolati dei sierotipi 6B (p<0,015) e 6E (p<0,001) sono diminuiti nel periodo post-PCV7, mentre i sierotipi 6A (p=0,03) e 6C (p<0,001) sono aumentati.	-	Due pazienti con infezione invasiva da sierotipo 6E sono morti (20%): un uomo di 95 anni con batteriemia primaria e un uomo di 86 anni con BPCO e polmonite pneumococcica. La mortalità dovuta ai sierotipi 6A, 6B e 6C che causano malattia invasiva è stata di 4/33 (12,1%), 4/59 (6,8%) e 4/25 (16,0%), con tre decessi (due di sierotipo 6C e uno di 6A) dovuti a meningite.											
Meroc E., 2021	European data sources for computing <i>burden</i> of (potential) vaccine-preventable diseases in ageing adults.	Review	Europa	2012-2019	Adulti, popolazione generale.	Valutare il carico di malattia di patologie potenzialmente prevenibili con vaccino.	I dati sulla morbilità e sulla mortalità erano generalmente disponibili per tutte le malattie, mentre mancavano per lo più stime riassuntive del <i>burden</i> . I dati disponibili non sono sempre stati stratificati per età e gruppo di rischio, il che è particolarmente importante quando si calcola il <i>burden</i> per gli adulti che invecchiano.	-	-	-	-	-											

Mussini C., 2013	Incidence, timing, and determinants of bacterial pneumonia among HIV-infected patients: Data from the ICONA foundation cohort.	Studio osservazionale di coorte prospettico.	Italia	1996-2011	Adulti, pazienti HIV+	Lo scopo dello studio è stato quello di valutare l'incidenza e i determinanti della polmonite batterica (BP) dopo l'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (cART) nella coorte italiana di pazienti antiretrovirali-naïve (ICONA, <i>Italian Cohort of Antiretroviral-Naive Patients</i>).	La polmonite batterica è un evento clinico poco frequente nell'era della cART ed è associato a fattori di rischio tradizional, al fallimento viroimmunologico della cART e a bassi valori di Hb.	-	-	Per polmonite batterica (tutte le eziologie), il patogeno più frequente è sempre <i>S. pneumoniae</i> . Durante 27.569 anni-persona, 137 pazienti hanno sviluppato 156 BP, per un'incidenza grezza di 5,66 (intervallo di confidenza (CI) al 95%: da 4,81 a 6,62) per 1000 anni-persona. Le probabilità di comparsa della prima BP a 3, 5, 10 e 14 anni dall'inizio della cART erano 2,0%±0,22%, 2,9%±0,28%, 4,3%±0,42% e 5,7%±0,75%, rispettivamente. La comparsa di una prima BP è stata associata a bassi CD4+ al nadir (hazard ratio (HR) (per 100 cellule/mL in più)=0,86, 95% CI: da 0,79 a 0,94), bassi CD4+ attuali (HR (per 100 cellule/mL in più)=0,88, 95% CI: da 0,84 a 0,92), alti CD8+ (HR (per 100 cellule/mL in più)=1,02, 95% CI: da 1,01 a 1,03), bassa emoglobina (HR (per 100 cellule/mL in più)). 031, bassa emoglobina (HR (per g/dL più alto)=0,74, 95% CI: da 0,71 a 0,78) e esito virologico sfavorevole (HR (HIV-RNA.50 vs.50 copie/mL)=1,29, 95% CI: da 1,04 a 1,60) oltre a età più avanzata, sesso maschile, nazionalità non italiana, fumo e tempo più lungo all'inizio della cART.	-	-
Oordt-Speets A.M., 2018	Global etiology of bacterial meningitis: A systematic review and meta-analysis.	Review sistematica, meta-analisi.	I dati sono stati stratificati per sei regioni geografiche in conformità con la classificazione regionale degli Stati membri dell'OMS (regione africana, regione delle Americhe, regione del Sud-Est asiatico, regione europea, regione del Mediterraneo orientale (incluso Israele) e regione occidentale del Pacifico).	2012-2017	Tutte le età, popolazione generale.	Lo scopo della revisione è valutare l'eziologia della meningite batterica in diverse fasce d'età nelle diverse aree geografiche.	È stata osservata una differenza nella frequenza dei casi di meningite batterica causati da diversi agenti eziologici tra gruppi di età e tra regioni geografiche.	-	-	-	-	-

MATERIALE SUPPLEMENTARE												IL VACCINO CONIUGATO ANTIPNEUMOCOCCICO 21-VALENTE PER LA PREVENZIONE DELLE INFEZIONI DA <i>STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE</i> IN ETÀ ADULTA: UNA VALUTAZIONE DI HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT											
Orsi A., 2016	Pneumococcus and the Elderly in Italy: A Summary of Available Evidence Regarding Carriage, Clinical Burden of Lower Respiratory Tract Infections and On-Field Effectiveness of PCV13 Vaccination.	Review	Prospettiva globale (alcuni focus su Italia).	Studi fino al 2016	Adulti, popolazione generale.	Evidenze su: efficacia della Vaccinazione PCV13 su adulti e anziani, stima dei portatori (colonizzazione nasofaringea) negli adulti/anziani, <i>burden</i> clinico di CAP e LRTI nell'adulto.	L'uso estensivo dei vaccini coniugati contro lo pneumococco ha portato a una diminuzione delle malattie invasive causate dai sierotipi vaccinali negli adulti, grazie all'effetto di immunità di gregge. Il vaccino coniugato 13-valente (PCV13) ha dimostrato efficacia nella prevenzione della CAP negli adulti, portando a nuove raccomandazioni per la vaccinazione anti-pneumococcica. Dati Italiani (Liguria, Lombardia) su portatori nasofaringei negli adulti (283 adulti arruolati, la prevalenza aggiustata del <i>carriage</i> dei partecipanti con almeno un campione positivo è stata del 18,7%; 417 soggetti ≥65 41 (prevalenza=9,8%) sono risultati portatori di pneumococco). Lo <i>S. pneumoniae</i> è la principale causa di polmonite acquisita in comunità (CAP) e infezioni del tratto respiratorio inferiore (LRTI), con un alto onere di morbidità e mortalità, specialmente tra gli anziani e i soggetti ad alto rischio.	-	-	-	-	-											
Passaris I., 2024	Non-invasive <i>Streptococcus pneumoniae</i> infections are associated with different serotypes than invasive infections, Belgium, 2020 to 2023.	Studio osservazionale caso-controllo.	Belgio	2020-2023	Tutte le età, popolazione generale.	Indagare prospettivamente la distribuzione dei sierotipi e la resistenza antimicrobica (AMR) dei ceppi di <i>S. pneumoniae</i> provenienti da pazienti con malattia pneumococcica non invasiva (NIPD) e confrontare i dati con quelli sui ceppi di malattia pneumococcica invasiva (IPD) e con il dataset 2007-2008 relativo alla NIPD.	I ceppi di NIPD sono risultati fortemente associati a sierotipi non inclusi nei vaccini e a livelli elevati di resistenza antimicrobica. Ciò sottolinea l'importanza di continuare la sorveglianza della NIPD per una formulazione informata delle politiche sui programmi di vaccinazione.	Il sierotipo 3 è stato significativamente più associato a pazienti senza comorbidità o con sistema immunitario compromesso (n=95; 18,8%) rispetto a quelli con tali condizioni (n=44; 11,0%; p<0,01). I sierotipi 6C, 15A, 23A, 31 e 35B, non inclusi in alcun vaccino, sono stati riscontrati più frequentemente in pazienti di età ≥50 anni (n=136; 22,6%) rispetto ai gruppi di età più giovani (n=49; 11,6%; p<0,0001).	Dei 539 ceppi di NIPD, 211 (39,1%) mostrano resistenza non <i>wild-type</i> alla penicillina (concentrazione minima inibente (MIC)>0,06 mg/L). La resistenza completa alla penicillina (10%; MIC>2 mg/L) è stata osservata più frequentemente nei ceppi dei sierotipi 11A (21/53) e 19F (5/26). Allo stesso modo, la resistenza non <i>wild-type</i> al cefotaxime (17%; MIC>0,5 mg/L) è stata riscontrata soprattutto nei sierotipi 19F (11/26), 11A (22/53), 15A (6/20), 15B (2/10) e 35B (5/18), mentre la resistenza completa al cefotaxime è stata rara (0,6%; MIC>2 mg/L) e osservata in ceppi dei sierotipi 9N (1/18), 23B (1/48) e 35B (1/18). Rispetto a uno studio precedente sulle NIPD belghe del periodo 2007-2008, i livelli di resistenza antimicrobica alla penicillina e al cefotaxime sono aumentati significativamente, mentre la resistenza alla levofloxacina, eritromicina e tetraciclina è rimasta sostanzialmente invariata. I ceppi provenienti da pazienti con NIPD sono risultati più resistenti alla penicillina, cefotaxime, eritromicina e tetraciclina rispetto a quelli provenienti da pazienti con IPD, campionati nel periodo 2021-2022.	Diagnosi cliniche associate: infezione del tratto respiratorio inferiore (75,4%), otite media (18,8%) e sinusiti (5,8%).	-	-											

MATERIALE SUPPLEMENTARE												IL VACCINO CONIUGATO ANTIPNEUMOCOCCICO 21-VALENTE PER LA PREVENZIONE DELLE INFEZIONI DA <i>STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE</i> IN ETÀ ADULTA: UNA VALUTAZIONE DI HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT											
Pérez-Rubio A., 2024	Impact of twelve immunization-preventable infectious diseases on population health using disability-adjusted life years (DALYs) in Spain.	Studio osservazionale caso-controllo.	Spagna	2016-2019	Tutte le età, popolazione generale.	Stimare l'impatto di alcune malattie infettive prevenibili tramite vaccinazione in Spagna, utilizzando la metodologia <i>Burden of Communicable Diseases in Europe</i> (BCoDE), con un focus sul programma nazionale di vaccinazione e su potenziali nuove inclusioni.	I risultati evidenziano un alto carico persistente di infezioni respiratorie prevenibili tramite vaccinazione in Spagna. Le malattie infettive selezionate hanno registrato un'incidenza e una mortalità rispettivamente di 8.550,49 e 10,43 casi ogni 100.000 abitanti/anno in Spagna. L'influenza ha mostrato il carico maggiore, con 110,00 DALYs ogni 100.000 abitanti/anno, seguita dalla malattia pneumococcica invasiva e dal RSV, con 25,20 e 10,57 DALYs ogni 100.000 abitanti/anno, rispettivamente. La stratificazione per età ha confermato gli stessi andamenti negli over 60.	-	-	-	Incidenza IPD 9,51 (9,22-9,80) per 100.000.	Mortalità IPD 1,03 (0,99-1,06) per 100.000.											
Shoar S., 2020	Etiology of community-acquired pneumonia in adults: A systematic review.	Review sistematica.	US, Canada, Europa	1945-2020	Adulti, popolazione generale.	Valutare l'eziologia della CAP	I risultati di questo studio giustificano le attuali linee guida per il trattamento empirico iniziale della CAP. <i>Pneumococco</i> e <i>Haemophilus</i> continuano a predominare.	-	-	-	-	-											
Sousa D., 2013	Community-acquired pneumonia in immunocompromised older patients: Incidence, causative organisms and outcome.	Studio osservazionale caso-controllo.	Spagna	2005-2007	Età ≥65 anni, pazienti ricoverati con CAP, 36% immunocompromessi.	Determinare l'incidenza, le cause e l'outcome della CAP, in pazienti anziani immunocompromessi.	Un numero considerevole di pazienti anziani ricoverati per CAP è immunocompromesso. Sebbene relativamente rara, la CAP dovuta a bacilli Gram-negativi, incluso <i>P. aeruginosa</i> , è più frequente in questi pazienti. La CAP che si verifica nei pazienti immunocompromessi provoca morbilità e mortalità significative.	-	-	-	-	-											
Tin Tin Htar M., 2015	Pneumococcal serotype evolution in Western Europe.	Studio osservazionale di coorte retrospettivo.	Europa occidentale	2010-2015	Tutte le età, popolazione generale	Evoluzione dei sierotipi vaccinali e non vaccinali che causano la malattia pneumococcica invasiva (MIP) in seguito all'introduzione dei PCV in Europa occidentale.	Nei Paesi con un'elevata diffusione del vaccino, 5-7 anni dopo l'introduzione del PCV7 la MIP causata dai sierotipi del vaccino è quasi scomparsa nei bambini. Sono emersi sierotipi non inclusi nel PCV7, in particolare i sierotipi 19A, 7 F, 3 e 1. Nei Paesi che utilizzano il PCV13 è stato osservato un calo significativo e rapido dei sierotipi 19A, 7 F, 1 e 6A sia nei gruppi di età vaccinabili che in quelli più anziani, mentre il sierotipo 19A e 3 è aumentato nei Paesi che utilizzano il PCV10. Il sierotipo 3 è diventato uno dei sierotipi più diffusi negli adulti, con una certa riduzione solo nel Regno Unito e in Francia. La diversità dei sierotipi è aumentata e varia in base alla fascia d'età, al tipo di vaccino in uso e al tempo trascorso dall'introduzione dei PCV ad alta prevalenza. I sierotipi attualmente più frequenti sono il 24 F, il 22 F, l'8 e il 15A nei Paesi che utilizzano il PCV13 e i sierotipi 19A e 3 nei Paesi che utilizzano il PCV10.	Prevalenza dei vari sierotipi in base al tipo di vaccino introdotto nel paese.	-	-	-	-											
Tsoumani E., 2023	Clinical, economic, and humanistic <i>burden</i> of community acquired pneumonia in Europe: a systematic literature review.	Review sistematica.	Europa	2011-2021, 2019-2021	Adulti, popolazione generale.	Ricavare informazioni relative al peso epidemiologico, clinico, economico e umanistico della CAP.	L'incidenza della CAP in Europa è variabile, con il peso più elevato tra i soggetti in età avanzata e con comorbidità croniche. L'eziologia è principalmente un'infezione batterica, di cui <i>S. pneumoniae</i> è il più frequentemente implicato. I costi medici diretti sono principalmente attribuibili alla degenza ospedaliera, esacerbata tra le popolazioni ad alto rischio. Tassi di mortalità più elevati sono associati all'aumento dell'età, alla necessità di ricovero ospedaliero e all'antibiotico-resistenza.	-	-	-	-	-											

MATERIALE SUPPLEMENTARE												IL VACCINO CONIUGATO ANTIPNEUMOCOCCICO 21-VALENTE PER LA PREVENZIONE DELLE INFEZIONI DA <i>STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE</i> IN ETÀ ADULTA: UNA VALUTAZIONE DI <i>HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT</i>											
van Ettekoven C.N., 2024	Global Case Fatality of Bacterial Meningitis During an 80-Year Period: A Systematic Review and Meta-Analysis.	Review sistematica, meta-analisi.	Globale	1935-2019	Tutte le età, popolazione generale	Descrivere la distribuzione globale dei patogeni e i tassi di mortalità per la meningite batterica acquisita in comunità.	La meta-analisi riporta tassi di mortalità in declino per la meningite batterica acquisita in comunità nel corso dell'ultimo secolo, nonostante un carico di malattia che rimane elevato. I principali agenti eziologici causanti meningite sono: <i>N. meningitidis</i> (25%), <i>S. pneumoniae</i> (25%), <i>H. influenzae</i> (22%), <i>S. agalactiae</i> (4%), <i>E. coli</i> (2%).	-	-	-	-	Case-fatality rate da meta-analisi per paesi ad alto reddito e adulti al 37,8% (29,5-46,8).											
Walden A.P., 2014	Patients with community acquired pneumonia admitted to European intensive care units: An epidemiological survey of the GenOSept cohort.	Studio osservazionale di coorte prospettico.	Europa (17 paesi, 102 centri)	2005-2009	Età>18 anni, ricoverati in unità ad alta dipendenza (HDU) o terapia intensiva con CAP (sepsi grave, shock settico).	Definire le caratteristiche cliniche, l'eziologia microbiologica, gli esiti e i fattori di rischio indipendenti per la mortalità in un'ampia coorte contemporanea di pazienti con CAP grave ricoverati in unità di terapia intensiva in Europa.	Lo studio ha rilevato un tasso di mortalità del 27% a sei mesi per i pazienti con CAP grave ricoverati nelle unità di terapia intensiva europee. Lo <i>S. pneumoniae</i> è stato l'organismo più frequentemente isolato, rappresentando il 28% dei casi. I fattori di rischio indipendenti per un esito peggiore includevano il supporto ventilatorio, gli infiltrati polmonari bilaterali e i livelli più bassi di ematocrito, volume delle urine e pH al momento del ricovero. In molti casi, l'organismo infettante non è stato identificato, evidenziando una lacuna nella diagnosi microbiologica.	-	-	-	-	Tasso di mortalità del 17% dopo 28 giorni e del 27% a sei mesi per i pazienti con CAP grave ricoverati nelle unità di terapia intensiva europee.											
Welte T., 2012	Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe.	Review	Europa	1990-2007	Adulti, popolazione generale.	Analizzare il peso clinico ed economico, l'eziologia e le resistenze della CAP negli adulti europei.	Il peso clinico ed economico della CAP in Europa è elevato. La CAP ha notevoli effetti a lungo termine sulla qualità della vita e la prognosi a lungo termine è peggiore nei pazienti con polmonite pneumococcica.	-	L'antibiotico-resistenza è stata osservata in tutti i patogeni associati alla CAP. Si è verificato un aumento dei ceppi resistenti agli antibiotici, ma non c'è correlazione con la mortalità.	-	La CAP era associata ad alti tassi di ospedalizzazione e alla durata della degenza ospedaliera.	La mortalità varia da<1% al 48%, associata all'età avanzata, alle condizioni di comorbidità e alla gravità della CAP.											
Yahiaoui R.Y., 2018	Distribution of serotypes and patterns of antimicrobial resistance among commensal <i>Streptococcus pneumoniae</i> in nine European countries.	Studio osservazionale trasversale.	9 paesi europei	2010-2011	Tutte le età, popolazione generale.	Rappresentare la distribuzione dei sierotipi e della resistenza antimicrobica nei ceppi commensali di <i>S. pneumoniae</i> in portatori sani di età>4 anni in 9 paesi europei.	Il sierotipo 11A è il più comune nei portatori seguito dai sierotipi 23A e 19A. I sierotipi con la più alta resistenza alla penicillina sono il 14 e il 19A. Il sierotipo 15A ha mostrato la percentuale più alta di antibiotico-resistenza.	Tra i sierotipi maggiori: 11A, 23A, 19A, 14, 15A.	Evidenze su AMR per penicillina, ceftazidima.	-	-	-											

Capitolo 4

Input epidemiologici del modello economico

SCENARIO BASE – DATI ITALIANI

Tabella S1. Casi di MIP per età in Italia in base ai dati si sorveglianza MaBI (2008-2019).

Anno	Età (anni)							
	<1	1-4	5-9	10-14	15-24	25-64	≥65	Totale
2008	35	63	24	12	8	222	327	691
2009	34	51	18	8	10	276	339	738
2010	29	56	17	11	8	312	412	848
2011	24	59	21	1	12	236	396	750
2012	25	36	21	7	8	253	465	815
2013	16	40	34	10	11	348	518	977
2014	17	32	24	8	9	343	521	955
2015	26	37	20	12	21	422	721	1.259
2016	24	46	24	16	19	506	896	1.531
2017	27	45	13	14	25	600	997	1.721
2018	23	44	17	9	17	527	910	1.547
2019	28	34	13	9	25	562	1.009	1.680
Ref.	[24]							

Tabella S2. Stime del fattore di sotto-segnalazione delle MIP per l’Italia, arrotondato a due decimali.

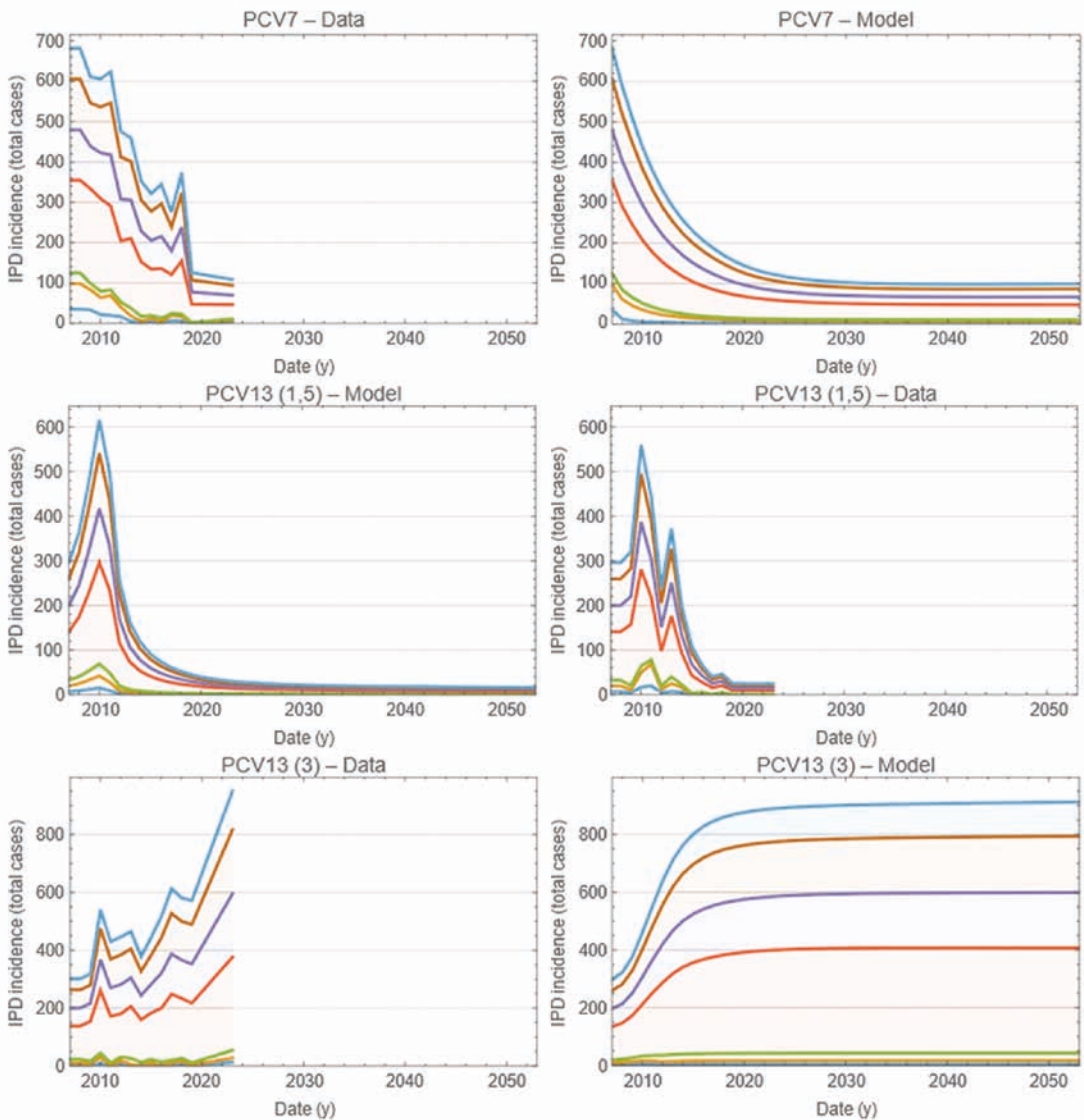
Anno	Età (anni)			
	<5	5-9 ^A	10-64 ^B	≥65
2008	2,95	3,05	4,89	4,89
2009	2,95	3,05	4,96	4,96
2010	2,95	3,05	4,89	4,89
2011	4,00	3,67	4,96	4,96
2012	2,58	3,04	4,39	4,39
2013	3,86	3,33	3,78	3,78
2014	3,38	3,28	3,41	3,41
2015	2,44	2,70	2,94	2,94
2016	2,57	2,36	2,50	2,50
2017	2,35	2,35	2,45	2,45
2018	2,61	2,53	2,67	2,67
2019	1,95	2,31	2,20	2,20
Ref.	Stimato confrontando la Tabella S1 con i dati MIP in Europa [25]			

^A Si assume che sia pari alla media dei soggetti di età<5 e ≥65 anni. ^B Si suppone pari a ≥65 anni.

Tabella S3. Casi stimati di MIP in Italia (2008-2019) dopo la correzione per la sotto-notifica arrotondato all’intero più vicino.

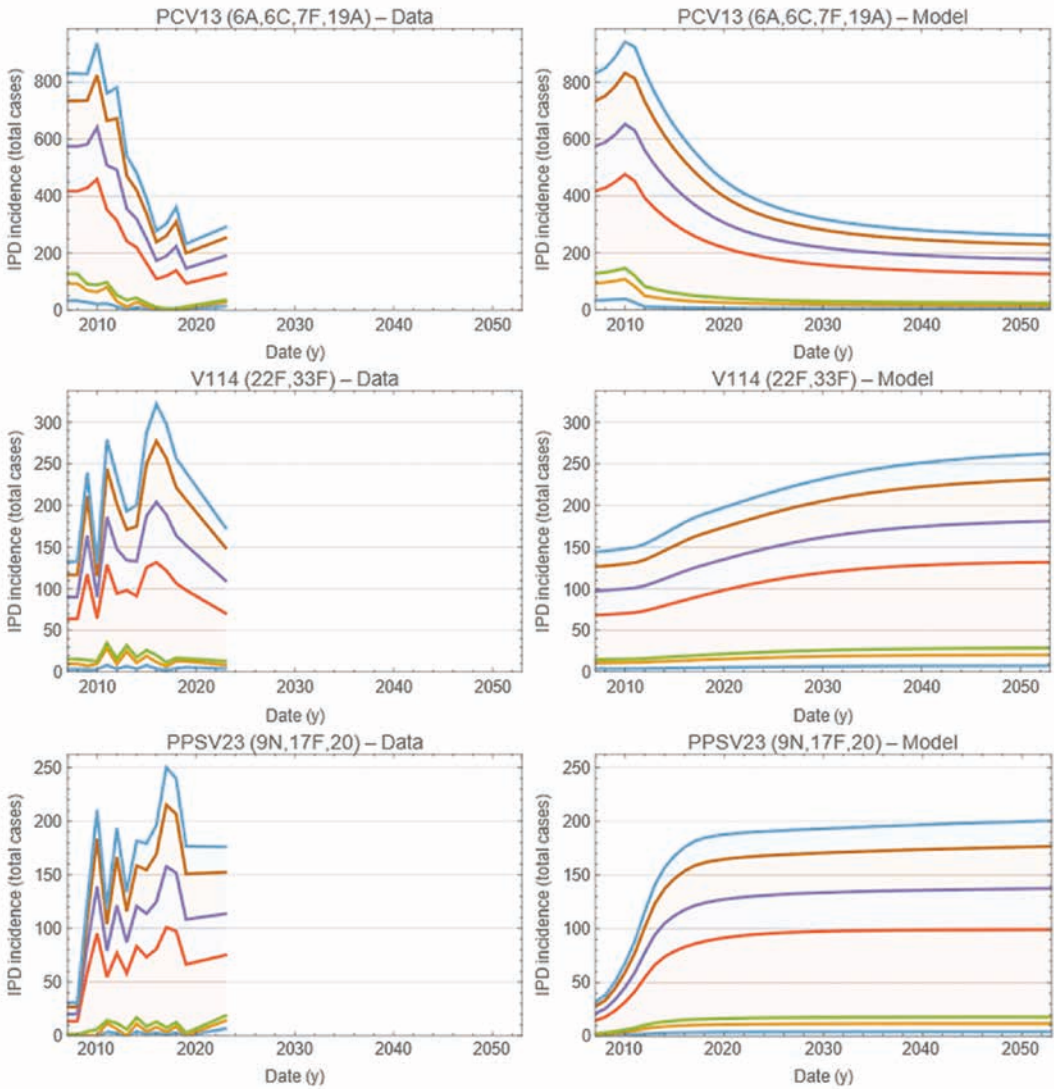
Anno	Età (anni)								
	<1	1-4	5-9	10-14	15-24	25-64	65-74	75-84	>84
2008	103	186	73	59	39	1.086	610	616	374
2009	100	151	55	40	50	1.369	641	648	393
2010	86	165	52	54	39	1.527	769	776	471
2011	96	236	77	5	60	1.171	749	757	459
2012	65	93	64	31	35	1.110	778	786	477
2013	62	155	113	38	42	1.316	747	755	458
2014	57	108	79	27	31	1.168	677	684	415
2015	64	90	54	35	62	1.242	809	817	496
2016	62	118	57	40	47	1.263	853	862	522
2017	63	106	31	34	61	1.472	932	942	571
2018	60	115	43	24	45	1.409	927	937	568
2019	55	66	30	20	55	1.238	848	856	519
Ref.	Calcolato dalle Tabelle S1 e S2								

Figura S1. Incidenza di MIP in Italia nel periodo di calibrazione a seguito della correzione della sotto-notifica e della stratificazione per fascia d’età e STCs.



(continua)

Figura S1 (segue). Incidenza di MIP in Italia nel periodo di calibrazione a seguito della correzione della sotto-notifica e della stratificazione per fascia d'età e STCs.



(continua)

Figura S1 (segue). Incidenza di MIP in Italia nel periodo di calibrazione a seguito della correzione della sotto-notifica e della stratificazione per fascia d'età e STCs.

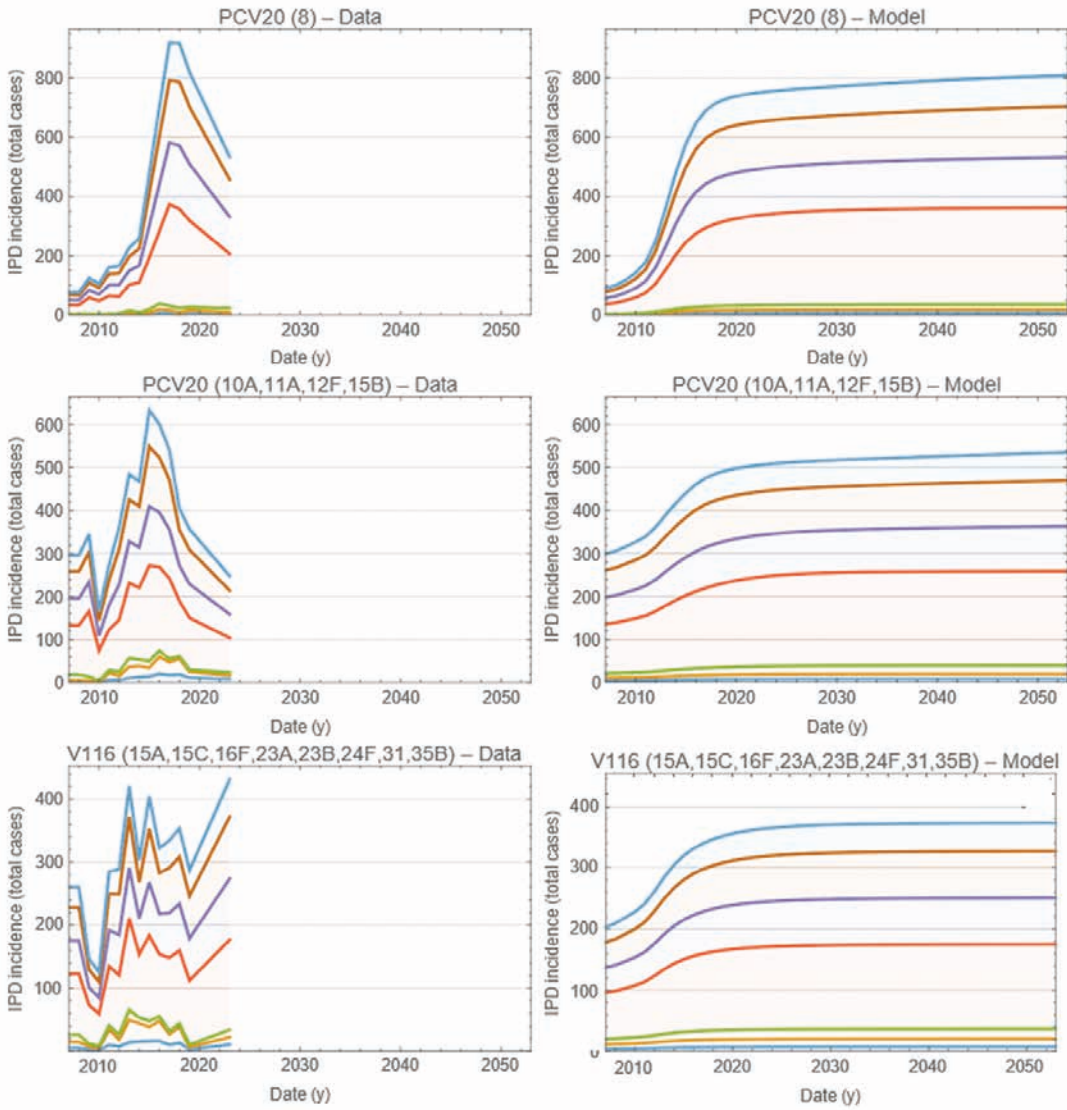


Tabella S4. Incidenza delle NBPP ($\rho_{NBPP} \times 10_5$) per fascia d'età e STC, *inpatient* e *outpatient*.

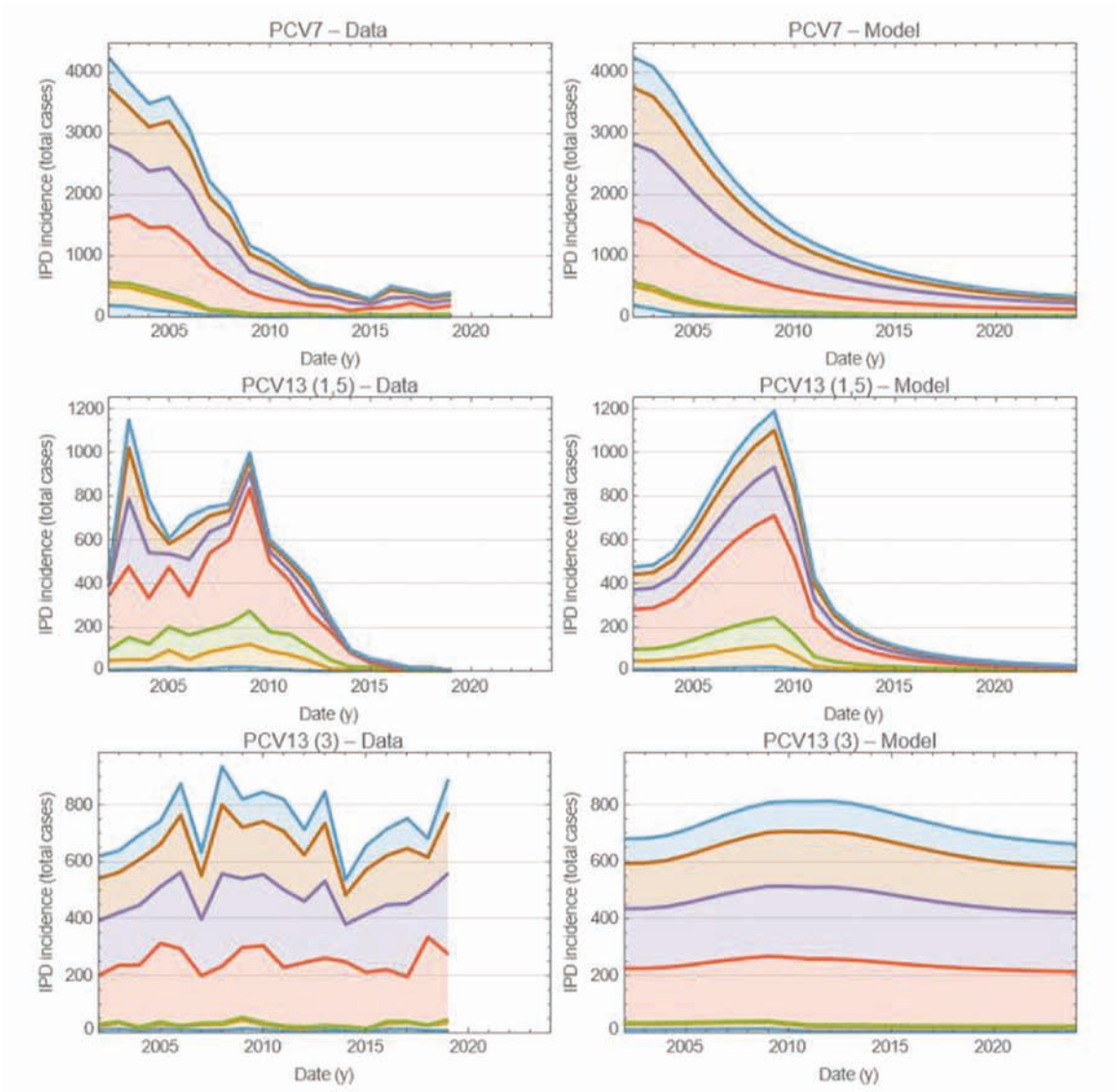
STCs	Età						
	<1	1-4	5-14	15-64	65-74	75-84	≥85
Inpatient NBPP							
1	31,67	30,75	12,71	11,04	8,82	22,78	42,28
2	29,06	29,34	12,83	9,02	4,78	12,04	20,46
3	7,76	7,27	14,66	20,35	34,89	90,2	184,68
4	133,66	129,90	58,82	52,95	41,99	108,43	198,23
5	99,41	108,85	86,61	64,33	69,15	179,12	361,73
6	2,92	2,40	2,00	1,31	1,87	4,80	9,97
7	12,18	8,81	10,34	7,83	13,17	33,89	73,91
8	109,69	85,41	38,99	31,34	39,53	101,04	200,65
9	49,93	43,05	15,93	16,22	22,14	56,75	113,97
10	28,55	26,48	27,29	37,62	60,14	154,91	320,88
Outpatient NBPP							
1	36,41	103,41	59,78	36,94	13,78	23,30	24,18
2	33,40	98,66	60,31	30,17	7,47	12,32	11,70
3	8,92	24,45	68,93	68,07	54,50	92,29	105,64
4	153,64	436,76	276,49	177,06	65,59	110,94	113,39
5	114,27	366,01	407,10	215,12	108,01	183,27	206,91
6	3,35	8,09	9,43	4,38	2,92	4,91	5,70
7	14,00	29,62	48,60	26,19	20,58	34,67	42,28
8	126,08	287,18	183,28	104,81	61,75	103,38	114,77
9	57,39	144,74	74,91	54,23	34,58	58,07	65,19
10	32,82	89,05	128,30	125,81	93,93	158,50	183,54

SCENARIO ALTERNATIVO - DATI FRANCESI

Tabella S5. Numero di casi di MIP nei soggetti di età ≥65 anni. I valori sono arrotondati alla prima cifra decimale

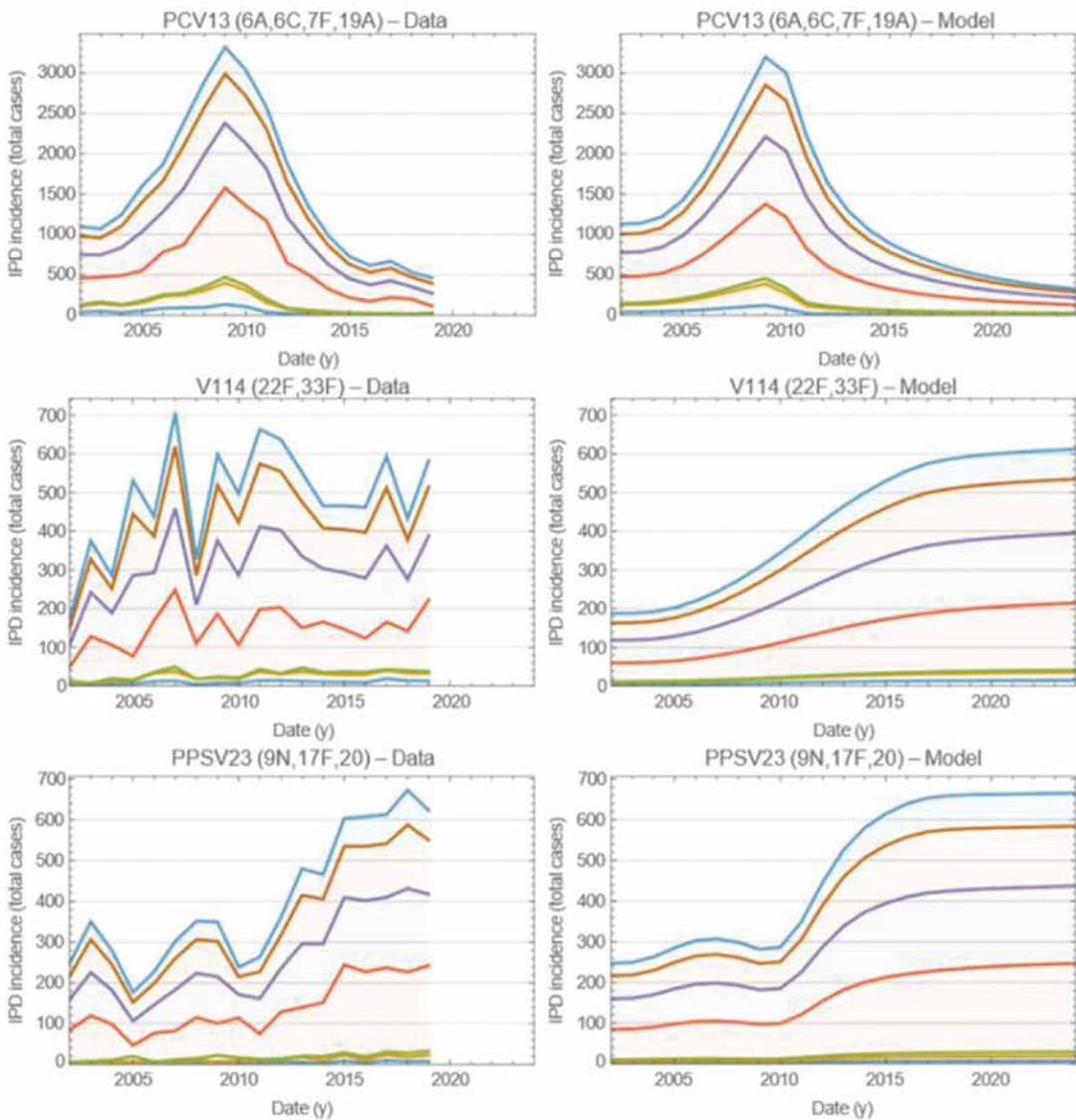
Anno	STC									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2007	3.362	72	925	1.284	338	304	72	538	1.243	753
2008	1.855	58	809	1.683	302	457	108	900	2.657	629
2009	1.914	59	835	1.736	312	471	111	972	2.741	649
2010	1.487	69	713	1.921	367	358	82	1.025	2.549	911
2011	1.172	83	642	2.234	446	272	58	1.017	2.536	1.230
2012	1.075	38	598	1.738	356	288	62	935	2.467	1.198
2013	920	0	519	1.221	258	278	60	921	2.228	1.084
2014	688	0	450	864	209	320	26	1.049	2.094	933
2015	634	0	496	731	213	440	0	1.302	2.488	1.019
2016	777	0	535	743	253	669	83	1.239	2.635	1.037
2017	912	0	559	726	289	909	177	1.182	2.701	1.015
2018	897	11	662	671	302	750	181	1.240	2.550	923
2019	983	23	840	690	348	674	205	1.285	2.683	934
Ref.	CNRP, EPIBAC, and Sant'e Publique France (SPF) [31]									

Figura S2. Incidenza di MIP da dati dalla sorveglianza francese nel periodo di calibrazione, per fascia d'età e STCs.



(continua)

Figura S2 (segue). Incidenza di MIP da dati dalla sorveglianza francese nel periodo di calibrazione, per fascia d'età e STCs.



(continua)

Figura S2 (segue). Incidenza di MIP da dati dalla sorveglianza francese nel periodo di calibrazione, per fascia d'età e STCs.

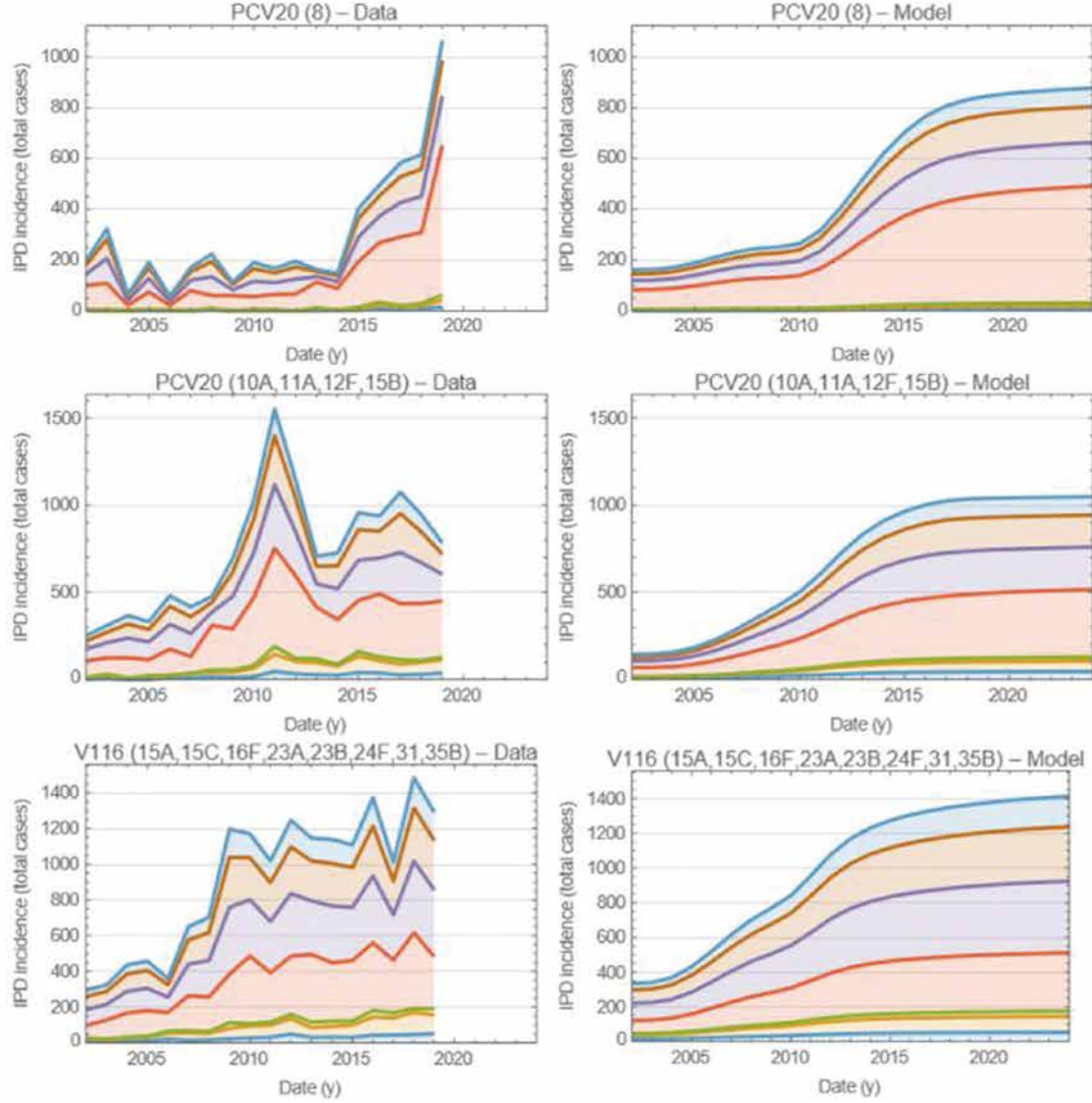


Tabella S6. Incidenza stimata di NBPP per 100.000 suddivisi nelle fasce d’età 65-74, 75-84 e 85+, *inpatient* e *outpatient*. Valori ($p^{NBPP} \times 10^5$) per STCs, valori arrotondati, dati francesi.

STCs	Fascia d'età			
	15-64	65-74	75-84	≥85
Inpatient NBPP				
1	20,97	51,75	52,77	52,35
2	0,46	1,25	1,25	1,24
3	33,77	111,8	113,63	112,38
4	19,56	46,29	47,63	47,32
5	10,23	22,15	22,65	22,34
6	3,45	9,00	9,01	8,93
7	1,33	3,44	3,46	3,43
8	8,45	20,65	20,91	20,72
9	22,61	60,43	61,53	61,24
10	31,86	94,47	96,11	95,48
Outpatient NBPP				
1	278,69	687,71	701,31	695,77
2	6,07	16,65	16,55	16,52
3	448,80	1485,84	1510,19	1493,60
4	259,93	615,22	633,05	628,86
5	135,94	294,34	301,01	296,92
6	45,88	119,61	119,78	118,71
7	17,69	45,71	46,	45,52
8	112,34	274,46	277,96	275,32
9	300,55	803,07	817,74	813,84
10	423,42	1255,56	1277,27	1268,99

Ref: CNRP, EPIBAC, and Santé Publique France (SPF) [31].

Figura S3. Tassi di copertura vaccinale (**calibrazione MIP Italia**) nelle fasce d’età considerate. Riga azzurra: *uptake* vaccinazione con PCV nella coorte di nascita (0), PCV+PPSV23 nei soggetti a rischio 1-64 anni e 65-74, 75-84, 85+. Linea Punti: *Output* del modello.

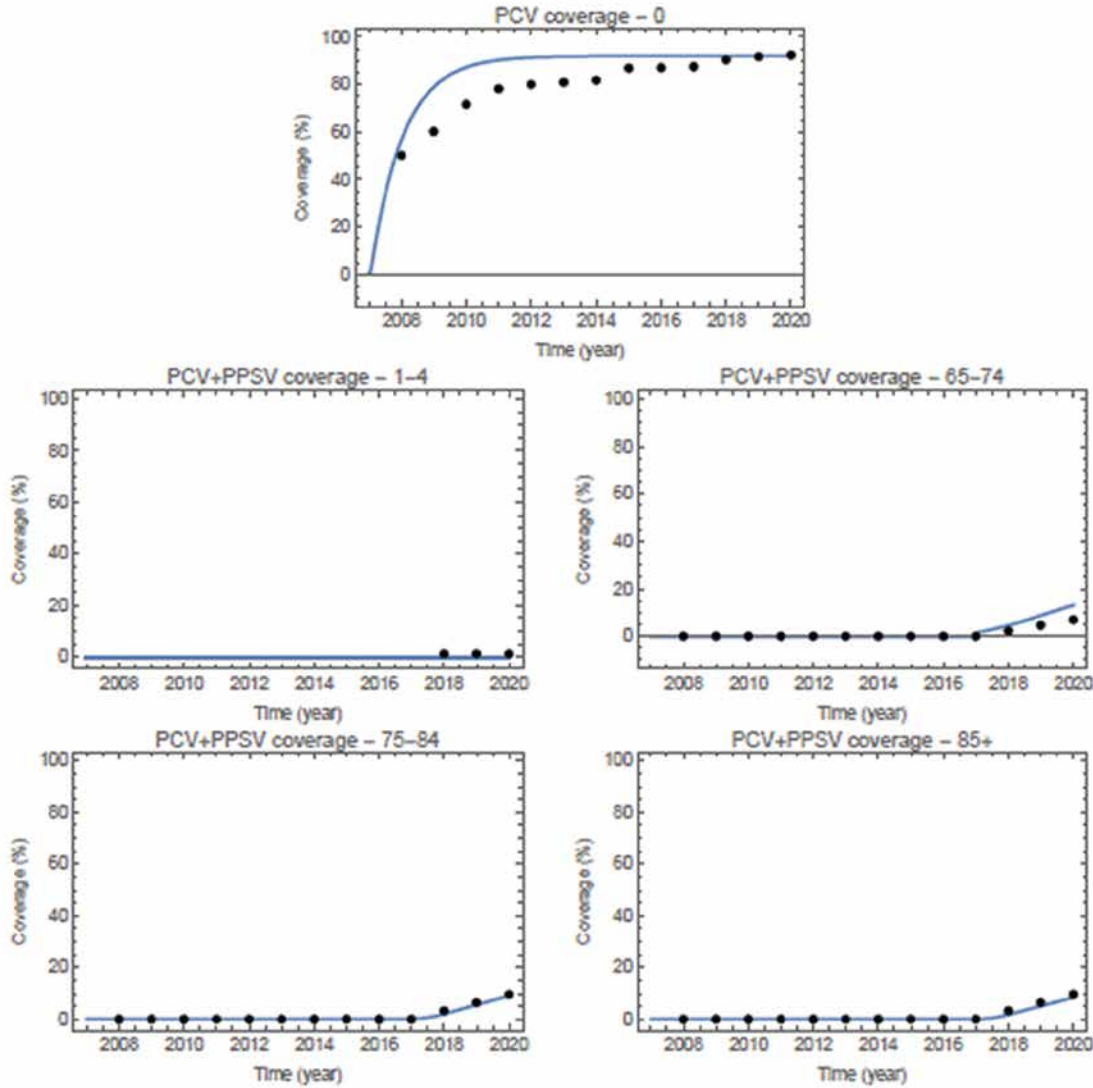


Figura S4. Carriage pneumococcico nello *steady state* (**calibrazione MIP per l'Italia**). (A sinistra) Carriage per età per<1-, 1-4-, 5-14-, 15-64-, 65-74-, 75-84-, ≥85 anni. (A destra) Carriage per classi di sierotipo (STC) 1-10. (Barre arancio) Prevalenza del carriage come riportato da Cleary et al. [32]. (Barre verdi) Carriage previsto dal modello calibrato allo stato stazionario.

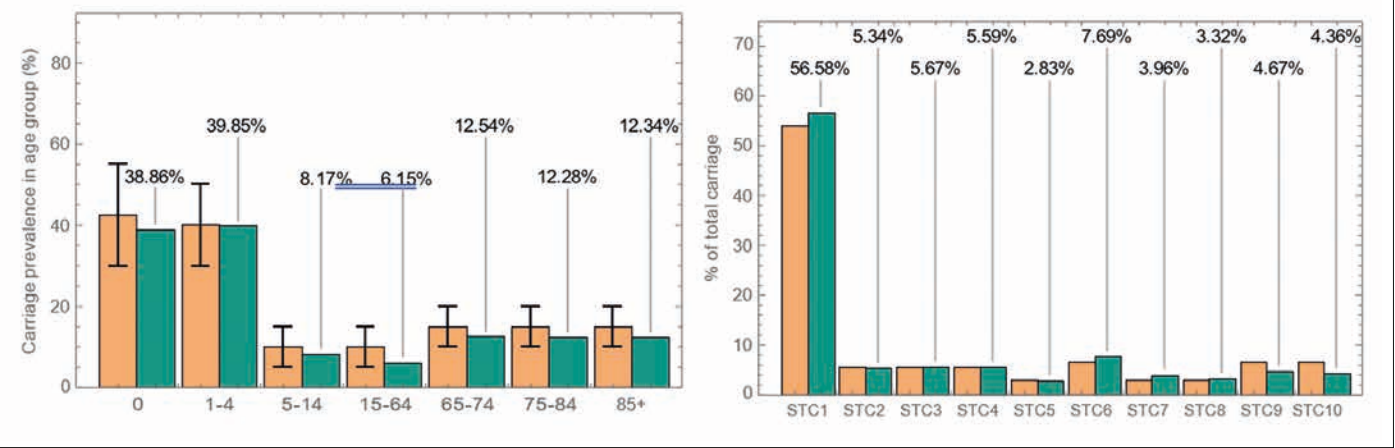


Tabella S7. Forza della trasmissione, dati ottenuti dalla calibrazione del modello (β_a) per età e STCs per l'Italia.

STC	Età (anni)						
	<1	1-4	5-14	15-64	65-74	75-85	≥85
1	0,0033	0,0037	0,0034	0,0019	0,0065	0,0084	0,0085
2	0,0131	0,0144	0,0085	0,0069	0,0239	0,0317	0,0317
3	0,0073	0,0073	0,0035	0,0013	0,0038	0,0049	0,0049
4	0,0033	0,0036	0,0035	0,0021	0,0073	0,0095	0,0095
5	0,0023	0,0020	0,0011	0,0009	0,0040	0,0051	0,0051
6	0,0063	0,0066	0,0034	0,0028	0,0108	0,0140	0,0141
7	0,0047	0,0047	0,0027	0,0021	0,0080	0,0103	0,0103
8	0,0045	0,0047	0,0030	0,0023	0,0084	0,0109	0,0109
9	0,0048	0,0049	0,0032	0,0023	0,0084	0,0108	0,0109
10	0,0051	0,005	0,0027	0,0014	0,0048	0,0062	0,0063

Tabella S8. Parametri di competizione fra STCs (θ_{ij}), STC i versus STC j per l'Italia.

STCs	Serotype class (j)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0	0,600	0,650	0,850	0,878	0,125	0,300	0,864	0,840	0,840
2	1	0	1	1	0,819	0,315	0,150	0,864	0,840	0,840
3	1	1	0	1	0,900	0,720	0,400	0,900	1	1
4	1	1	1	0	0,819	0,315	0,150	0,864	0,840	0,840
5-10	$1 - \delta_{ij}$									

Tabella S9. Parametri calibrati di invasività delle MIP ($\rho_{IPD\ a,i} \times 105$) per il complesso di sierotipi i e il gruppo di età a per l'Italia.

STCs	Età (anni)						
	<1	1-4	5-14	14-64	65-74	75-85	≥85
1	3,36	1,33	0,54	1,33	1,99	2,72	3,0
2	1,31	0,54	0,96	1,69	2,55	3,39	3,76
3	1,14	0,52	2,41	8,62	15,08	20,74	22,83
4	22,66	9,51	5,94	14,05	19,77	27,02	29,8
5	6,01	3,03	5,6	10,1	12,03	16,56	18,2
6	0,23	0,11	0,21	0,33	0,44	0,6	0,66
7	1,53	0,32	1,18	2,13	2,81	3,85	4,25
8	1,36	0,58	4,39	8,6	11,63	15,79	17,43
9	1,98	0,87	2,07	5,15	7,98	10,73	11,84
10	5,38	2,48	2,14	7,18	11,83	15,98	17,61

Tabella S10. Parametri di Vaccine effectiveness contro l’acquisizione del carriage ($\epsilon_{\alpha_{all}}$) per STC ed età, per l'Italia.

STCs	PCV		PPSV23 ^A
	Popolazione Pediatrica (<15 anni di età)	Popolazione Adulta (≥15 anni di età)	Tutte le età
1	0,285	0,200	0
2	0,135	0,090	0
3	0,002	0,002	0
4	0,050	0,025	0

^A La VE di PPSV23 verso il carriage è assunta essere pari a zero. Le STCs rappresentative di PCV20 e PCV21 non entrano nella calibrazione del modello perciò non sono riportate

Figura S5. Tassi di copertura vaccinale (**calibrazione MIP Francia**) nelle fasce d’età considerate. Riga azzurra: uptake vaccinazione con PCV nella co-orte di nascita (0), PCV+PPSV23 nei soggetti a rischio 1-64 anni e 65-74, 75-84, 85+. Linea Punti: Output del modello.

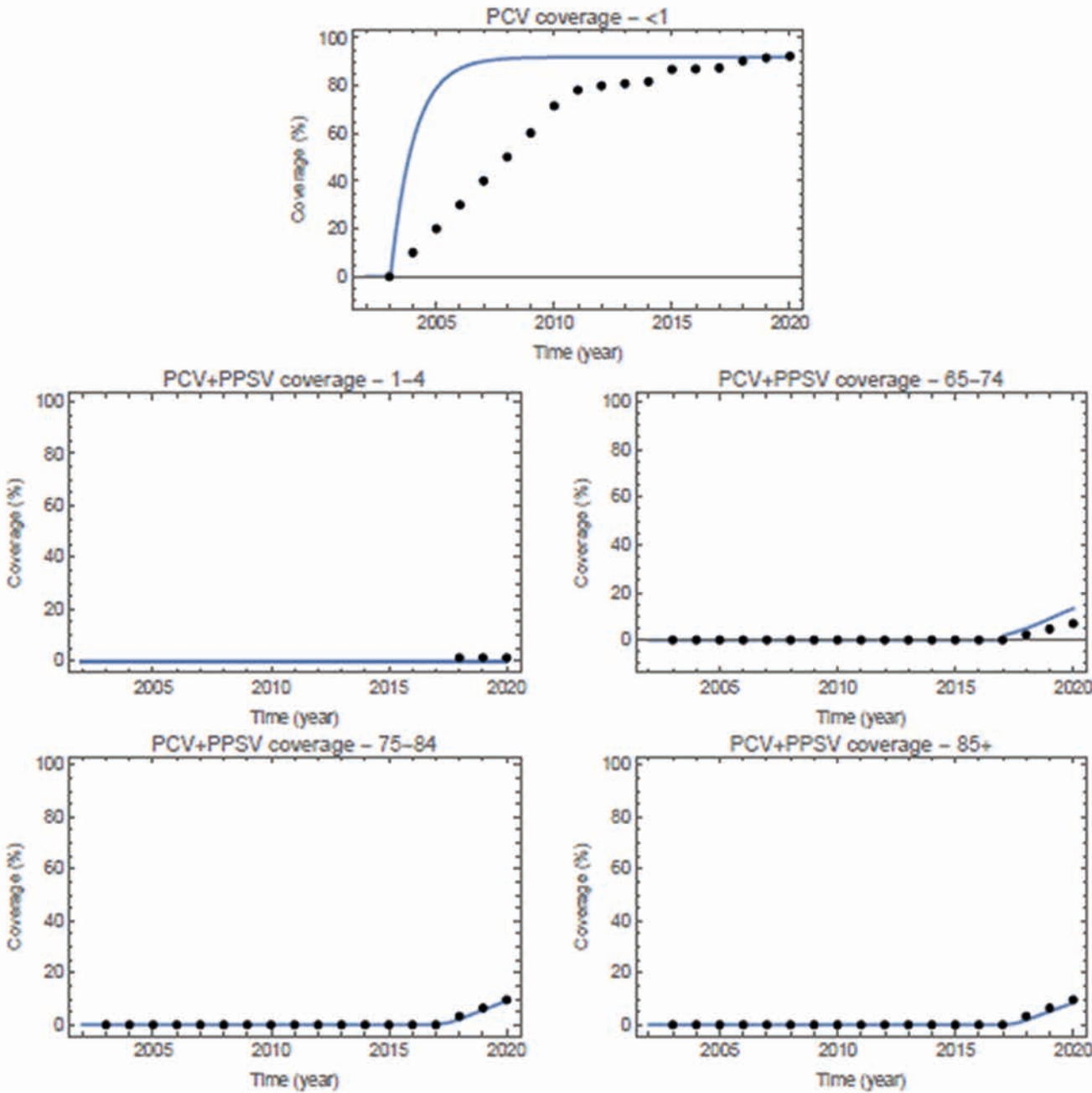


Figura S6. Carriage pneumococcico nello *steady state* (calibrazione MIP per la Francia). (A sinistra) Carriage per età per < 1-, 1-4-, 5-14-, 15-64-, 65-74-, 75-84-, ≥ 85 anni. (A destra) Carriage per classi di sierotipo (STC) 1-10. (Barre arancio) Prevalenza del carriage come riportato da Cleary et al [32]. (Barre verdi) Carriage previsto dal modello calibrato allo stato stazionario.

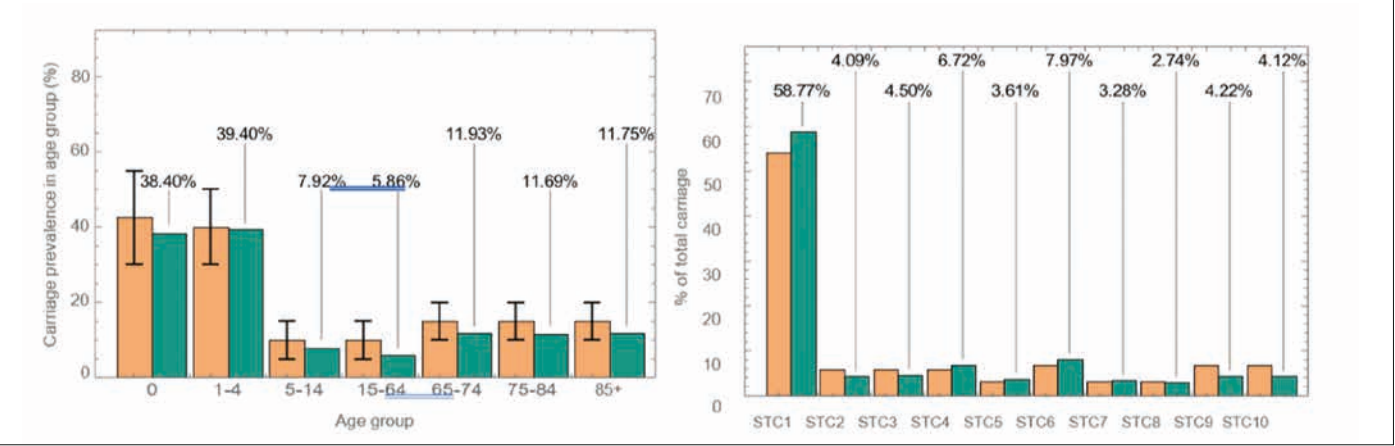


Tabella S11. Forza della trasmissione, dati ottenuti dalla calibrazione del modello ($\beta_{a,i}$) per età e STCs, dati francesi.

Serotype class (i)	Età (anni)						
	<1	1-4	5-14	15-64	65-74	75-85	≥85
1	0,0033	0,0037	0,0034	0,0019	0,0065	0,0084	0,0085
2	0,0126	0,0138	0,0082	0,0066	0,0229	0,0304	0,0304
3	0,0068	0,0068	0,0032	0,0013	0,0035	0,0045	0,0046
4	0,0035	0,0038	0,0037	0,0022	0,0078	0,0100	0,0101
5	0,0023	0,0021	0,0011	0,0010	0,0040	0,0052	0,0052
6	0,0056	0,0058	0,0030	0,0025	0,0096	0,0124	0,0125
7	0,0042	0,0042	0,0024	0,0019	0,0071	0,0092	0,0093
8	0,0047	0,0050	0,0032	0,0024	0,0088	0,0114	0,0115
9	0,0050	0,0052	0,0033	0,0024	0,0088	0,0113	0,0114
10	0,005	0,0049	0,0027	0,0014	0,0048	0,0062	0,0062

Tabella S12. Parametri di competizione fra STCs (θ_{ij}), STC i versus STC j , dati francesi.

Serotype class (i)	Serotype class (j)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0	0,760	0,940	0,576	0,745	0,657	0,660	0,641	0,624	0,858
2	1	0	1	1	1	0,389	0,500	0,792	0,780	0,780
3	1	1	0	1	1	0,405	0,600	0,792	0,900	0,900
4	1	1	1	0	1	0,389	0,500	0,792	0,780	0,780
5-10	$1 - \delta_{ij}$									

Tabella S13. Parametri calibrati di invasività delle MIP (pIPD $a,i \times 105$) per il complesso di sierotipi i e il gruppo di età a , dati francesi.

Serotype class (i)	Età (anni)						
	<1	1-4	5-14	15-64	65-74	75-85	≥85
1	17,99	6,74	1,33	6,04	19,48	20,01	19,91
2	1,35	2,01	5,2	4,04	5,47	5,45	5,45
3	3,77	1,51	1,02	19,67	73,36	75,53	74,99
4	30,17	15,47	3,79	13,11	30,31	31,25	31,07
5	6,35	2,49	1,21	8,15	21,46	22,22	22,03
6	0,6	0,26	0,48	2,29	6,02	6,05	6,03
7	1,6	0,49	0,52	7,67	8,95	9,19	9,14
8	6,59	2,29	1,34	4,6	8,03	8,19	8,15
9	6,2	2,89	1,41	4,77	16,35	16,55	16,47
10	4,97	2,02	1,22	6,17	18,41	18,73	18,61

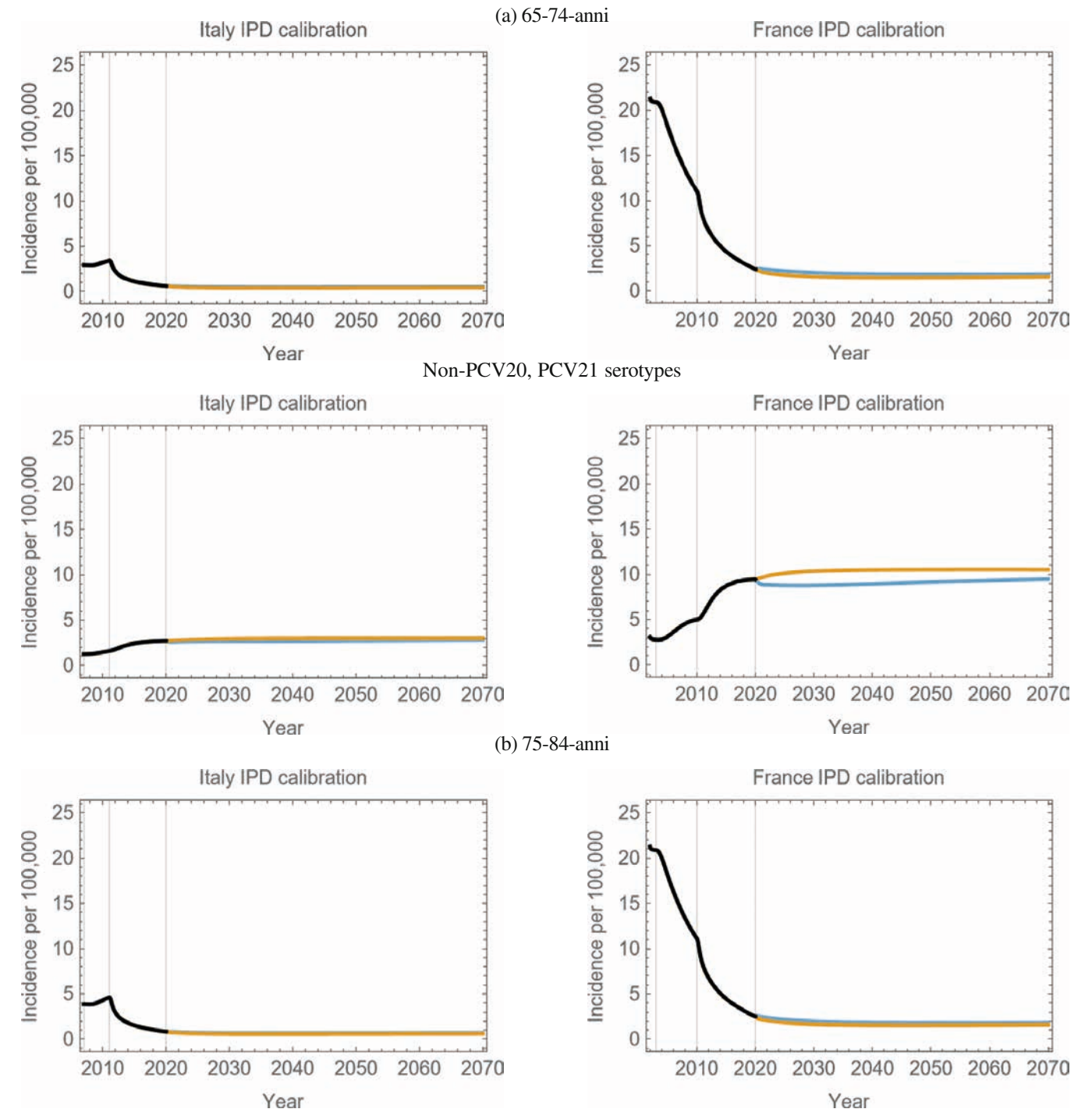
Tabella S14. Parametri di Vaccine effectiveness contro l’acquisizione del carriage ($\epsilon\alpha,a,i$) per STC e età, dati francesi.

Serotype class	PCV		PPSV23 _A
	Pediatrici (<15 anni di età)	Adulti (≥15 anni di età)	Tutte le età
1	0,318	0,230	0
2	0,097	0,058	0
3	0,003	0,002	0
4	0,154	0,818	0

^A La VE di PPSV23 verso il carriage è assunta essere pari a zero. Le STCs rappresentative di PCV20 e PCV21 non entrano nella calibrazione del modello perciò non sono riportate.

Figura S7. Incidenza delle MIP per età dei sierotipi contenuti in PCV20 (non PCV21) e dei sierotipi specifici di PCV21 nel periodo di calibrazione (pre-2020) e della proiezione (2020-2070), risultati dalla calibrazione italiana (sinistra) e francese (destra).

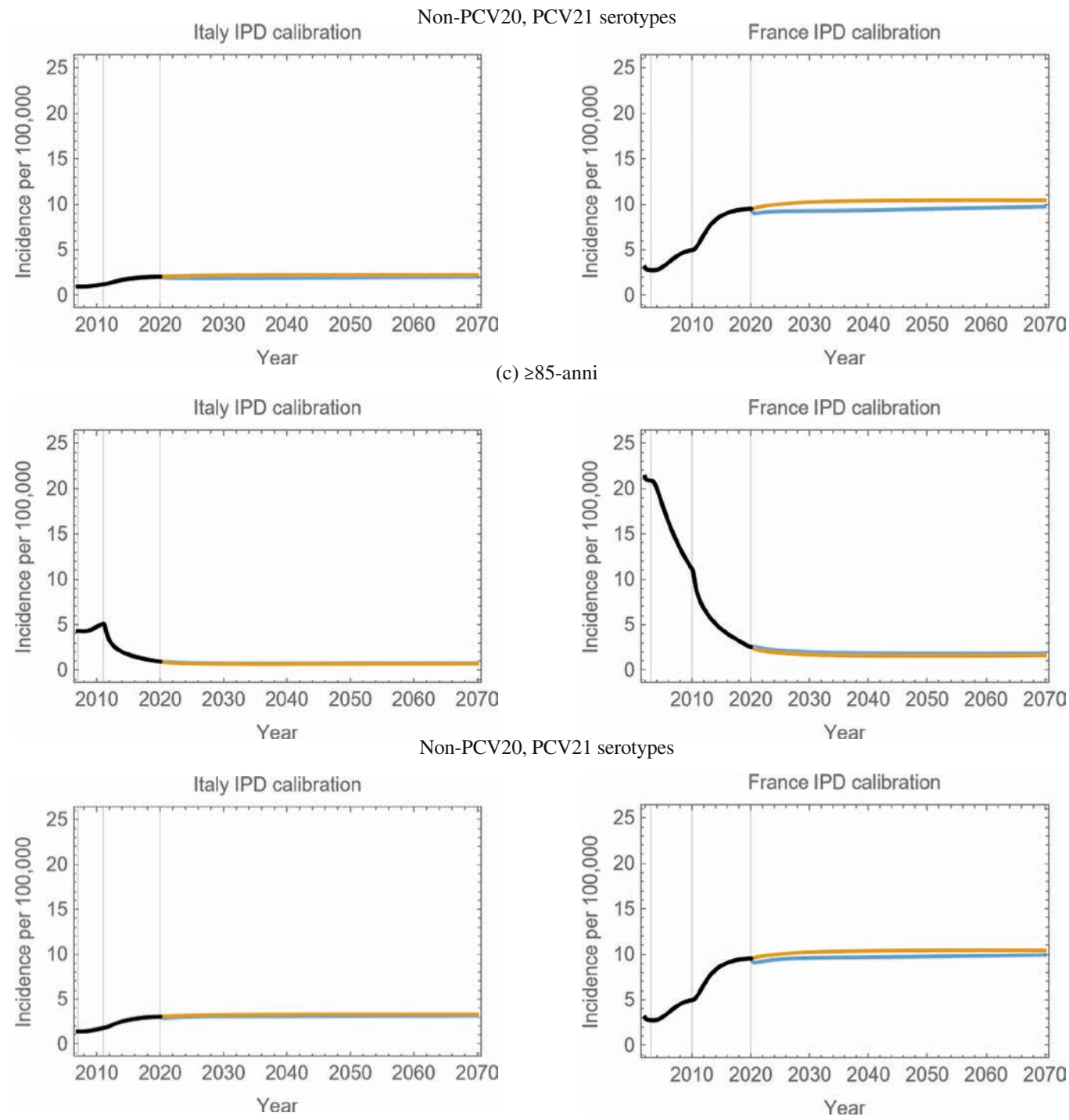
Linea arancione: scenario base PCV15 pediatrico & PCV20 adulto. Linea verde: scenario 1: PCV15 pediatrico & PCV21 adulto



(continua)

Figura S7 (segue). Incidenza delle MIP per età dei sierotipi contenuti in PCV20 (non PCV21) e dei sierotipi specifici di PCV21 nel periodo di calibrazione (pre-2020) e della proiezione (2020-2070), risultati dalla calibrazione italiana (sinistra) e francese (destra).

Linea arancione: scenario base PCV15 pediatrico & PCV20 adulto. Linea verde: scenario 1: PCV15 pediatrico & PCV21 adulto



INPUT DI COSTO

Tabella S15. Costi sanitari diretti per fascia di età (2023 €).

Esito	Età (anni)		
	<15	15-64	≥65
MIP			
Meningiti	17.278 €	13.353 €	13.774 €
Polmoniti batteriemiche	7.710 €	11.317 €	11.673 €
Sequela post meningite			
Breve termine	182 €	213 €	213 €
Lungo termine (annuale)	89 €	79 €	79 €
NBPP			
Ricoverati	4.817 €	6.437 €	6.436 €
Ambulatoriali	454 €	454 €	454 €
Ref.	[33]		

Tabella S16. Risultati economici (prospettiva sociale) (2020-2070). Costi riportati in milioni di euro (2023), costi e QALY scontati annualmente del 3%, prezzo di PCV20=PCV21 e non incluso nei costi di trattamento, fra parentesi la differenze percentuali.

Outcome	Calibrazione italiana		Calibrazione francese	
	Scenario base (PCV15/PCV20)	Scenario 1 (PCV15/PCV21)	Scenario base (PCV15/PCV20)	Scenario 1 (PCV15/PCV21)
15-64 anni				
Costi totali MIP	1.023	1.017 (-0,6)	1.369	1.355 (-1)
Batteriemia	700	696 (-0,6)	937	927 (-1)
Meningiti	323	321 (-0,6)	432	428 (-1)
Sequela post meningite	447	444 (-0,6)	598	592 (-1)
Costi totali NBPP	3.785	3.783 (-0,1)	7.345	7.267 (-1,1)
Costi <i>Inpatient</i>	1.979	1.978 (-0,1)	1.587	1.570 (-1,1)
Costi <i>Outpatient</i>	1.806	1.805 (-0,1)	5.758	5.696 (-1,1)
Costi per decessi	2.031	2.023 (-0,4)	2.386	2.362 (-1)
Per MIP	1.414	1.406 (-0,6)	1.891	1.873 (-1)
Per NBPP	617	616 (-0,1)	495	489 (-1)
Costi totali	7.323	7.304 (-0,3)	11.732	11.610 (-1)
QALYs totali	832.864.806	832.864.867	832.851.489	832.851.866
65-74 anni				
Costi totali MIP	388	381 (-1,8)	858	826 (-3,8)
Batteriemia	263	259 (-1,8)	582	560 (-3,8)
Meningiti	125	123 (-1,8)	276	266 (-3,8)
Sequela post meningite	59	58 (-1,8)	130	125 (-3,8)
Costi totali NBPP	935	926 (-0,9)	4.203	4.082 (-2,9)
Costi <i>Inpatient</i>	703	697 (-0,9)	1.106	1.074 (-2,9)
Costi <i>Outpatient</i>	231	229 (-0,9)	3.097	3.008 (-2,9)
Costi per decessi	1.187	1.172 (-1,2)	2.128	2.059 (-3,3)
Per MIP	410	403 (-1,8)	907	872 (-3,8)
Per NBPP	777	770 (-0,9)	1.221	1.186 (-2,9)
Costi totali	2.846	2.814 (-1,1)	7.580	7.352 (-3)
QALYs totali	126.002.960	126.003.148	125.976.383	125.977.684

(continua)

Tabella S16 (segue). Risultati economici (prospettiva sociale) (2020-2070). Costi riportati in milioni di euro (2023), costi e QALY scontati annualmente del 3%, prezzo di PCV20=PCV21 e non incluso nei costi di trattamento, fra parentesi la differenze percentuali.

	Calibrazione italiana		Calibrazione francese	
<i>Outcome</i>	Scenario base (PCV15/PCV20)	Scenario 1 (PCV15/PCV21)	Scenario base (PCV15/PCV20)	Scenario 1 (PCV15/PCV21)
75-84- anni				
Costi totali MIP	403	399 (-1,1)	664	649 (-2,3)
Batteriemia	273	270 (-1,1)	450	440 (-2,3)
Meningiti	130	128 (-1,1)	214	209 (-2,3)
Sequele post meningite	18	18 (-1,1)	30	30 (-2,3)
Costi totali NBPP	1.663	1.653 (-0,6)	3.211	3.153 (-1,8)
Costi <i>Inpatient</i>	1.368	1.360 (-0,6)	845	830 (-1,8)
Costi <i>Outpatient</i>	295	293 (-0,6)	2.366	2.323 (-1,8)
Costi per decessi	513	510 (-0,7)	397	389 (-2)
Per MIP	77	77 (-1,1)	128	125 (-2,3)
Per NBPP	435	433 (-0,6)	269	264 (-1,8)
Costi totali	2.631	2.613 (-0,7)	4.335	4.254 (-1,9)
QALYs totali	95.856.127	95.856.326	95.850.874	95.851.547
≥85 anni				
Costi totali MIP	248	247 (-0,7)	368	363 (-1,4)
Batteriemia	169	167 (-0,7)	249	246 (-1,4)
Meningiti	80	79 (-0,7)	118	117 (-1,4)
Sequele post meningite	7	6 (-0,7)	10	10 (-1,4)
Costi totali NBPP	1.749	1.742 (-0,4)	1.764	1.743 (-1,2)
Costi <i>Inpatient</i>	1.561	1.554 (-0,4)	464	459 (-1,2)
Costi <i>Outpatient</i>	188	187 (-0,4)	1.300	1.284 (-1,2)
Costi per decessi	0	0	0	0
Per MIP	0	0	0	0
Per NBPP	0	0	0	0
Costi totali	2.014	2.005 (-0,5)	2.151	2.125 (-1,2)
QALYs totali	52.400.518	52.400.699	52.418.817	52.419.101
Tutte le età				
Costi totali MIP	2.231	2.211 (-0,9)	3.505	3.438 (-1,9)
Batteriemia	1.504	1.491 (-0,9)	2.364	2.318 (-1,9)
Meningiti	726	720 (-0,8)	1.141	1.120 (-1,9)
Sequele post meningite	662	658 (-0,6)	957	945 (-1,2)
Costi totali NBPP	10.721	10.693 (-0,3)	16.524	16.246 (-1,7)
Costi <i>Inpatient</i>	7.027	7.005 (-0,3)	4.003	3.933 (-1,7)
Costi <i>Outpatient</i>	3.694	3.688 (-0,2)	12.521	12.312 (-1,7)
Costi per decessi	4.080	4.053 (-0,7)	5.138	5.036 (-2)
Per MIP	2.127	2.111 (-0,8)	3.152	3.096 (-1,8)
Per NBPP	1.953	1.943 (-0,5)	1.985	1.940 (-2,3)
Costi totali	20.601	20.524 (-0,4)	29.013	28.555 (-1,6)
QALYs totali	1.377.111.069	1.377.111.697	1.377.098.817	1.377.101.452
ICER		-123.359 €		-40.143 €

Tabella S17. Risultati economici (prospettiva SSN) (2020-2070). Costi riportati in milioni di euro (2023), costi e QALY scontati annualmente del 3%, prezzo di PCV20=PCV21 e non incluso nei costi di trattamento, fra parentesi la differenze percentuali.

<i>Outcome</i>	Calibrazione italiana		Calibrazione francese	
	Scenario base (PCV15/PCV20)	Scenario 1 (PCV15/PCV21)	Scenario base (PCV15/PCV20)	Scenario 1 (PCV15/PCV21)
15-64-anni				
Costi totali MIP	448	445 (-0,6)	599	593 (-1)
Batteriemia	297	296 (-0,6)	398	394 (-1)
Meningiti	150	149 (-0,6)	201	199 (-1)
Sequele post meningite	3	3 (-0,6)	4	4 (-1)
Costi totali NBPP	1.087	1.086 (-0,1)	1.367	1.352 (-1,1)
Costi <i>Inpatient</i>	879	879 (-0,1)	705	698 (-1,1)
Costi <i>Outpatient</i>	207	207 (-0,1)	661	654 (-1,1)
Costi totali	1.574	1.570 (-0,2)	2.004	1.983 (-1)
QALYs totali	832.864.806	832.864.867	832.851.489	832.851.866
65-74 anni				
Costi totali MIP	236	232 (-1,8)	522	502 (-3,8)
Batteriemia	157	154 (-1,8)	347	334 (-3,8)
Meningiti	79	78 (-1,8)	175	169 (-3,8)
Sequele post meningite	1	1 (-1,8)	1	1 (-3,8)
Costi totali NBPP	481	476 (-0,9)	1.319	1.281 (-2,9)
Costi <i>Inpatient</i>	433	429 (-0,9)	681	661 (-2,9)
Costi <i>Outpatient</i>	48	47 (-0,9)	638	620 (-2,9)
Costi totali	994	985 (-0,9)	2.103	2.045 (-2,7)
QALYs totali	126.002.960	126.003.148	125.976.383	125.977.684
75-84 anni				
Costi totali MIP	245	243 (-1,1)	404	395 (-2,3)
Batteriemia	163	161 (-1,1)	268	262 (-2,3)
Meningiti	82	81 (-1,1)	136	133 (-2,3)
Sequele post meningite	0	0 (-1,1)	0	0 (-2,3)
Costi totali NBPP	902	897 (-0,6)	1.008	989 (-1,8)
Costi <i>Inpatient</i>	842	837 (-0,6)	520	511 (-1,8)
Costi <i>Outpatient</i>	61	60 (-0,6)	488	479 (-1,8)
Costi totali	1.182	1.174 (-0,7)	1.445	1.418 (-1,9)
QALYs totali	95.856.127	95.856.326	95.850.874	95.851.547
≥85 anni				
Costi totali MIP	151	150 (-0,7)	224	221 (-1,4)
Batteriemia	100	100 (-0,7)	149	147 (-1,4)
Meningiti	51	50 (-0,7)	75	74 (-1,4)
Sequele post meningite	0	0 (-0,7)	0	0 (-1,4)
Costi totali NBPP	999	995 (-0,4)	554	547 (-1,2)
Costi <i>Inpatient</i>	960	956 (-0,4)	286	282 (-1,2)
Costi <i>Outpatient</i>	39	39 (-0,4)	268	265 (-1,2)
Costi totali	1.160	1.155 (-0,5)	787	777 (-1,2)
QALYs totali	52.400.518	52.400.699	52.418.817	52.419.101
Tutte le età				
Costi totali MIP	1.177	1.167 (-0,9)	1.891	1.853 (-2)
Batteriemia	767	760 (-0,9)	1.234	1.209 (-2,1)
Meningiti	410	407 (-0,9)	657	644 (-2)
Sequele post meningite	5	5 (-0,7)	7	7 (-1,5)
Costi totali NBPP	4.482	4.468 (-0,3)	4.247	4.170 (-1,8)
Costi <i>Inpatient</i>	3.886	3.872 (-0,3)	2.192	2.152 (-1,8)
Costi <i>Outpatient</i>	597	595 (-0,2)	2.055	2.018 (-1,8)
Costi totali	8.572	8.547 (-0,3)	9.035	8.920 (-1,3)
QALYs totali	1.377.111.069	1.377.111.697	1.377.098.817	1.377.101.452
ICER		-173.659 €		-43.822 €

Tabella S18. Risultato della analisi di Delta Pricing. Tutti i costi sono riportati in euro (2023). Prezzo incrementale per dose di PCV21 vs. PCV20. ICER=0 'cost-saving', strategia dominante. ICER=WTP (€30.000 [35] oppure €40.000 [34]), definisce la strategia costo-efficace.

Prospettiva	Calibrazione MIP francese		
	ICER=0	ICER=WTP 30 k	ICER=WTP 40 k
SSN	+€17,32	+€29,2	+€33,13
Sociale	+€68,63	+€80,5	+€84,44