

MeB – Pagine Elettroniche

Volume VIII

Settembre 2005

numero 7

APPUNTI DI TERAPIA

La pertosse: malattia domata, ma non vinta. E' necessario cambiare la strategia!

di Giorgio Bartolozzi

Indirizzo per corrispondenza: bartolozzi@unifi.it

Prima dell'avvento della vaccinazione, le conseguenze della pertosse nella popolazione erano molto gravi, soprattutto quando essa colpiva bambini nel primo anno di vita, per l'elevata frequenza delle complicazioni, come polmonite, encefalopatia, problemi alimentari, che in casi rari conducevano a morte.

Come la maggior parte delle malattie importanti del bambino, la pertosse è prevenibile con la vaccinazione. Dopo l'uso generalizzato del vaccino intero contro la pertosse, unito dagli anni '40 all'anatossina contro la difterite e il tetano (è il primo esempio di vaccino combinato), l'incidenza della pertosse cadde negli Stati Uniti da 150 casi/100.000 abitanti a 1 caso/100.000 per anno, già negli anni '80. In Italia il vaccino intero contro la pertosse non ebbe un'altrettanto grande diffusione, ma nelle aree nelle quali venne applicato esso produsse ugualmente buoni risultati.

Tuttavia negli Stati Uniti la caduta dei casi di pertosse non continuò negli anni successivi, anzi il numero degli ammalati gradualmente aumentò in tutti i gruppi di età, ma soprattutto fra gli adolescenti e i giovani adulti. Nel 1996, dopo le grandi prove internazionali con i vaccini acellulari, nelle quali l'Istituto Superiore di Sanità italiano (dottori Greco, Salmaso, Ciofi degli Atti, Tozzi e altri) si distinse, insieme a quello svedese (dottor Olin), il vaccino acellulare sostituì nella maggior parte dei paesi industrializzati i vecchi vaccini interi, grazie alla sua minore reattogenicità. Nonostante ciò, negli Stati Uniti durante gli anni 90 l'incidenza della pertosse rimase stabile fra i bambini di 5-11 mesi di età e le epidemie di pertosse fra gli adolescenti aumentarono progressivamente, probabilmente per l'evanescenza dell'immunità, lasciata dal vaccino contro la pertosse.

Anche in Italia il vaccino acellulare trovò una grande diffusione, soprattutto perché nel nostro Paese all'interno del vaccino, messo in commercio dalla Chiron di Siena, era presente la tossina della pertosse geneticamente modificata; essa si dimostrò fortemente immunogena nonostante che nel vaccino fosse contenuta in una quantità (5 µg) cinque volte inferiore a quella presente negli altri vaccini, nei quali la tossina della pertosse era stata resa atossica con il formolo (25 µg). In realtà, coperture molto elevate contro la pertosse sono state raggiunte nel nostro Paese solo con l'introduzione in commercio dei vaccini prima penta e poi esavalenti, agli

inizi degli anni 2000; da questo momento, sfruttando l'effetto di trascinamento delle vaccinazioni obbligatorie, presenti in questi vaccini, furono raggiunte coperture elevatissime, superiori al 95%. Fenomeni analoghi a quelli riscontrati negli Stati Uniti, cioè un lento progressivo aumento nel numero di casi nei bambini di oltre i 10 anni, negli adolescenti e negli adulti, non sono ancora molto evidenti nel nostro Paese, che, come abbiamo visto, è un ritardo per questa vaccinazione, in confronto agli Stati Uniti, di 10-15 anni.

Per tutto questo, è comprensibile il grande interesse, di chi ha a cuore la difesa dei bambini dalle malattie infettive in generale e della pertosse in particolare, verso i dati epidemiologici pubblicati negli Stati Uniti; seguendo il loro andamento e osservando le modificazioni nella strategia contro la pertosse attuate in quel Paese, possiamo trarre degli insegnamenti, che torneranno utili anche per le nostre popolazioni.

EPIDEMIOLOGIA DELLA PERTOSSE NEGLI STATI UNITI

Dai 2.000 casi, notificati negli Stati Uniti nel 1980, sono stati raggiunti nel 2003 gli 11.647 casi (vedi figura 1), un numero così alto non era più presente dal 1964. Come si vede nella figura 2 l'incidenza della pertosse è risultata molto elevata fra gli adolescenti, ma anche fra i lattanti (in età inferiore ai 7 mesi), troppo piccoli per aver ricevuto le 3 dosi di DTPa che sono usate negli Stati Uniti nel primo semestre di vita.

Figura 1. Casi di pertosse negli Stati Uniti dal 1922 al 2003 (KM Edwards, 2005)

Figura 2. Incidenza della pertosse per età. Stati Uniti dal 1983 al 2002 (KM Edwards, 2005)

Ricordo che dal calendario 7 aprile 1999 in Italia il numero delle dosi di DTPa è stato ridotto da 3 a 2 nel primo semestre di vita, seguite da una terza dose al compimento del primo anno e da una quarta a 5-6 anni. Il nuovo calendario delle vaccinazioni (GU 14 aprile 2005) ha confermato questa schedula.

Come sappiamo bene nel nostro Paese i casi di pertosse sono sottostimati; ma questo non è solo un fenomeno italiano, perché anche negli Stati Uniti viene calcolato che i casi notificati siano di 5-6 volte inferiori a quelli realmente presenti nella popolazione. E' molto probabile che i casi di pertosse sottotificati riguardino soprattutto gli adolescenti e gli adulti nei quali i sintomi e i segni sono atipici, in confronto a quelli presenti nel bambino.

Da un confronto fra i casi di morte per pertosse riportati dall'SPSS (Supplemental Pertussis Surveillance System) e dall'NCHS (National Center for Health Statistic) per gli anni 1994-1995 è risultato che il numero delle morti è stato di 45 per l'SPSS e di 46 per l'NCHS, ma solo 13 delle morti erano

a comune nei due sistemi, per cui viene calcolato che il 71% delle morti per pertosse non viene riportato negli Stati Uniti (Edwards KM, 2005). Negli anni 1994-1995 in Italia sono morti 3 bambini, tutti nel primo anno di vita, a testimonianza della validità dei pediatri italiani nel diagnosticare e nel curare i casi di pertosse (ISTAT 1994 e 1995).

Negli Stati Uniti vi è inoltre una notevole variazione fra uno Stato e un altro nell'incidenza della pertosse e nella proporzione dei casi fra gli adolescenti e fra gli adulti: lo Stato del Massachusetts, nel quale la diagnosi di laboratorio della pertosse è particolarmente curata, risulta quello nel quale l'incidenza della malattia negli adolescenti e negli adulti è più

alta.

ORIGINE DELLA PERTOSSE NEI LATTANTI

I lattanti e i piccoli bambini che non hanno ancora incominciato la vaccinazione contro la pertosse o che non sono ancora completamente immunizzati, sono a elevato rischio di ammalarsi di forme gravi di pertosse, per la comparsa di importanti complicazioni, pericolose per la vita. Essi infatti sono più di frequente ospedalizzati per pertosse in confronto alle altre classi di età (vedi tabella 1).

età	n. di casi	Ospedalizzazione		Polmonite		Convulsioni		Encefalopatia		Morte	
n.	%*	n.	%*	n.	%*	n.	%*	n.	%*		
< 6 mesi	7203	4543	63,1	847	11,8	103	1,4	15	0,2	56	0,8
6-11 mesi	1073	301	28,1	92	8,6	7	0,7	1	0,1	1	0,1
1-4 anni	3137	324	10,3	168	5,4	36	1,2	3	0,1	1	<0,1
5-9 anni	2756	86	3,1	68	2,5	13	0,5	0	-	2	0,1
10-19 anni	8273	174	2,1	155	1,9	25	0,3	4	0,1	0	-
≥ 20 anni	5745	202	3,5	147	2,6	32	0,6	3	0,1	2	<0,1
Totale	28.187	5.630	20	1477	5,2	216	0,8	26	0,1	62	0,2

*Le percentuali si riferiscono al numero totale dei casi per quel gruppo di età

Come si osserva nella tabella 1, dal 1997 al 2000, la proporzione di pazienti ospedalizzati o di quelli che svilupparono complicazioni furono più elevate fra i bambini più piccoli di 6 mesi e diminuirono percentualmente con l'aumentare dell'età. Di regola nel sangue della madre sono presenti bassi livelli di anticorpi verso gli antigeni della pertosse: quando sono presenti, essi vengono effettivamente trasferiti attraverso la placenta (Healy CM et al, 2004), ma, come vedremo, non è stato ancora stabilito il correlato di protezione degli anticorpi contro la pertosse, per cui non sappiamo quanto l'eventuale presenza di anticorpi materni nel lattante dei primi mesi possa risultare efficace nel proteggerlo dalla Bordetella pertussis.

Molti studi sono stati fatti per vedere il ruolo dell'adolescente come fonte di trasmissione della Bordetella pertussis. In uno studio eseguito su 2004 casi di pertosse in 4 Stati è stato dimostrato che fra 264 casi in lattanti, 84 volte (32%) le madri erano la fonte dell'infezione, mentre gli altri membri della famiglia erano in gioco 113 volte (43%), per cui complessivamente i membri della famiglia rappresentavano nella maggior parte dei casi la fonte principale d'infezione. In uno studio canadese l'origine del contagio in centinaia di bambini ospedalizzati in età inferiore ai 6 mesi, fu accertata nel 40% dei casi: fra questi il 53% venne attribuito a un fratello e il 20% a un genitore.

ORIGINE DELLA PERTOSSE NEGLI ADOLESCENTI

Lo studio delle epidemie nelle scuole mette in chiara luce l'importanza degli altri adolescenti nella trasmissione della pertosse.

In pratica le epidemie fra gli adolescenti hanno sostituito le epidemie a livello di asilo nido, di scuola materna o di scuola

elementare, che vedevamo qualche decina di anni fa, prima della vaccinazione universale per la pertosse, attualmente in atto.

Quanto dura la protezione conferita dalla vaccinazione del lattante?

Le ragioni dell'aumento nei casi di pertosse negli ultimi decenni negli Stati Uniti sono molteplici:

- In primo luogo i miglioramenti nella diagnosi clinica e di laboratorio
- Inoltre l'evanescenza dell'immunità conferita dal vaccino: essa si esaurisce nei 5-10 anni dopo la vaccinazione. Durante un'epidemia nel Michigan (Lambert HJ, 1965) è stato appurato che la popolazione più suscettibile era quella che era stata vaccinata ≥ 12 anni prima. La percentuale di attacchi arrivò al 95% di questi soggetti, mentre chi era stato vaccinato più di recente aveva una percentuale di attacchi molto più bassa. In un altro studio l'efficacia della vaccinazione cominciò a cadere dopo 4 anni dalla vaccinazione (Jenkinson D, 1988).

Uno studio di sieroepidemiologia eseguito a Nashville nel 1996 (Cattaneo LA et al, 1996) dimostrò l'evanescenza dell'immunità con il passare del tempo dalla vaccinazione. Lo studio dimostrò anche l'importanza della dose di richiamo a 5-6 anni, perché i titoli anticorpali contro la tossina della pertosse e l'emagglutinina filamentosa presentarono un aumento nei soggetti di 4-6 anni, che avevano ricevuto la 5° dose di vaccino. Successivamente gli anticorpi si abbassarono rapidamente, per aumentare a 13-16 anni di età, in occasione del contatto con la bordetella negli anni dell'adolescenza.

Può essere concluso quindi che le risposte immunitarie sia umorali che cellulari agli antigeni della bordetella si abbassano con il passare degli anni, sia dopo la vaccinazione con vaccino intero o vaccino acellulare, sia dopo il superamento della malattia naturale.

Da questo dipende l'aumento nel numero di casi di pertosse

nel bambino più grande, nell'adolescente, nell'adulto e nel vecchio. Una volta quando, senza che vi fosse ancora la vaccinazione, la Bordetella pertussis circolava largamente nella popolazione, le piccole infezioni, quasi sempre asintomatiche, servivano come richiami nell'adolescente, nell'adulto e nel vecchio, impedendo l'insorgere della malattia durante tutta la vita. E' per questo che ci è stato erroneamente insegnato che la pertosse viene presa nella vita una sola volta.

Oggi non è più così, perché, come è stato visto negli Stati Uniti, anche gli adulti e gli anziani che sono stati vaccinati o che hanno avuto da piccoli la pertosse malattia, si ammalano ugualmente e diffondono la bordetella.

Se lo scopo principale per il quale abbiamo iniziato a vaccinare contro la pertosse è quello di difendere i bambini nei primi mesi di vita, è indispensabile che venga cambiata l'attuale strategia.

Le vaccinazioni di richiamo con vaccini acellulari d'altra parte si sono dimostrate sicure ed efficaci, in soggetti dai 15 ai 65 anni nel prevenire le infezioni pertussiche, senza essere associate a effetti collaterali particolarmente evidenti, come succedeva quando veniva usato il vaccino intero. L'Italia ha, come gli Stati Uniti, il grande vantaggio di avere in commercio il vaccino Boostrix, che contiene gli antigeni della pertosse, in concentrazione 3 volte più bassa di quella contenuta nei vaccini usati per la vaccinazione primaria. Come vedremo in altri paesi è presente in commercio un altro vaccino dTpa (Adacel) che contiene i 5 antigeni, immunologicamente efficaci, della bordetella, cioè i due antigeni delle fimbrie, oltre la tossina della pertosse, la pertactina e l'emoagglutinina filamentosa.

IL VACCINO ACELLULARE CONTRO LA PERTOSSE NEGLI ADOLESCENTI

Come abbiamo visto l'epidemiologia della pertosse negli Stati Uniti è cambiata, per cui è prevedibile che fra qualche anno tali modificazioni si manifesteranno anche da noi, in Italia.

Ricchi dell'esperienza di altri, non aspettiamo che la malattia diffonda anche fra i nostri giovani e che possa essere trasmessa anche ai piccolini, che non sono mai stati vaccinati o che lo sono stati in modo incompleto.

Un recentissimo lavoro di Pichichero (Pichichero ME e Casey JR, 2005) dimostra, una volta di più, che i vaccini dTpa sono sicuri e immunogenici, quando somministrati ad adolescenti e adulti. Anche se i correlati di protezione non sono stati stabiliti per la pertosse, è possibile ritenere che "varie combinazioni di anticorpi verso gli antigeni della pertosse (tossina della pertosse, emagglutina filamentosa, pertactina e fimbrie) forniscono protezione". "L'importanza del numero di antigeni nel vaccino dTpa per la protezione verso i casi lievi di pertosse non è ancora chiara".

Mentre in Italia è in commercio un solo vaccino dTpa per adolescenti e adulti (Boostrix), in altri paesi (Canada, Francia, Germania) ve ne è in commercio anche un altro, dal nome Adacel (vedi tabella 2). Negli Stati Uniti di recente è stato approvato il vaccino dTpa della GlaxoSmithKline, per i soggetti da 10 a 18 anni, sia pure con formulazione diversa da quella italiana: 8 Lf di anatossina tetanica negli Stati Uniti, contro 5 Lf in Italia. In Germania (indicazione da 9 a 17 anni), in Francia (indicazione da 11 a 13 anni) e in Canada (da 12 a 54 anni) sono in commercio sia il vaccino dTpa della GlaxoSmithKline che quello della Sanofi Pasteur.

Antigeni	Infanrix* (GSK) Lattanti/bambini	Tripudia (Sanofi-Pasteur) Lattanti/bambini	Daptacel (Sanofi-Pasteur) Lattanti/bambini	Boostrix (GSK) adolescenti/adulti	Adacel** (Sanofi-Pasteur) adolescenti/adulti
PT (μg)	25	23,4	10	8	2,5
FHA (μg)	25	23,4	5	8	5
PRN (μg)	8	-	3	2,5	3
FIM 2 + 3 (μg)	-	-	5	-	5
D (Lf)	25	6,7	15	2,5	2
T (Lf)	10	5	5	8	5

*In commercio in Italia, con una formulazione molto simile (5 Lf di anatossina tetanica, invece di 5 Lf).

**In commercio in Canada, in Francia e in Germania.

Meraviglia che il vaccino per adolescenti e adulti della Sanofi Pasteur, per quanto riguarda la pertosse, sia costituito da 5 antigeni (PT + FHA + PRN + Fim 2 e 3), mentre nel vaccino esavalente della stessa Azienda (Exavac), in commercio in Italia, il numero degli antigeni della pertosse sia ancora solo di due: la tossina della pertosse e l'emoagglutina filamentosa. E' evidente che nella dinamica commerciale delle aziende produttrici di vaccini sono presenti talvolta delle caratteristiche, che sono, per il semplice prescrittore, molto difficili da interpretare.

Come abbiamo visto, sia il vaccino Boostrix che il vaccino Adacel, in tutti i paesi nei quali sono in commercio, sono indicati solo per soggetti adolescenti o adulti; non è prevista in alcun paese la somministrazione prima degli 11 anni.

Al solito nel nostro Paese le indicazioni sono state diverse: non esiste cioè per il Boostrix una limitazione d'uso agli adolescenti, per cui in alcune ASL del nord Italia e addirittura in una regione del sud (Puglia), il vaccino Boostrix è stato indicato per la quarta dose del vaccino contro difterite, tetano e pertosse, all'età di 5-6 anni., allo scopo di ridurre la reazione successiva alla vaccinazione intramuscolare.

Un errore, da me sottolineato più volte, in un Paese, come il nostro, nel quale, a differenza della maggior parte degli altri paesi, è stato ridotto il numero delle dosi di esavalente da somministrare nel primo semestre: da 3 a 2. Sulla base delle conoscenze finora disponibili è necessario che la quarta dose (o quinta per la gran parte degli altri paesi) contenga una quantità di antigeni (soprattutto una quantità di anatossina difterica) elevata, perché è possibile che nel rimanente della sua vita il soggetto non venga più sottoposto a richiami di sorta. Solo se fossimo sicuri, al cento per cento, che egli

si sottoporrà, ogni 10 anni, a richiami con dTpa, potremmo accettare questa variazione al calendario. Anche questa volta davvero ci vogliono esperienze precise, che ci indichino quali sono i livelli anticorpali a distanza di dieci o più, prima di lasciare la vecchia indicazione del DTPa all'età di 5-6 anni.

In un'altra recentissima pubblicazione inglese (Southern J et al, 2005) viene riportata un'esperienza su 323 adolescenti (13-17 anni), tutti vaccinati nel primo anno di vita con 3 dosi del vaccino DTP intero: questi giovani, che, dopo la vaccinazione primaria non avevano ricevuto alcuna dose di richiamo, furono suddivisi in 4 gruppi, che ricevettero rispettivamente come richiamo:

1. una dose del vaccino dT (≥ 4 UI di anatoxina difterica + ≥ 40 UI di anatoxina tetanica)
2. una dose di dTpa GlaxoSmithKline ($8 \mu\text{g}$ di TP + $8 \mu\text{g}$ di FHA + $2,5 \mu\text{g}$ di PRN + ≥ 2 UI ($2,5$ Lf) di anatoxina difterica + ≥ 20 UI (5 Lf) di anatoxina tetanica – si tratta del Boostrix, con una formulazione uguale a quella presente in Italia).
3. una dose di dTpa Sanofi Pasteur ($2,5 \mu\text{g}$ di TP + $5 \mu\text{g}$ di FHA + $3 \mu\text{g}$ di PRN + $5 \mu\text{g}$ FIM + ≥ 2 UI ($2,5$ Lf) di anatoxina difterica + ≥ 20 UI (5 Lf) di anatoxina tetanica)
4. una dose di dTpa-IPV della Sanofi Pasteur, nella quale il dTpa viene combinato con il vaccino antipolio IPV.

In tutti si ebbe un aumento significativo delle concentrazioni medie geometriche degli anticorpi sia verso gli antigeni della pertosse ($p < 0,001$) che verso le anatoxine difterica e tetanica ($p < 0,001$). Questo studio dimostra, una volta di più, che l'aggiunta degli antigeni della pertosse e della polio al vecchio vaccino dT non modifica la reattogenicità e l'immunogenicità dei suoi componenti, nonostante che gli adolescenti non avessero ricevuto più dall'infanzia il vaccino contro la pertosse.

Poiché i valori degli anticorpi verso gli antigeni della pertosse, prima della somministrazione del richiamo, erano tutti significativamente più alti di quelli riscontrati dopo la vaccinazione primaria, viene ritenuto che nell'intervallo fra il primo anno di vita e l'adolescenza, l'immunità umorale aveva subito dei richiami, attraverso l'esposizione naturale alla Bordetella pertussis.

Poiché il vaccino dTpa viene indicato come richiamo e non per la vaccinazione primaria, e poiché al di là dei 7 anni non è in commercio un vaccino monocomponente per la vaccinazione contro la pertosse, rimane il problema di come difendere verso questa malattia adolescente e giovani adulti, che non abbiano ricevuto a suo tempo la vaccinazione primaria contro la pertosse. Questo studio ci dice che la vaccinazione di richiamo con dTpa può essere eseguita con successo anche in soggetti che non erano stati vaccinati in precedenza contro la pertosse, per la possibilità che molti di loro, se non tutti, avevano avuto d'incontrare la bordetella durante la loro vita, magari in modo asintomatico. Ovviamente questa possibilità è legata alla situazione vaccinale della popolazione, per cui può non risultare vera negli Stati Uniti, nei quali le coperture della vaccinazione contro la pertosse sono elevate da decenni, mentre ha una sua veridicità nel Regno Unito e in Italia,

Paesi nei quali le elevate coperture della vaccinazione contro la pertosse risalgono a pochi anni fa.

Lo studio inglese ci mostra anche delle differenze nelle risposte anticorpali per alcuni antigeni: la risposta in anticorpi IgG verso la tossina della pertosse fu più alta nel gruppo trattato con il vaccino GlaxoSmithKline, in confronto al gruppo trattato con il vaccino Sanofi Pasteur, di sicuro perché la concentrazione di anatoxina pertussica è 3 volte più elevata nel vaccino GlaxoSmithKline.

Va ricordato che di recente è stata cambiata la scheda tecnica del vaccino Boostrix, ribaltando quanto era scritto nella vecchia: il vaccino, secondo la nuova normativa può essere usato presso il pronto soccorso per la prevenzione contro il tetano, in caso di ferite sospette; un passo avanti decisivo per la diffusione di questo vaccino e un'opportunità in più per il pronto soccorso, che finora aveva a disposizione per la prevenzione del tetano o il vaccino monocomponente o il vecchio vaccino dT. Probabilmente la diversità di concentrazione di anatoxina tetanica nell'interno del Boostrix in commercio negli USA (8 Lf) e in Europa (5 Lf) è legata proprio a questa precisa indicazione.

Sulla base di tutti questi studi si può concludere che la sostituzione del vaccino dT con il vaccino dTpa per gli adolescenti e i giovani adulti conferisce una protezione ulteriore contro la pertosse. Mancano ancora dati sulla reale efficacia sul campo di questo richiamo e sulla durata della protezione; analogamente mancano studi sull'efficacia dell'uso del vaccino dTpa ogni 10 anni durante tutta la vita.

E' probabile che nei prossimi anni l'attenzione degli studiosi verrà centrata su questi aspetti specifici.

Bibliografia

- Cattaneo LA, Reed GW, Haase DH et al. The seroepidemiology of Bordetella pertussis infections: a study of persons 1-65 years. J Infect Dis 1996, 173:1256-9.
- Edwards KM. Overview of pertussis. Focus on epidemiology, sources of infection, and long term protection after infant vaccination. Pediatr Infect Dis J 2005, 24:S104-108.
- Healy CM, Munoz FM, Rench MA et al. Prevalence of pertussis antibodies in maternal delivery, cord, and infant serum. J Infect Dis 2004, 190:335-340.
- Istituto Nazionale di Statistica. Cause di morte. ISTAT, Roma 1994, 1995.
- Jenkinson D. Duration of effectiveness of pertussis vaccine: evidence from a 10 year community study. BMJ 1988, 296:612-4.
- Lambert HJ. Epidemiology of a small pertussis outbreak in Kent County, Michigan. Public Health Rep 1965, 80:365-9.
- Pichicehro ME, Casey JR. Acellular pertussis vaccines for adolescents. Pediatr Infect Dis J 2005, 24:S117-S126.
- Southern J, Andrews N, Burrage M, Miller E. Immunogenicity and reactogenicity of combined acellular pertussis/tetanus/low dose diphtheria vaccines given as a booster to UK teenagers. Vaccine 2005, 23:3829-35.