

Un nuovo vaccino contro lo pneumococco e l'*Haemophilus influenzae* non tipizzabile

di Giorgio Bartolozzi

Indirizzo per corrispondenza: bartolozzi@unifi.it

Membro della commissione nazionale vaccini

L'**otite media acuta** (OMA) è una frequente infezione del lattante e del bambino. Negli Stati Uniti vengano eseguite dai pediatri per questa malattia più di 20 milioni di visite in un anno. Sebbene l'otite media acuta sia in linea di massima un'affezione clinicamente lieve, essa riveste grande interesse in pediatria per la possibilità di complicazioni e la possibile perdita di udito sia da un punto di vista trasmissivo (otite media con versamento) che percettivo.

L'otite media acuta è dovuta principalmente a due tipi di batteri: lo *Streptococcus pneumoniae* e l'*Haemophilus influenzae* non tipizzabile; questi due agenti infettivi si sono dimostrati spesso in gioco anche nelle infezioni delle vie aeree inferiori.

Per limitare la diffusione delle OMA **esistono diversi vaccini**, il più vecchio dei quali è il vaccino polisaccaridico 23-valente, che risulta poco immunogenico in soggetti dai 2 ai 5 anni e per niente immunogenico nei soggetti al di sotto dei due anni (cioè proprio in quelle età che più spesso vanno incontro a otite). Un vaccino più recente, eptavalente coniugato, si è dimostrato efficace contro le malattie invasive pneumococciche (meningite e batteriemia) e contro la polmonite e l'otite; si tratta del vaccino Prevenar, costituito dal polisaccaride dei ceppi di pneumococco 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 27F, coniugati con CRM197 (una tossina della difterite mutante non tossica); questo vaccino oltre a determinare un notevole effetto diretto, presenta, quando si raggiungano elevati livelli di copertura, un effetto indiretto (*herd immunity*) in un numero di soggetti non vaccinati almeno 3 volte superiore.

In un recente studio (Primula R, Peeters P, Chrobol V, et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. Lancet 2006 367:740-8) è stata valutata l'efficacia nelle OMA di un nuovo vaccino, contenente 11 differenti polisaccaridi dei rispettivi sierotipi, ognuno dei quali coniugato con una forma di proteina D ricombinante (non lipidica), come proteina di trasporto (*carrier protein*). La proteina D è una lipoproteina 42 kD della superficie cellulare dell'*Haemophilus influenzae* (Hi) non tipizzabile che in diverse esperienze ha indotto protezione verso l'otite media da Hi negli animali da laboratorio.

La proteina è presente in tutti i ceppi di Hi sia provvisti che non provvisti di capsula e quindi sia di tipo b che non di tipo b. Essa ha quindi la capacità di fornire protezione verso tutti i ceppi di Hi, che siano in gioco nell'otite media acuta.

L'esperienza è stata condotta presso 27 centri pediatrici nelle Repubblica Ceca e in 23 centri pediatrici in Slovacchia, in lattanti da 6 settimane a 5 mesi, senza malattie acute e per i quali era stato ottenuto il consenso informato.

Il vaccino è stato preparato dalla *GlaxoSmithKline*: esso contiene 1 µg di ciascun polisaccaride capsulare dei sierotipi 1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, coniugato ciascuno con la proteina D. In questo vaccino i ceppi nuovi, in confronti al Prevenar, sono l'1, il 3, il 5 e il 7F.

Sono stati arruolati 4.968 lattanti che sono stati assegnati a caso a:

- Un gruppo di 2455 bambini, vaccinato con il vaccino pneumococcico, coniugato con la proteina D;
- Un gruppo vaccinato di 2452 bambini contro l'epatite A (gruppo controllo)

La somministrazione del vaccino è stata eseguita a 3, 4, 5 e 12-15 mesi: i bambini sono stati seguiti fino al compimento del secondo anno di vita. Nei soggetti che presentavano evidenti alterazioni della membrana timpanica o un versamento nell'orecchio medio o una secreto purulento per la perforazione del timpano venne eseguita una coltura per le ricerche batteriologiche, mediante o meno timpanocentesi. La determinazione dell'efficacia iniziò fin dal primo giorno dopo la prima dose di vaccino e proseguì fino a 24-27 mesi di età. L'immunogenicità fu determinata immediatamente prima della quarta dose e un mese dopo di questa. Parallelamente venne studiato lo stato di portatore nasofaringeo di *Streptococcus pneumoniae* e di *Haemophilus influenzae* non tipizzabile.

La definizione di otite media ricorrente si basò sui seguenti concetti:

- Almeno tre episodi confermati da uno specialista entro 6 mesi o
- Quattro episodi confermati entro un anno.

La concentrazione di anticorpi IgG anti-pneumococchi venne valutata con un metodo ELISA (22F ELISA), diverso da quello usato dall'OMS.

Lo scopo principale della ricerca fu lo stabilire l'efficacia protettiva nei confronti del primo episodio di otite media acuta, in seguito alla somministrazione del vaccino.

Da 2 settimane dopo la terza dose a 24-27 mesi di età, si ebbero 333 episodi clinici di OMA nel gruppo trattato con il vaccino e 499 nel gruppo di controllo, che era stato vaccinato con il vaccino contro l'epatite A, con una riduzione del 36,6% (intervallo di confidenza 95% da 20,8 a 44,3) sul complesso delle otiti nei vaccinati. L'efficacia del vaccino per gli episodi

di otite media, dovuta a sierotipi di pneumococco contenuti nel vaccino, fu del 52,6% (IC 95% da 35 a 65,5) per il primo episodio e del 57,6% (IC 95% da 41,4 a 69,3) per tutti gli episodi. Se si tiene conto anche dei sierotipi di pneumococco cross-reattivi, l'efficacia raggiunge il 65,5%. Non è stato notato un cambiamento significativo nel numero di episodi di OMA, causati da sierotipi non contenuti nel vaccino.

L'efficacia del vaccino nei confronti degli episodi di otite media acuta da *Haemophilus influenzae* non tipizzabile fu del 35,3% (IC 95% da 1,8 a 57,4).

Viene concluso che questi risultati confermano che l'uso della proteina D dell'*Haemophilus influenzae* non tipizzabile, come proteina di trasporto per i polisaccaridi dello pneumococco non soltanto fornisce difese per le otiti da pneumococco, ma risulta anche attiva nelle otiti medie acute dovute a *Haemophilus influenzae* non tipizzabile. Viene ipotizzato che l'effetto favorevole si estenda alle vie aeree inferiori, per il cui studio sono necessarie altre ricerche.

La pubblicazione ha una rilevante importanza dal punto di vista accademico, perché viene dimostrato per la prima volta che la funzione di trasportatore proteico può essere, per i polisaccaridi dello pneumococco, non solo esplicata dalla proteina CRM197 (come nel Prevenar e in altri vaccini) ma anche dalla proteina D della superficie dell'*Haemophilus influenzae*. Inoltre interesse è anche offerto dalla dimostrazione che l'organismo umano risponde con anticorpi non solo nei confronti dei polisaccaridi dello pneumococco, ma anche nei confronti della proteina di trasporto, dimostrando una discreta efficacia, oltre che verso lo *Streptococcus pneumoniae*, anche verso l'*Haemophilus influenzae* non tipizzabile. La maggiore efficacia protettiva è stata dimostrata nei confronti dei sierotipi di pneumococco 6B, 14, 19F e 23 F, mentre il vaccino non determinò inspiegabilmente alcuna protezione per il tipo 3, nonostante la presenza di una buona risposta anticorpale. Un'altra discordanza fra concentrazione anticorpale ed efficacia è stata rilevata per i ceppi 6B e 23F che hanno dimostrato elevati livelli di efficacia di fronte a molto bassi livelli anticorpali.

Molto interessante anche il fatto che non sia stato messo in evidenza il fenomeno del rimpiazzamento di ceppi non contenuti nel vaccino, come è stato osservato in misura sia pure ridotta, con altri vaccini coniugati contro lo pneumococco.

Fra i punti poco chiari nella pubblicazione vi è la frequenza delle otiti nella popolazione studiata, che è stata calcolata in 0,123 otiti per bambino per anno (solo il 20% circa dei bambini ha avuto un'otite nell'intero periodo di osservazione): è molto probabile che nello studio siano stati considerati soprattutto i casi con OMA di maggiore rilevanza clinica. Nella pubblicazione non viene fatto alcun cenno all'effetto di questo vaccino nei confronti delle malattie invasive da pneumococco (meningite e batteriemie), mentre vengono auspicati nuovi studi per ricercare l'effetto del vaccino sulle infezioni delle vie aeree inferiori, dovute agli stessi agenti infettivi, *Streptococcus pneumoniae* ed *Haemophilus influenzae* non tipizzabile.

È molto probabile che nelle prossime pubblicazioni con questo vaccino avremo ulteriori informazioni su questi punti,

essenziali per un'eventuale applicazione pratica di questa preparazione.