

MeB – Pagine Elettroniche

Volume IX

Maggio 2006

numero 5

APPUNTI DI TERAPIA

Il vaccino contro l'influenza aviaria

Giorgio Bartolozzi

*Membro della Commissione Nazionale Vaccini***Indirizzo per corrispondenza:** bartolozzi@unifi.it

I virus dell'influenza A, sottotipo H5N1, sono stati di frequente causa, nel sud-est asiatico, di estese infezioni negli uccelli acquatici; dal sud-est asiatico essi si sono diffusi, prima all'Asia centrale e poi all'Europa e all'Africa. In circa 200 pazienti la malattia è passata dai volatili agli umani, sempre determinando forme molto gravi e in circa la metà dei casi mortali. Per gli umani l'assoluta mancanza di difese verso il ceppo aviario, completamente sconosciuto dal comparto immunologico degli umani, ha portato all'estrema gravità della malattia e alla prognosi fatale.

Questi virus infatti posseggono un **nuovo sottotipo di emagglutinina (H5)** contro il quale al momento non è presente negli umani alcun tipo d'immunità. Fortunatamente la trasmissione umano-umano al momento attuale non si è mai verificata, ma sappiamo che l'acquisizione da parte del virus di questa attività corrisponderebbe alla comparsa di una vera e propria pandemia.

Per tutto questo, lo sviluppo di un vaccino efficace contro il virus dell'influenza aviaria A (H5N1), attualmente circolante, è da considerare come un'effettiva urgenza, pur consapevoli che il virus che eventualmente darà una pandemia dovrà necessariamente essere diverso da quello attualmente circolante e che quindi in quella malaugurata occasione dovremo disporre di un vaccino ancora diverso, preparato ad hoc.

I vaccini inattivati contro l'influenza usati correntemente, anno dopo anno, per controllare l'influenza umana sono preparati in modo da contenere non meno di 15 μg di emagglutinina per ciascuno dei 3 sottotipi di virus (due A e uno B), per dose, per due dosi sotto i 9 anni di età e una dose sola oltre i 9 anni. Nel caso del nuovo vaccino contro l'influenza aviaria (H5N1) viene preparato un vaccino contenente un solo sottotipo di emagglutinina (H5), che andrà usato in tutti i soggetti, con due dosi.

Probabilmente esso dovrà contenere per l'immunizzazione dosi più elevate di antigene, in confronto a quelle che usiamo per l'influenza corrente. Un vaccino contro il virus H5N1, attualmente circolante, è stato preparato dal laboratorio centrale del Southern Research Institute ed è stato usato in una completa ricerca (Treanor JJ, Campbell JD, Zangwill KM, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated subvirion influenza A (H5N1) vaccine. *N Engl J Med* 2006;354:1343-51).

Lo studio, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, contro placebo, è stato condotto in 451 adulti sani, in età fra 18 e 64 anni, assegnati nel rapporto 2:2:2:2:1 a 5 gruppi diversi, ricevendo due dosi di 90, 45, 15, 7,5 μg o il placebo. Ogni dose venne somministrata per via intramuscolare nel muscolo deltoide, a una distanza di 28 giorni l'una dall'altra.

Campioni di siero, per la ricerca del livello anticorpale, vennero ottenuti dopo la prima vaccinazione e di nuovo dopo la seconda dose, per la ricerca degli anticorpi anti-H5, mediante la microneutralizzazione e l'inibizione dell'emoagglutinazione. I soggetti vaccinati per sicurezza vennero seguiti per 56 giorni.

Un po' di dolore nella sede della vaccinazione fu l'evento avverso più comune, per tutte e due le dosi di vaccino. La frequenza di risposte anticorpali elevate fu maggiore nei soggetti che ricevettero le dosi di 45 e 90 μg . Fra quelli che ricevettero due dosi di 90 μg , i titoli di anticorpi neutralizzanti raggiunsero valori di 1:40 o superiori nel 54% dei casi, mentre i titoli d'inibizione dell'emoagglutinazione raggiunsero il valore di 1:40 o superiore nel 58%. Titoli di neutralizzazione di 1:40 furono visti nel 43%, 22% e 9% dei soggetti che avevano ricevuto rispettivamente 45, 15 e 7,5 μg . Nessuna risposta fu vista nei soggetti del gruppo placebo.

Questo studio dimostra che è possibile indurre un'immunità verso il virus dell'influenza H5 con un vaccino subvirionico purificato, somministrato con due dosi, a contenuto relativamente elevato di antigene. Questo risultato è simile a quelli ottenuti nel corso di altre ricerche simili, usando negli umani vaccini con H5 ricombinante. La decisione di scegliere un valore di 1:40 come titolo, indice d'immunità, si basa su criteri, ricavati da precedenti infezioni con il virus H5N1; è tuttavia possibile che anche titoli più bassi di anticorpi neutralizzanti possano essere associati a protezione, come è stato osservato in studi, eseguiti con l'influenza corrente.

Sulla base di questi dati preliminari, una schedula a due dosi, ciascuna contenente 90 μg di antigene H5, ha dimostrato un profilo accettabile di tollerabilità e può essere efficace nel prevenire l'influenza H5, attualmente diffusa in oriente, in soggetti adulti sani. Persone anziane, persone con alterazioni dell'immunità o bambini possono avere una risposta differente e sono in corso prove in tal senso.

La preparazione di questo vaccino è un passo importante per l'eventuale allestimento di un vaccino atto a controllare una pandemia. Ma già fin da ora è possibile affermare che la necessità di un vaccino, che necessiti di una dose totale di 180 μg , pone una barriera considerevole alla produzione rapida delle quantità necessarie per combattere una pandemia. Per questo sarà necessario l'**uso di adiuvanti**, come i sali di alluminio o l'MF59 o in alternativa l'uso della via intradermica, che richiede quantità molto ridotte di vaccino.

Le considerazioni da fare dopo aver letto questo articolo sono numerose.

La prima riguarda la constatazione che i ricercatori statunitensi, finalmente, si sono accorti dell'utilità degli adiuvanti, sia come induttori di elevati gradi d'immunità con dosi standard, sia nel permettere una riduzione nella quantità di antigene.

Gli adiuvanti da considerare non sono solo quelli ricordati nella pubblicazione (sali di alluminio (fosfato o idrossido di alluminio ed MF59, cioè una miscela olio (squalene) in acqua), ma andrà preso in considerazione anche l'uso di liposomi, dimostratisi efficaci sia nei confronti del vaccino corrente con l'influenza, che del vaccino contro l'epatite A. I ricercatori e la Sanità pubblica europea hanno fatto passi avanti giganteschi in questo campo che può utilmente concorrere a superare la scarsa quantità di vaccino.

Studi precedenti con un nuovo vaccino contro l'influenza aviaria, dovuta a un altro sottotipo (H5N3) hanno mostrato che l'aggiunta di MF59 permette di ridurre la quantità di antigene a livelli addirittura corrispondenti alla metà di quelli usualmente impiegati (7,5 µg invece di 15) (Stephenson I, et al. *Vaccine* 2003;21:1687-93).

La seconda considerazione riguarda la preoccupazione che l'attuale **virus dell'influenza H5N1 continui a evolvere antigenicamente**, riuscendo ad acquistare la caratteristica di passare da un umano all'altro; ciò si è reso possibile con l'enorme espansione della nicchia ecologica del virus influenzale A, passato dagli uccelli migratori agli allevamenti di animali domestici in decine e decine di Paesi diversi. Al virus H5N1, già sufficientemente evoluto, tanto da avvicinarsi progressivamente al terribile virus della pandemia di spagnola degli anni 1918-1919, manca un solo passaggio, quello indispensabile per assumere le caratteristiche del virus della pandemia: gli manca quella mutazione nell'emoagglutinina che gli permetterebbe di aderire ai recettori che gli umani hanno nelle vie aeree superiori e inferiori. Anche se la letalità, vista oggi in oriente, si potrà con il tempo attenuare, il virus manterrebbe le caratteristiche tragiche di una grave pandemia.

Abbiamo già detto che un vaccino preparato con il virus H5N1, attualmente circolante, con grande probabilità non avrà alcun effetto per la prevenzione del nuovo virus influenzale pandemico; esso, tuttavia, può avere **diverse applicazioni**:

- Mette le Aziende che preparano il vaccino influenzale in condizione di esercitarsi per l'impegno maggiore, alle quali potranno essere chiamate, cioè quello di preparare un vaccino contro il virus della pandemia;
- Comincia a fornire le prime indicazioni sulla quantità di antigene, sul numero delle dosi da somministrare e sugli effetti collaterali di questo tipo di vaccini;
- È utile per l'immunizzazione delle categorie a rischio d'infezione da H5N1; il virus H5N1, come abbiamo visto, riesce a superare la barriera di specie quando l'inoculum sia particolarmente pesante, come può accadere per i veterinari, gli allevatori, gli addetti ai mercati avicoli e altri

- Può ugualmente essere utile per la vaccinazione dei volatili, che si vogliano difendere e che siano sottoposti a una situazione di rischio (in alternativa alla distruzione, che viene attualmente eseguita in decine di milioni di polli, anatre, tacchini e altri uccelli).

Come ricorda Poland nel suo commento (Poland GA. *Vaccines against avian influenza – A race against time*. *N Engl J Med* 2006;354:1411-3), a parte gli studi sugli adiuvanti, sono necessarie ricerche su altri tipi di vaccini, costituiti da virus vivi attenuati (adattati al freddo); essi usando i sottotipi correnti, sono risultati altamente immunogenici e hanno un'evidente attività di cross-protezione. Ma esistono anche i vaccini a DNA e i vaccini con vettori adenovirali. Sono necessari infine studi sulle nuove tecniche per la moltiplicazione del virus influenzale, al posto delle uova embrionale: si tratta di colture cellulari che aumenterebbero all'infinito la velocità di produzione di un vaccino, velocità che al momento attuale è legata alla disponibilità di uova fecondate.