

MeB – Pagine Elettroniche

Volume IX

Dicembre 2006

numero 10

APPUNTI DI TERAPIA

Immunogenicità del vaccino contro l'influenza in bambini da 6 a 23 mesi

Giorgio Bartolozzi

Membro della Commissione Nazionale Vaccini

Indirizzo per corrispondenza: bartolozzi@unifi.it

Per i bambini dai 6 ai 23 mesi è presente un rischio elevato di ospedalizzazione per influenza (Neuzil KM, et al. *N Engl J Med* 2000;342:225-31). La vaccinazione contro l'influenza è la modalità principale per ridurre l'effetto della malattia sui bambini, per i quali il vaccino si è dimostrato sicuro ed efficace (Colombo C et al. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2001;49:157-62). Per queste ragioni l'*Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) ha raccomandato che, a partire dall'autunno del 2004 i bambini da 6 mesi a 23 mesi ricevano tutti il vaccino trivalente inattivato contro l'influenza (TIV) (CDC. *MMWR Recomm Rep* 2004;53(RR06):1-40). Per questo gruppo di bambini, che non erano stati mai vaccinati, sono necessarie due dosi per avere una risposta protettiva. Tuttavia va considerato che somministrare due dosi a bambini da 6 a 23 mesi nel periodo di tempo fra settembre e novembre è effettivamente molto impegnativo: nell'anno precedente (2003) la proporzione di bambini che avevano ricevuto 1 dose era quasi il doppio di quella che avevano ricevuto due dosi al 27 dicembre di quell'anno (27% contro il 15%).

Capita spesso che venga eseguita un'immunizzazione parziale (cioè con una sola dose) con il vaccino contro l'influenza anche nei bambini ad alto rischio (al di sotto dei 9 anni) che si vaccinino nella prima volta.

Invece della somministrazione di due dosi di TIV in autunno, molti ricercatori hanno seguito una via alternativa, basandosi sul concetto che la somministrazione di una dose in primavera può immunizzare i lattanti a sufficienza per far sì che una singola dose di TIV possa essere necessaria nella stagione influenzale successiva (Walter EB, Neuzil KM, Zhu Y, et al. Influenza vaccine immunogenicity in 6- to 23-month old children: are identical antigens necessary for priming?. *Pediatrics* 118:e570-8, 2006).

In precedenza era stato riportato dagli stessi autori che la risposta anticorpale e la percentuale di reattogenicità era simile in bambini da 6 a 23 mesi che avevano avuto due dosi di TIV, a distanza di un mese l'una dall'altra, in autunno, in confronto con una schedula che prevedeva una dose di TIV in primavera, seguita 6 mesi dopo da una dose in autunno, contenente lo stesso antigene influenzale (Englund JA, et al. *Pediatrics* 2005;115:1039-47).

Nello studio attuale gli autori hanno esaminato se la somministrazione di una dose in primavera del vaccino contro

l'influenza, preparato nell'anno precedente, immunizzava i lattanti quando la seconda dose veniva eseguita nell'autunno successivo, tenendo conto che le due dosi di TIV contenevano differenti antigeni A/H3N2 e B. I risultati sono stati confrontati per l'immunogenicità con quelli ottenuti con due dosi di TIV contenenti gli stessi antigeni, somministrate come di regola, a distanza di un mese l'una dall'altra, nell'autunno dello stesso anno.

Bambini sani, nati fra il primo novembre 2002 e il 31 dicembre 2003 sono stati reclutati in primavera e sono stati assegnati a caso a un gruppo che seguiva la schedula alternativa (una dose a primavera + una dose in autunno successivo, con vaccini contenenti antigeni diversi) e a un gruppo che seguiva la schedula standard in autunno con due dosi dello stesso vaccino.

La reattogenicità venne stabilita secondo i diari tenuti dai genitori e con la sorveglianza telefonica. Venne prelevato del sangue dopo la seconda dose di vaccino trivalente in tutti i bambini e dopo la prima dose di vaccino nel gruppo vaccinato in autunno.

L'obiettivo dello studio è stato quello di dimostrare la non inferiorità della risposta anticorpale dopo la schedula che prevedeva la somministrazione in primavera in confronto alla schedula standard autunnale, nonostante si trattasse di vaccini diversi. La non inferiorità si è basata sulla proporzione di soggetti, in ogni gruppo, con valori del titolo di anticorpi inibenti l'emoagglutinazione $\geq 1:32$ di due dei tre antigeni (H1N1, H3N2 e B), contenuti nel vaccino 2004-2005.

Un totale di 468 bambini venne assegnato a caso al gruppo primavera (233 bambini) o al gruppo autunno (235 bambini) allo scopo di ricevere il vaccino inattivato trivalente contro l'influenza.

Vennero notate eccellenti percentuali di risposte al vaccino A/H1N1, con un livello anticorpale $\geq 1:32$, sia nel gruppo primavera (86%) che nel gruppo autunno (93%). La percentuale di risposta all'H1N1 nel gruppo primavera non fu inferiore al gruppo autunno. La non inferiorità nel gruppo primavera non era tuttavia presente verso gli altri due antigeni dell'influenza: per l'A/H3N2 la risposta fu del 70% nel gruppo primavera versus l'83% per il gruppo autunno, mentre la risposta al vaccino B fu del 39% in primavera e dell'88% nel gruppo autunno.

Dopo due dosi di vaccino, il titolo medio geometrico di anticorpi fu ancor meno elevato nel gruppo primavera sia per gli antigeni A/H3N2 che B. Per ognuno dei 3 antigeni del vaccino, i titoli medi geometrici di anticorpi per il gruppo primavera versus il gruppo autunno furono rispettivamente:

- Per A/H1N1 $79,5 \pm 3,3$ e $91,9 \pm 2,6$
- Per A/H3N2 $57,1 \pm 4,1$ e $77,8 \pm 3,7$
- Per B $18 \pm 2,4$ e $61,6 \pm 2,5$

D'altra parte una proporzione, significativamente più elevata, di bambini nel gruppo primavera presentarono livelli potenzialmente protettivi di anticorpi verso tutti e 3 gli antigeni, dopo la prima dose autunnale del vaccino inattivato trivalente contro l'influenza, in confronto ai bambini del gruppo autunno che avevano ricevuto solo la prima dose.

Per l'influenza A/H1N1 è stato trovato un livello anticorpale $\geq 1:32$ nel 86% dei bambini nel gruppo primavera contro il 55% dei bambini nel gruppo autunno. Ugualmente per l'influenza A/H3N2, il 70% in primavera e il 47% dei bambini nel gruppo autunno hanno livelli anticorpali $\geq 1:32$; per l'influenza B, le proporzioni furono del 39% per i bambini del gruppo primavera e del 16% dei bambini nel gruppo autunno.

La reattogenicità dopo la somministrazione del vaccino trivalente inattivato fu minima in ambedue i gruppi di bambini e non cambiò a seconda della dose.

Mentre la risposta immune allo stesso antigene A/H1N1, usato in primavera e in autunno, fu simile in ambedue i gruppi, la vaccinazione con differenti antigeni A/H3N2 e B in primavera ha prodotto una risposta immune più bassa per tutti e due gli antigeni in confronto ai livelli ritrovati in bambini che avevano ricevuto lo stesso tipo di vaccino in autunno. Tuttavia, ~ 70% dei bambini del gruppo primavera ha una risposta protettiva all'antigene H3N2 dopo due dosi. L'inizio della vaccinazione contro l'influenza in primavera fu superiore a 1 dose di vaccino inattivato contro l'influenza in autunno.

Gli Autori concludono che l'obiettivo di dare due dosi di vaccino contro l'influenza a distanza di un mese l'una dall'altra, in bambini mai vaccinati in precedenza, all'interno della stessa stretta stagione influenzale, è una sfida non ancora risolta: soltanto circa la metà dei bambini da 6 mesi a 23 mesi di età hanno ricevuto il vaccino contro l'influenza. Usando la schedula della dose in primavera, gli autori sono stati capaci di somministrare due dosi di vaccino inattivato trivalente contro l'influenza in una proporzione più alta di pazienti nella prima parte della stagione influenzale.

Negli anni nei quali vi sia vaccino anti-influenzale a disposizione e il vaccino avanzi alla fine della stagione, i lattanti che si vaccinano per la prima volta e che ricevono la prima dose in primavera, hanno una protezione più elevata e più precoce in un'alta proporzione di lattanti in autunno. Questa strategia può essere particolarmente vantaggiosa, secondo gli Autori, quando vi sia un più precoce inizio della stagione influenzale, come è avvenuto nel 2003.

La somministrazione di una prima dose in primavera può anche offrire, secondo gli autori, altri vantaggi: la maggior parte dei lattanti mai vaccinati possono non eseguire la seconda dose di vaccino inattivato contro l'influenza in autunno per la mancanza improvvisa di vaccino o per altre ragioni, come il potenziale suggerimento di usare nuovi antigeni. Anche con cambiamenti stagionali negli antigeni del vaccino contro l'influenza, dando una dose di vaccino trivalente in primavera, questi bambini sono più protetti contro l'influenza di bambini che ricevono una sola dose in autunno.

Insomma, concludono gli autori, i loro dati suggeriscono che non sono necessari antigeni influenzali uguali per vaccinare i bambini e che modalità nuove di uso del vaccino con-

tro l'influenza, come la somministrazione di una dose in primavera possono portare a una più precoce e più completa immunizzazione dei piccoli bambini.

CONSIDERAZIONI PERSONALI

La considerazione che mi viene in mente per prima (e quella che mi ha fatto scegliere questa pubblicazione) è che il vaccino contro l'influenza, comunque venga somministrato (primavera una dose e autunno una dose, ovvero due dosi in autunno) è immunogeno e poco reattogeno, anche in bambini fra i 7 e i 23 mesi. In un momento in cui circola una relazione Cochrane (Lancet) che afferma che il vaccino inattivato contro l'influenza nei bambini da 6 mesi a 23 mesi ha un effetto uguale al placebo, una pubblicazione come quella sopra riportata fornisce un po' di ossigeno ai pediatri, amanti delle vaccinazioni, anche se non parla direttamente di efficacia, ma solo d'immunogenicità.

La proposta di somministrare una dose in primavera e la seconda dose in autunno, per bambini fra i 7 e i 23 mesi, per le difficoltà che si incontrano a praticare le due dosi necessarie nel periodo autunnale pre-influenzale è apparentemente intelligente, ma cozza contro la realtà: in primavera abbiamo a disposizione il vaccino della stagione influenzale precedente, che sarà, nella maggior parte dei casi, differente per almeno uno o due o eventualmente tutti i componenti, in confronto al vaccino disponibile in autunno per la stagione influenzale successiva. La pubblicazione lo dice chiaro: per il tipo H1N1 che è rimasto lo stesso da un anno all'altro, la risposta anticorpale dopo la dose autunnale è elevata come quella che si ottiene con due dosi in autunno. Ma per gli altri due tipi, che erano diversi nei due vaccini (quello della primavera e quello dell'autunno) la risposta fu un po' inferiore per uno e molto inferiore per l'altro: di sicuro la differenza fu minore quando il tipo usato nel vaccino in autunno era poco diverso da quello usato in primavera, mentre fu più elevata quando le differenze fra gli antigeni furono maggiori.

Quindi, a mio parere, il suggerimento di una dose in primavera e di una in autunno non mi sembra perseguibile, anche se intelligente; i nostri sforzi debbono invece essere rivolti a eseguire la seconda dose, a distanza di un mese, nel maggior numero di bambini che hanno eseguito, per la prima volta nella loro vita, la prima dose della vaccinazione contro l'influenza. Queste difficoltà d'altra parte riguardano solo il primo anno di somministrazione del vaccino anti-influenzale, perché negli anni successivi, e per sempre, basta una sola dose.

Un altro punto d'interesse è che il "priming", attuato con la prima dose, è ben evidente alla seconda dose, dopo circa 6 mesi, il che sottolinea una volta di più che l'evanescenza dell'immunità, indotta dalla malattia o dal vaccino, riguarda solo gli anticorpi di superficie (IgA) e non gli anticorpi circolanti (IgG): ancor oggi, in qualche soggetto molto vecchio, sopravvissuto alla spagnola del 1918-1919, sono ancora presenti gli anticorpi specifici. Da tutto questo deriva il concetto di "biblioteca anticorpale", che ognuno porta con sé durante tutta la vita e che aumenta anno dopo anno per la malattia o per le vaccinazioni. Ecco perché il vecchio si ammala 10 volte più di rado (anche se in maniera più grave) del bambino

dei primi anni, che d'altra parte (naïve nei confronti del virus dell'influenza) si ammala più spesso (ma fortunatamente in modo lieve) e che viene considerato oggi come "l'untore".