

# La pertosse ai tempi del vaccino acellulare

Nelle popolazioni vaccinate si assiste, in questi anni, a un ritorno della pertosse. Il problema è di stretta attualità, come dimostra l'epidemia che si è registrata nel 2010 in California e che, nonostante una elevata copertura vaccinale, è stata la peggiore dal 1948, con migliaia di casi e numerosi decessi [1]. Sul *N Engl J Med* è stato recentemente pubblicato un lavoro che ha indagato la durata della protezione dopo la quinta dose di vaccino antipertosse acellulare (DTaP); il ciclo vaccinale previsto consta di tre dosi successive a 2-4-6 mesi, più una quarta dose tra 15 e 20 mesi e una quinta tra 4 e 7 anni [2]. I risultati del lavoro hanno dimostrato una evanescenza della protezione permettendo addirittura di quantificarla: ogni anno che passa dopo la quinta dose di DTaP aumenta del 42% il rischio di prendere la pertosse. Registrando una efficacia iniziale del 90%, dopo 5 anni i soggetti vaccinati avrebbero una probabilità di ammalarsi del 42% rispetto ai non vaccinati; considerando che gli studi di efficacia sui vaccini acellulari hanno evidenziato una efficacia massima dell'85% c'è da essere preoccupati [3]. Lo studio rileva anche che il picco d'incidenza dei casi di pertosse si è avuto nei soggetti di 8-11 anni vaccinati esclusivamente con vaccino acellulare, mentre l'incidenza precipita per i soggetti tra i 9 e i 15 anni che erano stati vaccinati col vaccino a cellula intera seppure da più tempo; questo (come i buoni risultati di protezione ottenuti durante il lungo periodo di utilizzo del vaccino a cellula intera) fa pensare a una persistenza di protezione molto maggiore da parte di questo vaccino.

Come fronteggiare questa situazione?

F. Giovanetti ci ricorda come sia "essenziale iniziare il ciclo vaccinale a partire dal compimento dei 2 mesi... rispettare i tempi dei richiami, a 5-6 anni e a 14-16 anni, utilizzando il vaccino difterite-tetano-pertosse acellulare a dosaggio ridotto (DTaP) [4]. Ignoriamo però i dati di copertura tra gli adolescenti italiani [5].

*Si può proporre anche la cosiddetta strategia cocoon [6]. Nello stesso tempo, è indispensabile potenziare la sorveglianza con metodiche di laboratorio affidabili".* Condividiamo pienamente tutto, ma resta una serie di dubbi: quale saranno la efficacia e la durata del DTaP? Aumenteranno gli effetti locali con le ripetute dosi di DTaP? E i costi? E le difficoltà organizzative in età in cui non sono previsti altri richiami vaccinali? E il rischio che la strategia cocoon lasci scoperte proprio quelle famiglie "a rischio sociale" più difficili da raggiungere?

La soluzione auspicata dagli Autori dell'articolo del *N Engl J Med* (alcuni dei quali confessano di ricevere compensi un po' da tutte le aziende del settore) è invece la produzione di un nuovo vaccino acellulare capace di produrre una immunità più duratura.

Cosa anche questa condivisibile, ma che permette l'insinuarsi di pensieri maliziosi su possibili conflitti d'interesse.

Su questo scenario vorrei fare alcune scomode considerazioni: lo studio ha "misurato" in un contesto reale l'efficacia deludente del vaccino acellulare, mentre quello a cellula intera sembra essere stato nettamente superiore. Ma perché il vaccino a cellula intera fu rimpiazzato da quello acellulare nonostante i buoni risultati riportati?

Sicuramente il vaccino non piaceva a pediatri e utenti perché molto reattogeno, ma occorre anche certificare l'equivalenza o superiorità di efficacia dei nuovi vaccini.

Sul sito governativo del CDC a proposito dell'efficacia vaccinale del DTaP si legge che "when studied, the acellular pertussis vaccine was significantly more effective than whole-cell DTP" [7].

Ma siamo proprio sicuri che sia così?

La citata revisione Cochrane [3] ci aiuta a fare un esercizio di memoria storica:

1. L'efficacia assoluta attribuita al vaccino acellulare rispetto alla tosse convulsa varia dal 71% (Trollfors 1995) all'85% (Gustafsson 1996) mentre al vaccino a cellula intera è attribuita un'efficacia variabile dal 36% (Greco 1996) al 96% (Simondon 1997).
2. Negli studi che hanno confrontato l'efficacia relativa dell'acellulare ri-

spetto al vaccino a cellula intera si va invece da 0,25 (Greco 1996) a 2,42 (Simondon 1997), dove il rischio relativo < 1 indica superiorità dell'acellulare.

3. L'efficacia assoluta contro la pertosse è invece tra il 41% (AHGSPV 1988) e il 78% (Gustafsson 1996) per l'acellulare e tra il 23% (Greco 1996) e l'83% (PVSG 1998) per il vaccino a cellula intera. Un solo lavoro compara l'efficacia relativa vs la diagnosi di pertosse (Simondon 1997), il cui risultato è stato 1,54.
4. Il vaccino acellulare conferma invece di essere sicuramente meno reattivo di quello a cellula intera, soprattutto per quel che riguarda le reazioni "minori"; i cicli vaccinali interrotti a causa di reazioni al vaccino risultano essere di meno e presumibilmente (*likely*) si hanno meno episodi di convulsioni febbrili e di ipotonia-iporeattività nel corso del ciclo primario (ma non nei booster). Con entrambi i vaccini era *inesistente* il rischio di encefalopatia mentre era uguale il rischio di morte.

La conclusione della revisione è che non tutti i vaccini a cellula intera dimostravano la stessa efficacia (ma anche i vaccini acellulari dimostrano una grande variabilità e il miglior risultato del vaccino a cellula intera è superiore al miglior risultato dell'acellulare). Ve n'erano di molto poco efficaci (come quelli usati nello studio di Greco 1996 e di Gustafsson 1996) tanto da giungere alla ovvia conclusione che, a causa di questa variabilità, è difficile interpretare i risultati e che i vaccini acellulari sono più efficaci dei vaccini a cellule intere di bassa efficacia, ma possono essere meno efficaci di quelli ad alta efficacia (!).

Da notare che negli studi che hanno evidenziato una efficacia molto bassa del vaccino a cellula intera è stata usata una scheda vaccinale con tre dosi invece di quella usuale a quattro dosi [8-9].

In conclusione, si scelse di sostituire un vaccino, che aveva dato buona prova di efficacia sul campo, che smentiva i timori di essere causa di encefalopatie ma che aveva il difetto di essere reattogeno, con un altro di costo molto maggiore, meno

Per corrispondenza:

Red

e-mail: [redazione@quaderniacp.it](mailto:redazione@quaderniacp.it)

reattogeno ma che aveva prove di efficacia dimostrata solo a breve termine e comunque non superiore.

Non ce la sentiamo di dire che sia necessario tornare al vaccino a cellula intera (attualmente oggi non disponibile) e siamo sicuri che questa ipotesi non verrà neppure presa in considerazione.

Ci piacerebbe però che l'inevitabile aggiustamento della strategia vaccinale fosse assunto da un Sistema che spieghi minuziosamente il perché delle sue scelte e che non lasci spazio alla insinuazione di pensieri maliziosi in quanto ben attento alla separazione dei ruoli e delle regole: da una parte il mondo delle aziende e delle loro ricerche che devono essere condotte in modo rigoroso, confrontando il nuovo prodotto col miglior competitor disponibile; dall'altra parte i controllori istituzionali che devono in totale

indipendenza verificare i dati per garantire scelte di politica vaccinale al di sopra di ogni sospetto.

L'esperienza californiana dimostra, una volta di più, quanto queste scelte siano delicate e difficili e come non sempre quello che sembra ovvio (come l'uso di un vaccino meno reattivo) si dimostrerà anche realmente utile ed efficace. L'insidia è sempre dietro l'angolo.

Rosario Cavallo

e-mail: rosario.cavallo.2qkp@alice.it

#### Bibliografia

- [1] <http://www.epicentro.iss.it/problemi/pertosse/pertosse.asp>.  
 [2] Klein NP, Bartlett J, Rowhani-Rahbar A, Fireman B, Baxter R. Waning protection after fifth dose of acellular pertussis vaccine in children. *N Engl J Med* 2012;367:1012-9. doi: 10.1056/NEJMoa1200850.

[3] Zhang L, Prietsch SO, Axelsson I, Halperin SA. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(3): CD001478.

[4] Giovanetti F. La copertura vaccinale è alta, ma la *Bordetella pertussis* circola ancora. *Quaderni acp* 2011;18:175.

[5] Ministero della Salute. Malattie infettive e vaccinazioni. Coperture vaccinali. <http://www.salute.gov.it/malattieInfettive/malattieInfettive.jsp>.

[6] Healy CM, Rench MA, Baker CJ. Implementation of Cocooning against Pertussis in a High-Risk Population. *Clin Infect Dis* 2011;52:157-62.

[7] <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/pert.pdf>.

[8] Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P, et al. A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. Progetto Pertosse Working Group. *N Engl J Med* 1996;334:341-8.

[9] Gustafsson L, Hallander HO, Olin P, Reizenstein E, Storsaeter J. A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular, and a whole-cell pertussis vaccine. *N Engl J Med* 1996; 334:349-55.

#### Un altro punto di vista...

I programmi di vaccinazione intrapresi da numerosi Stati a partire dagli anni Cinquanta hanno ridotto sia la morbilità sia la mortalità da *Bordetella pertussis*, con alterne vicende: sono esempi da manuale le severe epidemie conseguenti a periodi di diminuita accettazione del vaccino in Giappone, Regno Unito, Svezia e altrove [1].

L'andamento della pertosse in epoca pre-vaccinale era ciclico, con una costante elevata incidenza e picchi epidemici circa ogni due anni. Dopo l'introduzione della vaccinazione si è giunti a un buon controllo della malattia, con picchi epidemici molto meno pronunciati e intervalli interepidemici più lunghi. Si stima che nei Paesi sviluppati il tasso medio di riproduzione della pertosse ( $R_0$ ), ossia quel numero che indica la contagiosità della malattia, sia intorno a 15. Si tratta di un livello alto, simile a quello del morbillo. In effetti, il morbillo è eliminabile se si raggiungono coperture pari almeno al 95%, in quanto il vaccino è molto efficace (95% dopo la prima dose, 99% dopo la seconda).

Al contrario, nessun vaccino della pertosse, né quello a cellula intera, né il vaccino acellulare, raggiunge un'efficacia così elevata. Inoltre i vaccini antipertosse proteggono più efficacemente dalla malattia che dall'infezione, per cui la *B. pertussis* può continuare a circolare (sebbene in modo ridotto) anche nelle comunità vaccinate. Infine, l'immunità verso la *B. pertussis*, sia naturale sia da vaccino, tende a diminuire nel tempo sino ad annullarsi, sicché l'obiettivo dell'eliminazione della pertosse non è attualmente raggiungibile.

È invece possibile giungere a un controllo della malattia, con una importante riduzione di morbilità e mortalità. La maggioranza dei Paesi sviluppati ha introdotto il vaccino acellulare, in quanto considerato più sicuro e di dimostrata efficacia, sulla base di vari trial clinici. Personalmente continuo a ritenere che sia stata una scelta giusta, nonostante gli ultimi dati indichino una riduzione della protezione nel tempo: ricordo molto bene la scarsa accettazione del vaccino a cellula intera sia tra i pediatri sia tra i genitori.

Non è quindi possibile tornare indietro. Penso che invece si dovrebbe guardare avanti: tenendo a mente ciò che sta accadendo negli Stati Uniti, dovremmo ridurre quel serbatoio di suscettibili che si sta accumulando tra gli adolescenti e gli adulti, e valutare la strategia cocoon [2]. Non vi sono ostacoli insormontabili, ma è necessaria una forte volontà da parte delle istituzioni e la sensibilizzazione della popolazione. Siamo ancora in tempo per evitare che l'esperienza degli Stati Uniti possa ripetersi anche da noi.

**Conflitto d'interessi.** Negli ultimi dieci anni l'Autore ha accettato inviti da Wyeth (ora Pfizer), Sanofi Pasteur, Novartis Vaccines e GSK per la partecipazione a convegni.

#### Bibliografia

- [1] Gangarosa EJ, Galazka AM, Wolfe CR, et al. Impact of anti-vaccine movements on pertussis control: the untold story. *Lancet* 1998;351:356-61.  
 [2] Healy CM, Rench MA, Baker CJ. Implementation of cocooning against pertussis in a high-risk population. *Clin Infect Dis* 2011;52:157-62.

Franco Giovanetti

e-mail: Giovanetti58@alice.it