

# Il vaccino Tetano, Difterite, Pertosse acellulare non assicura una adeguata immunità contro la pertosse negli adolescenti

Skoff TH, Martin SW.

Impact of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis Vaccinations on Reported Pertussis Cases Among Those 11 to 18 Years of Age in an Era of Waning Pertussis Immunity: A Follow-up Analysis

JAMA Pediatr. 2016 1;170(5):453-8

## Metodo

### Obiettivo (con tipo studio)

Analisi retrospettiva per valutare nel tempo l'efficacia del vaccino antitetanico, antidifterico ridotto, anti pertossico acellulare (Tdap) utilizzato come booster nei soggetti di età compresa tra 11 e 18 anni esposti al passaggio del ciclo primario dal vaccino antipertosse cellulare a quello acellulare.

### Popolazione

Tutti i casi di pertosse riportati dal 1° gennaio 1990 al 31 dicembre 2014 negli Stati Uniti d'America. I casi venivano suddivisi in certi, probabili e sconosciuti, ed è stata effettuata una stratificazione per età: < 1 anno, 1-10 anni, 11-18 anni, > 19 anni.

### Esposizione

Programma di vaccinazione Tdap e transizione dal vaccino anti Pertosse intero a quello acellulare.

### Outcome/Esiti

Rapporto tra tassi di incidenza di pertosse (definiti come rapporto tra l'incidenza tra gli 11 e i 18 anni e l'incidenza complessiva in tutte le altre classi di età) nel periodo pre-Tdap (1990-2004) e post-Tdap (2005-2014). L'anno 2010 è stato considerato un break point in quanto da quell'anno tutti gli adolescenti vaccinati con il booster Tdap avevano eseguito il ciclo vaccinale primario di 5 dosi con il vaccino antidifterico, antitetanico, antipertossico acellulare DTaP.

### Tempo

Dal 1 Gennaio 1990 al 31 Dicembre 2014.

## Risultati principali

I dati sono stati raccolti dal National Notifiable Diseases Surveillance System e la diagnosi è stata effettuata dai Dipartimenti di Salute locali e statali sulla base della definizione rilasciata dal Council of State and Territorial Epidemiologists. Tra il 1990 e il 2014 sono stati riportati negli Stati Uniti 356.557 casi di pertosse. Di questi, 191.914 (53.8%) erano di sesso femminile e 240.665 (67.5%) erano bianchi. L'incidenza totale è aumentata da 1.7 a 4 su 100.000 tra il 1990 e il 2003, mentre gli ultimi anni sono stati caratterizzati da picchi epidemici. L'incidenza è risultata più elevata tra i bambini di età inferiore a 1 anno di vita per tutto

il periodo dell'analisi. I tassi di pertosse erano paragonabili tra tutti gli altri gruppi di età, fino alla fine degli anni 2000, quando è emerso un aumento di casi di pertosse tra i bambini di età compresa tra 1 e 10 anni. Dal 2014 un secondo picco di elevata incidenza ha riguardato adolescenti tra gli 11 e i 18 anni. L'inclinazione delle curve ottenute mediante l'analisi segmentata di regressione ha evidenziato un impatto positivo della vaccinazione acellulare subito dopo la sua introduzione (pendenza, -0.4959;  $p < 0.001$ ), mentre una inversione di tendenza è stata osservata nel 2010, quando l'incidenza di malattia tra i soggetti di età compresa tra 11 e 18 anni, è aumentata con un tasso più veloce di tutti gli altri gruppi di età associati (pendenza, 0.5727;  $p < 0.001$ ).

## Conclusioni

L'introduzione del vaccino Tdap si è associata a un' iniziale diminuzione dei casi di pertosse, ma tale trend si è invertito a partire dal 2010, con un netto aumento delle infezioni negli adolescenti. Il 2010 rappresenta infatti l'anno nel quale i primi ragazzi vaccinati con il vaccino acellulare per tutte le dosi previste sono entrati in età adolescenziale. Nonostante le apparenti limitazioni del vaccino, il Tdap rimane ad oggi la miglior prevenzione verso la malattia negli adolescenti.

## Altri studi sull'argomento

Il vaccino Tdap è stato introdotto negli USA nel 2005 come dose booster negli adolescenti e adulti. Un precedente studio retrospettivo degli stessi autori aveva rilevato un'aumentata incidenza di Pertosse negli adolescenti prima dell'introduzione del Tdap, seguita da un rapido decremento dopo l'uso del vaccino (dal 2005 al 2009), suggerendo la necessità di aumentare la copertura vaccinale negli adolescenti e adulti per ottenere un completo beneficio diretto e indiretto della vaccinazione [1]. Una revisione sistematica sull'efficacia dei vaccini antipertosse acellulari e a cellule intere ad oggi disponibile ha rilevato un'efficacia dell' 84.4% (IC 95% 80.7 - 87.4) per il vaccino acellulare misurata su studi randomizzati controllati (2 studi) e del 74% (IC 95% 51.0 - 86.0) su studi osservazionali (5 studi) in confronto a un'efficacia del 94.1% (IC 95% 87.7 - 97.2) per il vaccino a cellule intere (3 studi osservazionali). L'efficacia è stata misurata sulla diagnosi clinica e complicanze della malattia entro tre anni dal completamento del ciclo vaccinale [2]. Una metanalisi su 12 studi primari ha valutato l'efficacia della vaccinazione DTaP a 3 dosi vs 5 dosi. Nessuno dei due protocolli vaccinali si è dimostrato più efficace dell'altro, anche se la pratica vaccinale si è dimostrata sicura in tutti i casi. Per ogni anno dopo l'ultima dose di vaccino la pro-

bilità di contrarre pertosse aumentava di 1.33 volte (IC 95% 1.23 - 1.43), con una stima a 8.5 anni dall'ultima dose di vaccino di una immunità residua nel 10% dei bambini vaccinati [3]. Uno studio caso-controllo nidificato canadese ha verificato l'efficacia della vaccinazione antipertosse acellulare in una corte di 5867 persone vaccinate tra il 2009 e il 2013. L'efficacia a 1-3 anni dalla vaccinazione era dell'84% (IC 95% 77% - 89%), con un calo al 62% (IC 95% 42% - 75%) a 4-7 anni e al 41% (IC 95% 0% - 66%) dopo 8 anni. A causa del rapido declino dopo 4 anni dalla vaccinazione, gli autori dello studio propongono di prevedere la vaccinazione della gestante o l'esecuzione di una dose booster con vaccino a cellule intere [4]. Da vari studi si documenta un'aumentata incidenza di Pertosse, legata sia a probabili modifiche biologiche di Bordetella Pertussis, sia a una minore efficacia e minore durata della protezione offerta dal vaccino acellulare, tanto da ipotizzare la somministrazione di almeno una dose di vaccino intero nel corso del programma vaccinale [5-7]. Uno studio epidemiologico italiano ha osservato l'andamento della Pertosse in Italia nell'ultimo secolo. Viene segnalato che la riduzione della mortalità per Pertosse si era verificata già prima dell'introduzione del vaccino, mentre l'incidenza della malattia si è ridotta solo in seguito alla vaccinazione. I dati italiani non evidenziano un aumento dell'incidenza cumulativa né un aumento nella fascia di età > 15 anni, come riportato invece in altri paesi. Il mancato riconoscimento della malattia a causa della presentazione atipica e lo scarso utilizzo dei test di laboratorio potrebbero essere responsabili della ridotta segnalazione. Ciò potrebbe inficiare i dati reali di incidenza e compromettere la gestione dei programmi vaccinali (Box) [8].

### Che cosa aggiunge questo studio

Lo studio conferma il calo dell'immunità indotta da vaccino Tdap, particolarmente negli adolescenti sottoposti al ciclo primario con il vaccino acellulare DTaP; ribadisce comunque che la vaccinazione è la migliore strategia preventiva contro la Pertosse e raccomanda di considerare una dose addizionale di vaccino nei soggetti ad alto rischio e nelle donne in gravidanza per proteggere i neonati, categoria sicuramente più a rischio di tutte le altre.

### Commento

#### Validità interna

**Disegno dello studio:** il grosso limite di questo studio è l'assenza dei dati relativi alla copertura vaccinale alle varie fasce di età considerate.

**Esiti:** le incidenze relative calcolate nel tempo, per coorte di nascita, pur rappresentando un dato grezzo, sono effettivamente correlabili anche alla schedula vaccinale corrente.

**Conflitto di interesse:** gli autori dichiarano assenza di conflitto di interesse.

#### Trasferibilità

**Popolazione studiata:** non del tutto sovrapponibile alla popolazione italiana, sia perchè il ciclo primario si basa su 4 e non 5 dosi entro i 6 anni, sia perchè l'introduzione del vaccino acellulare nel ciclo primario è avvenuta più tardi (dopo il 1995) rispetto agli Stati Uniti (gradualmente dal 1990). L'introduzione del vaccino tipo adulto Tdap come dose booster negli adolescenti è avvenuta

in Italia dal 2005 come negli Stati Uniti.

**Tipo di intervento:** difficilmente realizzabile nella nostra realtà per la scarsa abitudine alla segnalazione delle malattie infettive; un'ulteriore difficoltà riguarda l'assenza di un piano nazionale vaccini in quanto, a seguito della modifica del titolo V della Costituzione sono state assegnate alle Regioni le competenze in materia di prevenzione.

1. Skoff TH, Cohn AC, Clark TA, et al. Early Impact of the US Tdap vaccination program on pertussis trends. Arch Pediatr Adolesc Med. 2012;166(4):344-9
2. Fulton TR, Phadke VK, Orenstein WA, et al. Protective Effect of Contemporary Pertussis Vaccines: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Infect Dis. 2016;62(9):1100-10
3. McGirr A, Fisman DN. Duration of pertussis immunity after DTaP immunization: a meta-analysis. Pediatrics. 2015;135(2):331-43
4. Schwartz KL, Kwong JC, Deeks SL, et al. Effectiveness of pertussis vaccination and duration of immunity. CMAJ. 2016;188(16):E399-E406
5. Witt MA, Arias L, Katz PH, et al. Reduced risk of pertussis among persons ever vaccinated with whole cell pertussis vaccine compared to recipients of acellular pertussis vaccines in a large US cohort. Clin Infect Dis. 2013;56(9):1248-54
6. Sheridan SL, Frith K, Snelling TL, et al. Waning vaccine immunity in teenagers primed with whole cell and acellular pertussis vaccine: recent epidemiology. Expert Rev Vaccines. 2014;13(9):1081-106
7. Gambhir M, Clark TA, Cauchemez S, et al. A change in vaccine efficacy and duration of protection explains recent rises in pertussis incidence in the United States. PLoS Comput Biol. 2015;11(4):e1004138
8. Gonfiantini MV, Carloni E, Gesualdo F, et al. Epidemiology of pertussis in Italy: disease trends over the last century. Euro Surveill. 2014;19(40):20921

#### Scheda redatta dal gruppo di lettura di Asolo -Bassano:

*Claudia Grossi, Barbara Andreola, Valentina Savio, Silvia Cavinato, Laura Todesco, Patrizia Bonin, Paolo Schievano, Giacomo Toffol, Maria Luisa Zuccolo.*

### Box

Quaderni acp ha recentemente affrontato il complesso fenomeno del ritorno della pertosse nei paesi sviluppati dopo un lungo periodo in cui la malattia sembrava sotto controllo con un articolo di Franco Giovanetti in cui si discutono le possibili cause e le proposte per aumentare l'efficacia della vaccinazione antipertosse [1].

1. Giovanetti F. Il ritorno della pertosse. Quaderni acp 2016; 39