

Drepanocitosi e malattia invasiva da pneumococco: il vaccino 13-valente non basta. Uno studio di coorte

Oligbu G, Collins S, Sheppard C et al.

Risk of Invasive Pneumococcal Disease in Children with Sickle Cell Disease in England: A National Observational Cohort Study, 2010-2015

Arch Dis Child. 2018;103(7):643-647

Nonostante la vaccinazione PCV13, i pazienti affetti da drepanocitosi (SCD) hanno un rischio 49 volte maggiore rispetto alla popolazione generale di incorrere in malattia invasiva da pneumococco (IPD), e 5 volte maggiore di andare incontro a decesso per questa infezione. Questi i risultati principali di uno studio osservazionale di coorte di buona qualità svolto in Inghilterra tra Settembre 2010 e Dicembre 2015. La maggior parte dei casi di IPD si sono manifestati in pazienti < 2 anni, plausibilmente per la difficoltà di esprimere, nei primi due anni di vita, una risposta anticorpale protettiva verso i germi capsulati, e per l'assenza, nel vaccino 13 valente, dei due sierotipi principalmente responsabili di IPD in questa fascia d'età. Ricordiamo che in Italia attualmente non è diffuso su tutto il territorio nazionale lo screening neonatale di questa patologia, che permetterebbe di iniziare subito la profilassi delle malattie da pneumococco, come avviene in altri paesi europei.

Sickle cell disease and invasive pneumococcal disease: the 13-valent vaccine is not sufficient.

A cohort study

Despite PCV13 vaccination, patients with sickle cell disease have a 49-fold higher risk than the general population of invasive pneumococcal disease (IPD), and 5 times more likely to die from this infection. These are the results of a good quality observational cohort study performed in England between September 2010 and December 2015. Most cases of IPD occurred in patients < 2 years, probably for the difficulty of expressing, in the first two years of life, a protective antibody response to the capsulated germs, and for the absence, in PCV13 vaccine, of the two serotypes mainly responsible for IPD in this age group. A newborn screening for IPD, as it happens in other European countries, would allow to start immediately a prophylaxis of pneumococcal disease, but at the moment in Italy this is not possible.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Studio osservazionale di coorte, svolto in Inghilterra, per descrivere la presentazione clinica, i fattori di rischio, la distribuzione sierologica e l'outcome IPD nei bambini affetti da SCD rispetto ai coetanei non affetti dopo l'introduzione del vaccino antipneumococcico coniugato 13-valente (PCV 13).

Popolazione

Nati in Inghilterra dal 1° Settembre 2010 al 31 Agosto 2014, compresi i bambini con SCD identificata attraverso il progetto nazionale neonatale (NHS Newborn blood spot screening programme) che prevede lo screening alla nascita e successiva conferma diagnostica con prescrizione della profilassi antibiotica dall'età di 3 mesi e vaccinazione antipneumococcica 23 valente all'età di 2 anni.

Esposizione

Vaccinazione PCV13; il vaccino è offerto di routine a tutti i bambini da aprile 2010.

Outcome/Esiti

Malattia invasiva da pneumococco sviluppata entro il 31.12.2015. È stata valutata l'incidenza, la presentazione clinica, i fattori di rischio, i sierotipi e l'esito clinico della IPD in bambini affetti da SCD rispetto ai non affetti, durante il periodo di sorveglianza. I casi di IPD sono stati identificati attraverso il sistema di sorveglianza, definiti dalla positività per *S. pneumoniae* della coltura di un sito normalmente sterile o riscontro del DNA pneumococcico nel liquido cerebrospinale o pleurico.

Tempo

Tra il 1 Settembre 2010 ed il 31 Dicembre 2015.

Risultati principali

La coorte studiata era di 2.716.879 bambini, di cui 700 erano omozigoti per emoglobina S (HbSS) e 304 doppi eterozigoti per emoglobina S e C (HbSC). Di questi ultimi, 11 pazienti HbSS ed un paziente HbSC hanno sviluppato IPD. Tutti erano adeguatamente immunizzati con PCV13 e PPV23 per l'età. Il rischio totale di IPD nella popolazione generale è risultato essere di 32/100.000, mentre nel gruppo di HbSS e nel gruppo HbSC è risultato essere rispettivamente 49 e 10 volte superiore. L'età media all'esordio di IPD nei soggetti con SCD era di 13 mesi, con la maggioranza di casi (9/11, 82%) diagnosticati prima dei 2 anni; il sierogruppo 15, non presente nel vaccino 13 valente, è stato riscontrato nel 73% dei casi (8/11). Le principali manifestazioni cliniche sono state setticemia (7 casi) e infezione delle basse vie respiratorie (4 casi). Non sono stati riscontrati casi di meningite. 3 pazienti con HbSS

sono deceduti, con una mortalità del 27% rispetto alla mortalità < 5% nella popolazione generale.

Conclusioni

I pazienti affetti da drepanocitosi presentano un rischio aumentato di IPD nonostante lo screening neonatale per la drepanocitosi su base nazionale, la profilassi antibiotica e l'alta copertura vaccinale. Hanno anche un rischio aumentato di morte per infezione rispetto ai non affetti da drepanocitosi. La maggior parte dei casi di IPD si sono manifestati in pazienti < 2 anni, plausibilmente per la difficoltà di esprimere, nei primi due anni di vita, una risposta anticorpale protettiva verso i germi capsulati, e per l'assenza, nel vaccino 13 valente, dei due sierotipi principalmente responsabili di IPD in questa fascia d'età (15 e 33F). Tali ceppi vengono coperti dalla vaccinazione 23 valente effettuata dopo i 24 mesi.

Altri studi sull'argomento

La letteratura sull'argomento è scarsa. Una revisione della Cochrane effettuata per determinare l'efficacia della vaccinazione antipneumococcica nella riduzione della morbilità e della mortalità in pazienti affetti da SCD ha analizzato trials randomizzati o semi randomizzati controllati, che andavano a confrontare il vaccino polisaccaridico con quello coniugato in differenti regimi vaccinali. Il vaccino pneumococcico coniugato è risultato sicuro ed efficace, garantendo una buona risposta immunologica nei pazienti affetti da SCD. Il vaccino coniugato viene quindi raccomandato nelle persone affette da SCD. La review non dimostra se i vaccini prevengano l'infezione o riducano il tasso di mortalità. I trials inclusi nella revisione sono stati pubblicati tra il 1983 e il 2003 e non sono stati identificati altri studi significativi a dicembre 2011 [1]. Uno studio americano ha analizzato l'andamento delle ospedalizzazioni, mortalità e sierotipi di IPD nei bambini con SCD rispetto agli altri bambini tra il 1998 e il 2009, utilizzando i dati dell'Active Bacterial Core surveillance (ABCs), per valutare l'impatto dell'introduzione del vaccino PCV-7 nel 2000. Sono stati registrati 3069 casi, di cui 127 (4.1%) avevano SCD e 185 (6%) altri fattori di rischio per IPD. I tassi di IPD tra i bambini con SCD si sono ridotti del 53% (1.118 versus 530 per 100.000), mentre i tassi complessivi tra i bambini afroamericani si sono ridotti del 74% (da 54 a 14 per 100.000). Il tasso di IPD nei bambini con SCD, nonostante la drammatica riduzione seguita all'introduzione del vaccino PCV-7, rimane più alto di quello della popolazione generale afroamericana, suggerendo la necessità di misure preventive più efficaci [2]. Uno studio americano più recente ha valutato l'efficacia delle attuali strategie di prevenzione di IPD descrivendone l'incidenza in bambini con SCD dall'introduzione dei vaccini PCV-7 e PCV-13. Lo studio retrospettivo ha riguardato i casi (dalla nascita ai 21 anni) seguiti presso il Children's Hospitals and Clinics of Minnesota tra il 2000 e il 2014: 180 casi dal 2000 al gennaio 2010 (periodo uno, era PCV-7) e 200 casi da febbraio 2010 ad agosto 2014 (periodo due, era PCV-13). Sono stati riscontrati 11 casi di IPD, 7 nella coorte PCV-7 e 4 dopo l'introduzione di PCV-13. L'età era compresa tra i 6 mesi e gli 11 anni, con una media di 3.4 anni nella coorte PCV-7 e 8.25 anni nella coorte PCV-13. In 8 su 9 casi (89%) i ceppi isolati erano sierotipi non contenuti nei vaccini. Lo studio, pur con i limiti legati alla scarsa numerosità e all'approssimazio-

ne delle stime di incidenza, sottolinea la necessità di discutere sulla necessità, oltre alla vaccinazione con PCV-13, di eseguire la profilassi penicillinica anche per i bambini oltre i 5 anni [3].

Che cosa aggiunge questo studio

Questo studio conferma che, nonostante la vaccinazione PCV13, i pazienti affetti da SCD hanno un rischio 49 volte maggiore rispetto alla popolazione generale di incorrere in IPD e 5 volte maggiore di andare incontro a decesso per infezione. La maggior parte dei casi di IPD in pazienti affetti da SCD sono dovuti a sierotipi non presenti nella vaccinazione PCV13.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: lo studio si occupa di un problema preciso e chiaramente delineato; la popolazione è ben definita grazie allo screening neonatale in atto in Inghilterra ed è confrontata con neonati non affetti ma sottoposti al medesimo protocollo vaccinale. Il follow-up ha coperto un periodo di 5 anni e 4 mesi, adeguato in considerazione del fatto che la malattia invasiva pneumococcica si presenta prevalentemente sotto i 5 anni. Infatti, l'uso della penicillina come profilassi riduce il rischio di infezione pneumococcica nei bambini con drepanocitosi omozigote ed è associata con scarse reazioni avverse [4] con una indicazione assoluta per questa profilassi nei primi cinque anni di vita, secondo le linee guida dell'AIEOP-SITE [5].

Esiti: ben definiti.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Trasferibilità

Popolazione studiata: lo studio è trasferibile alla realtà italiana sia per la popolazione considerata sia per il tipo di intervento. La frequenza dell'allele HbS nella nostra popolazione, così come in Europa, è piuttosto bassa, arrivando allo 0-3%, contro il 15-25% in alcune aree dell'Africa e nelle Antille francesi [6]. Tuttavia la diffusione dell'anemia falciforme nel nostro paese è profondamente cambiata negli ultimi 15-20 anni; infatti questa patologia, che prima era riferita ad aree tradizionalmente endemiche come la Sicilia e alcune zone della Calabria, attualmente è diffusa su tutto il territorio nazionale in particolare nelle regioni del Nord e Centro ed è una malattia emergente nella realtà sanitaria nazionale ed europea, grazie anche all'immigrazione dall'Africa [5,7].

Tipo di intervento: lo screening neonatale permetterebbe di identificare i bambini con SCD e quindi di iniziare una profilassi. Programmi di screening neonatale per la rilevazione della drepanocitosi e altre emoglobinopatie sono attuati in USA, Gran Bretagna e in altre aree europee, mentre in Italia sono stati svolti programmi di screening neonatale per brevi periodi solo in alcune province [8].

1. Davies EG, Riddington C, Lottenberg R, et al. Pneumococcal vaccines for sickle cell disease. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(1): CD003885
2. Payne AB, Link-Gelles R, Azonobi I, et al. Invasive Pneumococcal Disease Among Children With and Without Sickle Cell Disease in the United States, 1998 to 2009. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(12):1308-1312

3. Martin OO, Moquist KL, Hennessy JM, et al. Invasive pneumococcal disease in children with sickle cell disease in the pneumococcal conjugate vaccine era. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65:e26713
4. Rankine-Mullings AE, Owusu-Ofori S. Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(10):CD003427
5. Linee Guida per la Gestione della Malattia Drepanocitica in età pediatrica. Associazione Italiana di Emato-Oncologia Pediatrica 2018.
6. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *The Lancet*. 2010;376(9757):2018-31.
7. De Franceschi L. La drepanocitosi: un problema emergente di salute pubblica. *Prospettive in pediatria* 2014;44(174):88-95.
8. Colombatti R, Samperi P, Menzato F et al. Screening neonatale per la malattia drepanocitica: cosa si fa nel mondo, cosa si fa in Europa, perché in Italia? *Quaderni acp* 2017;23(5):210-13.

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Milano:

Ambrogina Pirola, Maria Luisa Melzi, Claudio Ronconi, Elisabetta Sala, Ferdinando Ragazzon, Gian Piero Del Bono, Patrizia Rogari, Riccardo Cazzaniga, Marta Gozzi, Laura Martelli, Alessandra Lazzerotti, Lucia Di Maio, Alessandra Sala, Maretta Pelagatti, Sara Casagrande, Federica Zucchetti, Aurelio Nova, Chiara Vimercati, Alessandra Brambilla, Cinzia Galimberti, Valeria D'Apolito, Federica Zanetto.

Vi segnaliamo alcuni recenti articoli di interesse sulla drepanocitosi pubblicati in Quaderni ACP

Colombatti R, Samperi P, Menzato F et al. **Screening neonatale per la malattia drepanocitica: cosa si fa nel mondo, cosa si fa in Europa, perché in Italia?** *Quaderni acp* 2017;23(5):210-13

Menzato F, Colombatti R, Sainati L. **Gestione delle principali urgenze nella drepanocitosi in età pediatrica.** *Quaderni acp* 2016;22(2):74-6

Fernicola P, Valletta E. **I tropici in ambulatorio: le emoglobine insolite.** *Quaderni acp* 2018;24(1):33-5

Menzato F, Munaretto V, Colombatti R et al. **Algoritmo diagnostico per l'anemia in età pediatrica.** *Quaderni acp* 2017;23(2):53-61