

LA VACCINAZIONE CONTRO LA PERTOSSE

2 + 1 o 3 + 1 nel primo anno? I risultati dello studio Stoccolma II

GIORGIO BARTOLOZZI

Dipartimento di Pediatria, Università di Firenze

Fra le più accese discussioni degli ultimi anni in tema di vaccinazioni nel nostro Paese, accanto a quella sulla vaccinazione sequenziale contro la polio (passare subito a IPV due dosi, seguite da OPV due dosi?, oppure continuare con 4 dosi di OPV?), vi è stata quella altrettanto importante sulle modalità di esecuzione della vaccinazione contro difterite, tetano e pertosse (DTP): «È più corretto vaccinare con due dosi di DTPa o di DTP intero nei primi mesi di vita, seguite da una terza dose all'età di un anno e da una quarta a 5-6 anni, o è più opportuno praticare 3 dosi ravvicinate nei primi mesi di vita, seguite da una quarta a 12-18 mesi e da una quinta a 5-6 anni?». In termini più schematici: è meglio 2 + 1 + 1, come da decenni preferisce il Prof. Biasini di Cesena e come di recente ha sostenuto il prof. Crovari, igienista di Genova, o è meglio 3 + 1 + 1, come riporta la letteratura internazionale e come io stesso ho sempre propugnato in ogni occasione?

Solo da qualche mese conosciamo una risposta precisa alla prima parte della domanda, sulla base delle conclusioni del Prof. Patrick Olin di Stoccolma, scaturite dalla Prova Stoccolma II conclusasi nel luglio 1997, dopo un'esperienza su 82.892 bambini.

«I risultati suggeriscono che i vaccini più efficaci contro la pertosse, sia il vaccino intero che quello acellulare, possono essere dati in due dosi (a 3-5 mesi), come vaccinazione primaria, seguite da una dose a 12-15 mesi di età, con risultati paragonabili a quelli ottenuti con 3 dosi iniziali, a 2, 4 e 6 mesi di età. Sulla necessità di richiami successivi sono necessari studi prospettici».

Questi risultati hanno per i pediatri e per la Sanità pubblica un enorme interesse, perché offrono finalmente una risposta univoca e inequivocabile alle tante domande che ci eravamo posti per la vaccinazione contro la pertosse.

È opportuno peraltro ricordare che, mentre la maggioranza delle Regioni italiane ha scelto lo schema 2 + 1 + 1, la Puglia e la Toscana hanno riportato nei loro calendari vaccinali lo schema 3 + 1 + 1.

Quali sono state le ragioni di queste scelte?

Come vedremo, in mancanza di studi di largo respiro (estesi a qualche decina di migliaia di bambini, eseguiti in cieco, e basati sull'identificazione batteriologica dei casi clinicamente sicuri o sospetti, e su consistenti studi sierologici per valutare la risposta immunologica alle varie componenti del vaccino), le ragioni della scelta si basavano essenzialmente su deduzioni e illazioni, originate principalmente dai

dati epidemiologici, dai pochi studi diretti di confronto e dalle succinte disposizioni (Circolari Ministeriali), emanate in proposito dal Ministero della Sanità.

Le ragioni della scelta 3 + 1 + 1

L'epidemiologia della pertosse indica con chiarezza che la malattia colpisce anche i bambini nel primo anno di vita, durante il quale la malattia si presenta sempre con caratteri di particolare gravità, sia come malattia in se stessa che come complicazioni: tanto minore è l'età del bambino, tanto più grave e pericolosa per la vita è la pertosse. Concorrono senz'altro ad aggravare la prognosi le difficoltà che il pediatra incontra nel porre la diagnosi di pertosse in un bambino di pochi mesi (mancano gli attacchi tipici della tosse e il lattante presenta spesso soltanto una breve crisi di apnea con cianosi), insieme alle gravi complicazioni emorragiche a carico del sistema nervoso centrale, caratteristiche di quest'età.

Dai dati ISTAT risulta che fra il 1985 e il 1993 (ultimo dato ISTAT disponibile) sono morti in Italia 44 pazienti per pertosse, di cui 29 (66%) nel primo anno di vita: fra questi incomprensibilmente il 76% è costituito da soggetti di sesso femminile.

In una recente pubblicazione sui 23 casi di morte per pertosse negli Stati Uniti nel 1992-1993 viene riportato che la maggioranza di essi (78%) riguarda soggetti in età inferiore ai 6 mesi, di cui l'88% nei primi 2 mesi².

La scelta di 3 dosi di vaccino prima del sesto mese, con un inizio anticipato a 2 mesi, trova in primo luogo questa giustificazione: indurre difese efficienti, umorali e cellulari soprattutto, il prima possibile nel corso del primo anno, proprio per coprire il periodo della vita, che si è dimostrato il più pericoloso e il più ricco di conseguenze a distanza (encefalopatia anossico-emorragica in corso di pertosse in fase acuta).

La totalità dei Paesi occidentali ha scelto infatti questa politica vaccinale e lo stesso Progetto Pertosse, sia italiano³ che svedese (Stoccolma I)⁴, si è basato appunto su questa scelta. Solo la Norvegia, la Svezia e la Slovacchia hanno scelto il calendario 2 + 1 + 1⁵.

Lo stesso Ministero della Sanità in una circolare del 1982, riferendosi ovviamente al vaccino contro la difterite, il tetano e la pertosse a cellule intere, indica l'uso di 3 dosi nei primi 6 mesi di vita, seguite da una quarta dose a 1 anno e da una quinta a 6 anni.

Soprattutto per queste ragioni epidemiologico-cliniche e normative, si è ritenuto giustificato insistere in ogni occasione per l'applicazione delle 3 dosi di vaccino nei primi sei mesi di vita, seguite da una quarta dose a 12-18 mesi e da una quinta a 6 anni.

Le ragioni della scelta 2 + 1 + 1

In Italia il prof. Biasini di Cesena, già nel 1991, aveva pubblicato uno studio⁶, attestante i buoni risultati ottenuti con la vaccinazione con vaccino DTP intero, mediante la somministrazione di 2 dosi, a 3 e 5 mesi, seguite da una terza dose all'anno. Anche in Svezia ricerche analoghe avevano dato risultati similari.

L'applicazione di questa metodologia ha trovato successivamente una larga applicazione nel nostro Paese, anche per la maggiore applicabilità di un schema vaccinale che stabilisce una inoculazione in meno nei primi 6 mesi di vita. Sia molti pediatri che molti Servizi vaccinali delle ASL hanno scelto pertanto questo modo di procedere.

Abbiamo già detto che la gran parte delle Regioni italiane ha preparato calendari vaccinali che per la difterite, tetano e pertosse, prevedono solo due somministrazioni nei primi sei mesi di vita.

Il Gruppo di Studio Interdisciplinare sulle Vaccinazioni dell'età evolutiva, di cui per il Ministero della Sanità fa parte il dottor S. Squarcione e per l'Istituto Superiore di Sanità il dottor D. Greco e il dottor A. Tozzi, si è di recente espresso nello stesso senso⁷.

Lo studio Stoccolma II

Gli scopi dello studio Stoccolma II⁸ sono stati molteplici:

1. Restituire al vaccino intero contro la pertosse la dignità di efficacia, che tutti noi pediatri gli riconoscevamo e che gli era stata inaspettatamente sottratta dal Progetto Pertosse italiano³ e dallo studio Stoccolma I⁴, nei quali, per suggerimento degli organizzatori statunitensi, era stato usato un vaccino intero, preparato dalla ditta Connaught. Nello studio Stoccolma II è stato usato il vaccino DTP intero della Wellcome inglese, dotato di un'ottima efficacia protettiva.

2. Confrontare fra loro i risultati sul campo, ottenuti con vaccini acellulari diversi contro la pertosse: un vaccino acellulare a 2 componenti (SmithKline Beecham), un vaccino acellulare a 3 componenti (Chiron) e un vaccino acellulare a 5 componenti (Pasteur Merieux Connaught, Canada), comprendente oltre alla tossina della pertosse, all'emoagglutinina filamentosa e alla pertactina, anche due antigeni delle fimbrie.

3. Confrontare i risultati sul campo e sierologici, utilizzando due diversi schemi di somministrazione: uno a 3 dosi distanziate (a 3, 5 e 12 mesi di età) e uno a 3 dosi ravvicinate (a 2, 4, 6 mesi di età).

Nello studio Stoccolma II sono stati interessati 82.892 bambini, di cui:

- 18.173 nel gruppo che ha ricevuto DTP intero con 2 + 1
- 18.145 nel gruppo che ha ricevuto il DTPa a due componenti con 2 + 1

□ 18.184 nel gruppo che ha ricevuto il DTPa a 3 componenti con 2 + 1

□ 18.196 nel gruppo che ha ricevuto il DTPa a 5 componenti con 2 + 1

□ 10.194 bambini hanno ricevuto la vaccinazione a 2, 4 e 6 mesi; essi sono stati suddivisi negli stessi 4 gruppi.

I risultati, riportati brevemente, sono stati:

1. Il vaccino intero ha risposto bene, con attività sul campo paragonabile a quella del vaccino DTPa3 e del vaccino DTPa5; ciò conferma che il vaccino intero ha un effetto sul campo paragonabile a quello dei vaccini acellulari, anche se ha effetti collaterali più frequenti e più intensi. È stata confermata la non prevedibilità delle capacità immunogene del vaccino antipertosse intero.

2. L'efficacia sul campo del vaccino DTPa5 è stata lievemente superiore a quella del vaccino DTPa3.

3. L'efficacia del vaccino DTP2 è stata, come nella prova Stoccolma I, nettamente inferiore a quella degli altri vaccini acellulari.

4. Tutti i vaccini acellulari ebbero risposte sierologiche, corrispondenti al loro contenuto nei diversi antigeni.

5. È risultato evidente che i vaccini migliori disponibili, sia interi che acellulari, possono essere somministrati con due dosi iniziali, seguite da una terza a 12-15 mesi; i risultati sono stati uguali a quelli ottenuti con 3 dosi iniziali.

6. La risposta anticorpale alla proteina della pertosse è risultata addirittura superiore, 7 mesi dopo la 3^a dose in quelli che avevano ricevuto la schedula 3, 5, 12 in confronto a quelli che avevano ricevuto la schedula 2, 4, 6.

7. La necessità di richiami successivi verrà valutata in ulteriori studi prospettici.

Penso che a nessuno sfugga l'importanza dell'esperienza condotta con lo studio Stoccolma II: i suoi risultati concorreranno nei prossimi anni a guidare le scelte per i calendari vaccinali italiani e degli altri Paesi europei ed extraeuropei.

Bibliografia

1. Bartolozzi G, Crovari P, Greco D, Squarcione S: Poliomielite: pensare a nuove strategie alla soglia dell'eradicazione? Le risposte degli esperti. *Vaccinazione* 2000 8, 41, 7-12, 1996.
2. Wortis N, Strebel PM, Wharton M et al: Pertussis deaths: report of 23 cases in the United States, 1992-1993. *Pediatrics* 97, 607-12, 1996.
3. Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P et al: A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. *N Engl J Med* 334, 341-8, 1996.
4. Gustafsson L, Hallander HO, Olin P et al: A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular and a whole-cell pertussis vaccine. *N Engl J Med* 334, 349-55, 1996.
5. WHO-Immunization schedules in the WHO European Region, 1995. *Weekly Epidemiological Record* 70, 221-7, 1995.
6. Biasini GC, Cerasoli G, Lavacchini A, Ciotti F: La vaccinazione antipertosse. *Medico e Bambino* 10, 101-3, 1991.
7. Gruppo di Studio Interdisciplinare sulle Vaccinazioni dell'età evolutiva (a cura di P. Crovaro e N. Principi): Verso un nuovo calendario delle vaccinazioni dell'infanzia. *Vaccinazione* 2000, suppl. al n. 50, giugno 1997.
8. Olin P, Gustafsson L, Rasmussen F et al: *Efficacy Trial of Acellular Pertussis Vaccines, Technical Report Trial II, 1997*. Gotab Ed, Stoccolma, 1997.