

Immunizzazione contro le malattie respiratorie

Introduzione



Punti chiave

- **Mentre la copertura della vaccinazione per la pertosse è elevata in Europa, quelle per influenza, malattia pneumococcica e tubercolosi sono estremamente variabili.**
- **I gruppi dei vaccinati meno vulnerabili possono avere un effetto protettivo di "immunizzazione di branco" sull'intera società riducendo la trasmissione entro la popolazione.**
- **I nuovi vaccini contro lo *Streptococcus pneumoniae* offrono la possibilità di una netta riduzione della sua forma invasiva.**
- **L'unico vaccino disponibile contro la tubercolosi risale alla prima metà del XX secolo. Anche se generalmente è sicuro, la sua efficacia è limitata e non garantisce una protezione completa.**

La protezione della popolazione con i vaccini contro le infezioni è stata una delle più rilevanti acquisizioni della sanità pubblica ed è di considerevole importanza nel controllo della patologia respiratoria. Questo capitolo discute l'impiego dei vaccini per la prevenzione dell'influenza stagionale e pandemica, della pertosse, dell'infezione da pneumococco e della tubercolosi (TBC).

Influenza

Dopo la Seconda Guerra Mondiale la vaccinazione è divenuta la strategia principale per prevenire e controllare l'influenza stagionale e pandemica nel mondo. Le linee guida della European Respiratory Society (ERS) e della European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) definiscono l'influenza una malattia acuta, di solito febbrile, con uno o più dei seguenti sintomi: cefalea, mialgia (algie muscolari) tosse e faringodinia. L'influenza è causata dai virus dell'influenza. Anche se la maggior parte dei casi hanno breve durata, senza conseguenze, le epidemie stagionali abituali comprendono quote significative di forme gravi e decessi, specialmente tra la popolazione anziana e tra coloro che sono affetti da patologie croniche. I virus di tipo A causano le forme più gravi e si associano a epidemie e pandemie. Mutazioni spontanee delle proteine di superficie virali, emoagglutinine e neuroaminidasi, sono responsabili della cosiddetta

“

Il vaccino contro l'influenza dovrebbe essere somministrato ogni anno a soggetti a rischio di complicazioni causate dall'influenza

”

“deriva antigenica”. Se questa provoca un cambiamento delle strutture aminoacidiche virali, gli anticorpi preesistenti potrebbero non essere in grado di legarsi alle particelle virali in modo sufficiente a prevenire la malattia. Il fenomeno è responsabile delle ondate di influenza osservate ogni anno nel mondo. Gli episodi di influenza aviaria sono molto più gravi delle forme comuni stagionali e provocano una malattia grave, con una mortalità di oltre il 50%. Occasionalmente si sviluppa un nuovo ceppo, per il quale molte persone hanno un'immunità limitata o assente, di conseguenza si verifica una pandemia mondiale, come nel 2009. Essa è stata causata dal virus dell'influenza A (H1N1), che si è diffuso in due ondate, una modesta primaverile/estiva e una più sostenuta in autunno e nel primo inverno, con moderata intensità.

Quasi tutti i casi di influenza nel 2009 sono stati causati dal virus pandemico. Durante la pandemia è stata implementata la sorveglianza dei casi respiratori acuti ospedalizzati con varie modalità da 10 nazioni dell'Unione Europea (EU), con 9.469 casi confermati dalle indagini di laboratorio e 569 decessi. Le forme gravi di malattia e le morti sono state più frequenti negli individui di oltre 65 anni e in quelli con patologie sottostanti, anche se nel 25% dei casi gravi queste ultime erano assenti.

Il vaccino per l'influenza stagionale si è rivelato efficace nel prevenire i casi di influenza confermati dalle indagini di laboratorio negli adulti sani (16 – 65 anni di età) e nei bambini (6 anni di età ed oltre). L'evidenza dell'efficacia del vaccino è molto più limitata in relazione alla prevenzione di complicazioni come la polmonite, l'ospedalizzazione e la mortalità specifica per influenza e globale. Tuttavia vaccinare i bambini potrebbe avere un effetto protettivo per i non vaccinati di tutte le età che vivono nella stessa comunità, dato che previene la trasmissione. L'evidenza scientifica suggerisce che sarebbe vantaggioso vaccinare gli anziani e i soggetti con malattie croniche.

Le linee guida ERS/ESCMID raccomandano che la vaccinazione anti-influenzale dovrebbe essere somministrata ogni anno a chi è a rischio di complicazioni in corso di influenza. La vaccinazione è indicata per gli adulti immunocompetenti che appartengono a una o più delle seguenti categorie: oltre 65 anni di età; residenti in istituti (come le case di cura); patologia cardiaca cronica; patologia respiratoria cronica; diabete mellito; patologia renale cronica; emoglobinopatie; donne che saranno nel secondo e nel terzo trimestre di gravidanza nel periodo dell'influenza. Inoltre le linee guida suggeriscono la vaccinazione annuale per gli operatori sanitari, specialmente in contesti dove vengono trattati anziani o altri gruppi ad alto rischio. La figura 1 mostra le quote di vaccinazione in Europa negli individui oltre 65 anni durante il periodo dell'influenza 2008 – 2009.

Pertosse

L'infezione da *Bordetella pertussis*, conosciuta come pertosse o tosse convulsiva, è una delle principali cause di morte prevenibili con la vaccinazione. Nel mondo si stima che si verifichino 50 milioni di casi di pertosse, con 300.000 decessi ogni anno, soprattutto in bambini non vaccinati di età inferiore ai 12 mesi. L'infezione da *B. pertussis* causa di solito sintomi lievi o atipici negli adulti e negli adolescenti. Dovrebbe essere considerata nella diagnosi differenziale di malattie che si manifestano con tosse che duri oltre 1 – 2 settimane. La pertosse può anche causare infezioni in adulti con comorbidità come la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) ed è una delle cause meno comuni di riacutizzazione di BPCO. Mostra una stagionalità lieve, con un incremento modesto in estate ed in autunno. La figura 2 mostra la percentuale di bambini al loro primo compleanno pienamente vaccinati contro la pertosse. La copertura vaccinale è alta nelle 28 nazioni di EU.

I programmi di vaccinazione sono variabili nelle nazioni europee, così come le indicazioni alla vaccinazione di rinforzo in adolescenti e adulti. Queste differenze di approccio sono almeno in parte correlate alla corrispondente variabilità dell'incidenza della pertosse, appunto negli adolescenti e negli adulti in Europa. Dati da EUVAC-NET mostrano l'incremento del numero dei casi segnalati nelle nazioni della EU e dell'Area Economica Europea

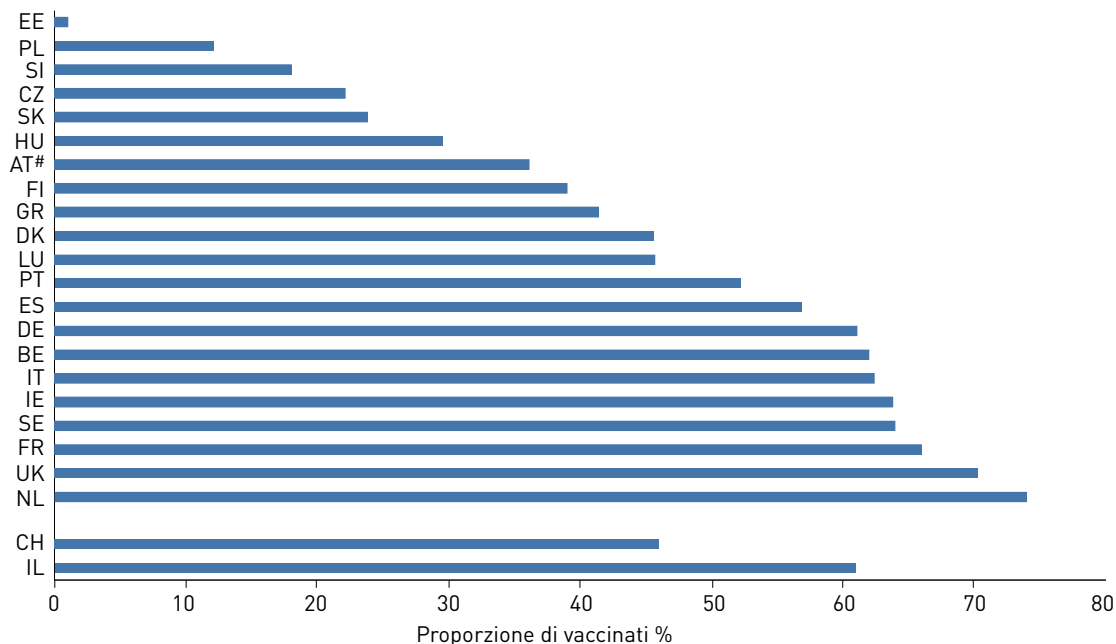


Figura 1 – Vaccinazione anti-influenzale: proporzione della popolazione di età ≥ 65 anni vaccinata, 2008–2011. Dati non disponibili per altri Paesi. #: Austria, dati del 2006. Dati da: Organisation for Economic Cooperation and Development.

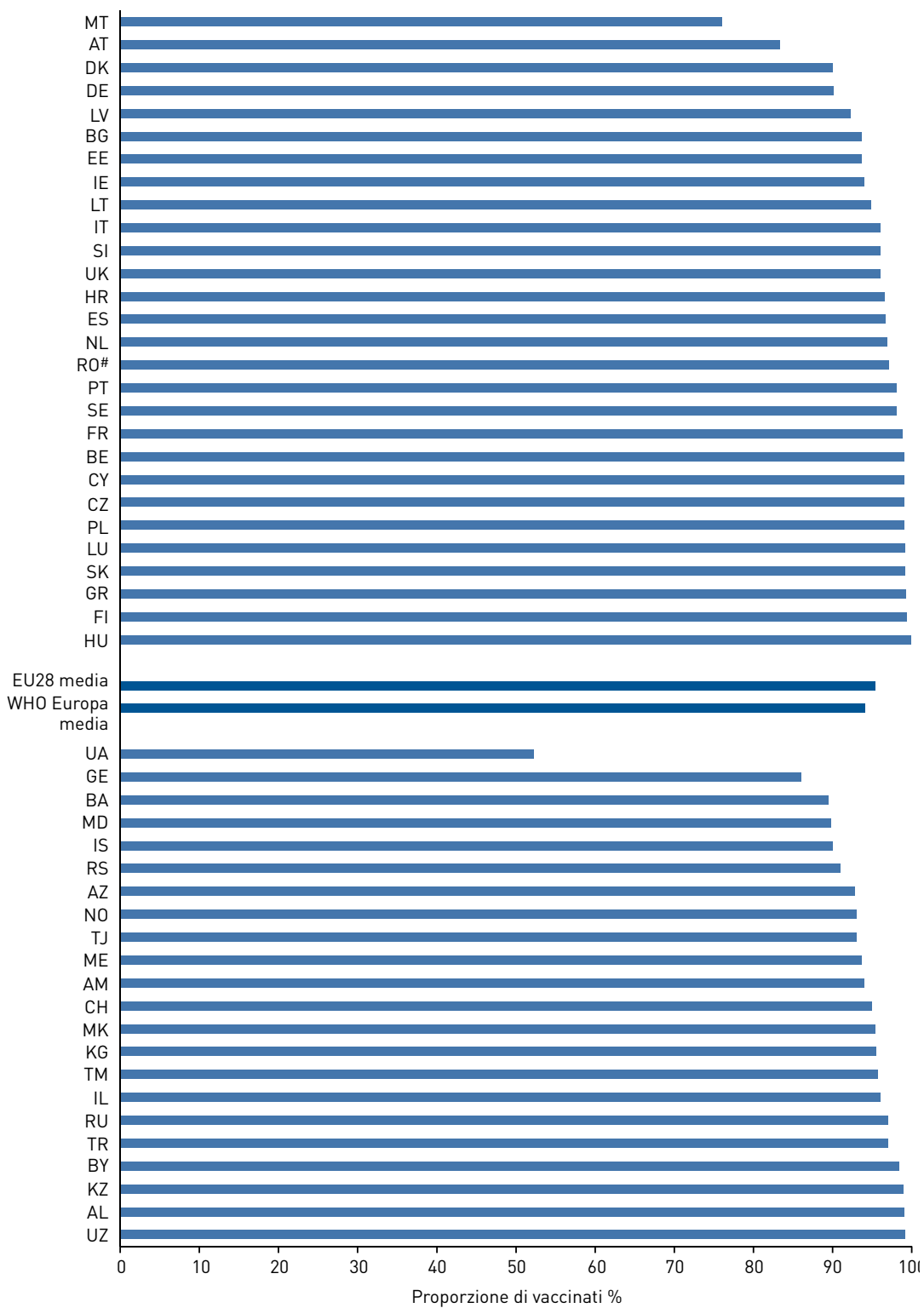


Figura 2 – Vaccinazione anti-pertosse: quota di bambini pienamente vaccinati entro 1 anno di età. Dati dell'anno disponibile più recente (2005–2010). #: Romania, dati del 2004. Dati dal World Health Organization European Health for All Database.

(EEA)/Associazione Europea del Libero Commercio (EFTA) tra il 2006 e il 2009, dal 3.75 al 4.89 per 100.000 abitanti; il gruppo maggiormente interessato è quello tra 5 – 14 anni di età, con una quota di casi confermati leggermente sopra 17 per 100.000.

Il problema principale dell'analisi epidemiologica della patologia è l'eterogeneità della sorveglianza per la pertosse, soprattutto nei termini dei sistemi impiegati, della copertura, dei metodi di laboratorio e della definizione dei casi che viene applicata.

Streptococcus pneumoniae

Nonostante la buona accessibilità agli antibiotici, lo *Streptococcus pneumoniae* rimane una causa significativa di malattia e morte nel mondo. Causa numerosi tipi di infezioni cliniche, invasive e noninvasive; è una delle cause principali di riacutizzazione di BPCO; è inoltre il patogeno più frequentemente riscontrato come responsabile di polmoniti acquisite in comunità (CAP). La polmonite da pneumococco è accompagnata da batteriemia nel 10 – 30% dei casi.

S. pneumoniae sta acquisendo resistenza all'attività di numerosi agenti antimicrobici in vitro; anche se rimangono interrogativi aperti riguardo all'impatto clinico di questo fenomeno, un numero sempre più elevato di segnalazioni indica che la resistenza può indurre a un numero maggiore di fallimenti nella terapia, se non a una mortalità più elevata.

Le quote di incidenza della patologia pneumococcica invasiva, segnalata da studi eseguiti in Europa e USA, indicano un valore globale di 11 – 23.2 per 100.000 abitanti, giungendo a 16.2 – 59.7 per 100.000 adulti oltre i 65 anni. Gli studi in questione sono stati eseguiti tra il 1995 e il 2003, prima della diffusione del vaccino coniugato contro lo pneumococco nei bambini, che è stato associato a un effetto tipo "immunità di branco", con la conseguente riduzione della malattia pneumococcica invasiva negli adulti non vaccinati.

Dati dal Centro Europeo per la Prevenzione ed il Controllo delle Malattie (ECDC) in nazioni EEA indicano una lenta diminuzione nella quota di casi confermati e notificati di malattia pneumococcica invasiva tra il 2006 al 2009, da 5.92 casi per 100.000 abitanti a 4.32 casi per 100.000 abitanti (figura 3). Si deve comunque rilevare che vi è una vasta eterogeneità del tipo dei sistemi di sorveglianza nelle diverse nazioni, così come nella loro copertura e nella definizione dei casi usata; inoltre in alcuni Paesi non è stato eseguito alcun tipo di sorveglianza in assoluto.

Lo sviluppo di vaccini efficaci contro lo pneumococco è stato

“
La
copertura
della
vaccinazione
per la pertosse
è alta in
Europa

”

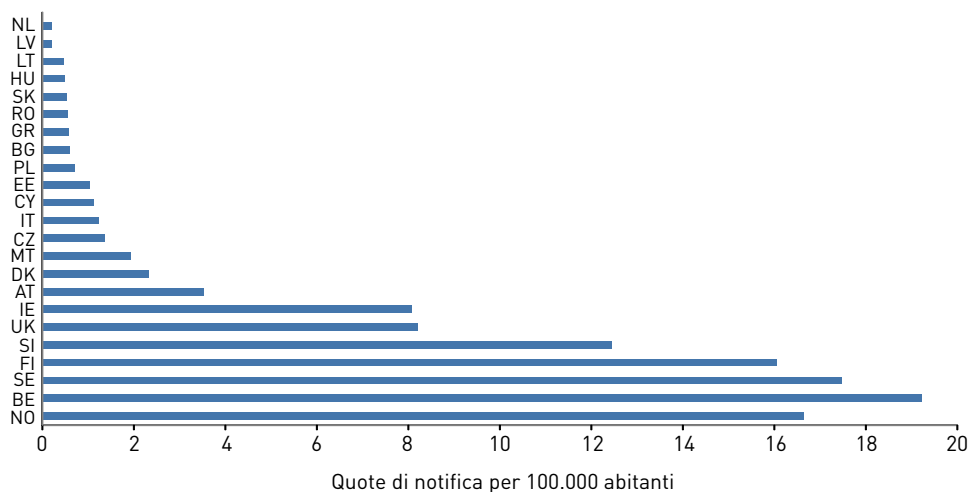


Figura 3 – Quote di infezione pneumococcica invasiva, 2009. Non vi sono dati disponibili per alcuni Paesi. Dati da: European Centre for Disease Control and Prevention Annual Epidemiological Report 2011.

ostacolato dalla scarsa immunogenicità dei polisaccaridi batterici di superficie. Nei primi anni 1980 è stato commercializzato negli USA e successivamente in Europa un vaccino contenente polisaccaridi capsulari purificati da 23 sierotipi tra gli pneumococchi conosciuti (PPV-23). Questi 23 sierotipi sono coinvolti in circa l'85-90% dei casi di malattia pneumococcica invasiva negli adulti. Questo vaccino polisaccaridico stimola la risposta immune da parte di linfociti B a vita breve, stimolandoli a differenziarsi in plasma cellule, che producono anticorpi, senza che vengano prodotte cellule B con memoria. La risposta immunologica anticorpale è dipendente da età e sierotipo ed è generalmente inferiore negli anziani, rispetto agli adulti più giovani. Non si verifica risposta di memoria, in seguito a una vaccinazione di rinforzo.

Le linee guida ERS/ESCMID indicano che il vaccino PPV-23, basato sui polisaccaridi pneumococcici, previene la forma invasiva della malattia negli anziani e nei gruppi ad alto rischio; dovrebbe essere somministrato a tutti gli adulti a rischio di patologia pneumococcica, includendo quelli di oltre 65 anni, quelli istituzionalizzati e quelli affetti da demenza, comizialità, insufficienza cardiaca congestizia, patologia cerebrovascolare, BPCO, precedenti polmoniti in anamnesi, malattia cronica del fegato, diabete mellito, assenza funzionale o anatomica della milza o perdita cronica di liquido cerebrospinale.

Per aumentare l'immunogenicità dei vaccini pneumococcici ne sono state elaborate forme coniugate. Gli antigeni polisaccaridici sono legati chimicamente a un carrier proteico altamente immunogenico (come la tossina del tetano e della difterite). Questo processo porta all'induzione di una risposta dipendente sia dalle cellule B che T e a una risposta di memoria in seguito a una dose di rinforzo del vaccino.

Nel 2000 è stato approvato negli USA un vaccino coniugato contenente polisaccaridi capsulari da 7 sierotipi di pneumococco (PCV-7), destinato a bambini sotto i 2 anni. Il miglioramento apportato dalla vaccinazione è stato quello di una forte diminuzione della malattia invasiva da pneumococco, causata dai sierotipi del vaccino. Dato che i bambini sono



la principale riserva di *S. pneumoniae* (circa il 60% di essi ne è portatore) la riduzione di questa quota nella popolazione ha avuto un effetto benefico sulla circolazione del batterio, con un effetto di "immunità di branco" negli adulti. Un altro effetto benefico addizionale che è seguito all'introduzione di PCV-7 è stato la riduzione delle forme di malattia invasiva da *S. pneumoniae* resistenti alla terapia antimicrobica. Nuovi vaccini coniugati sono attualmente in fase di valutazione nei bambini e negli adulti: una versione di vaccino 10-valente (PCV-10) che è stata approvata in oltre 30 nazioni, e una versione 13-valente (PCV-13). L'aumentata copertura dei sierotipi grazie a questi vaccini, in particolare del PCV-13 può estendere i benefici clinici dei vaccini coniugati nella popolazione adulta a rischio di malattia da pneumococco. Le strategie di vaccinazione basate sull'uso di vaccini più efficaci, in particolare il PCV-13, sono attese avere un impatto sostanziale sulla sanità pubblica riguardo alla malattia infettiva e i costi del servizio sanitario, riducendo l'onere dell'infezione pneumococcica. Tuttavia vi è la preoccupazione che, dopo l'introduzione del vaccino coniugato PCV-7, i sierotipi coperti dal vaccino possano essere rimpiazzati da quelli che non lo sono. Di conseguenza l'introduzione di nuovi vaccini coniugati nel 2010 (PCV-10 e PCV-13) richiede un attento monitoraggio.

Tubercolosi

La vaccinazione contro la TBC viene trattata anche nel capitolo 17. In pratica il solo vaccino disponibile è il bacillo di Calmette-Guérin (BCG), che risale alla prima parte del XX secolo. Milioni di dosi di BCG sono state usate nel mondo con un buon profilo di sicurezza ed efficacia nella prevenzione della TBC invasiva nei bambini. Tuttavia la protezione indotta contro la TBC polmonare in adulti e bambini non è completa e i risultati degli studi epidemiologici sulla durata della protezione sono inconsistenti. Nei pazienti immunocompromessi (infetti da HIV) la vaccinazione con BCG sembra essere associata con un rischio maggiore di complicazioni e anche con la disseminazione dell'infezione da BCG. La quota della vaccinazione con BCG nei bambini della EU è variabile. Le politiche sanitarie variano dal non uso del BCG, alla vaccinazione di tutti i bimbi alla nascita, nell'infanzia, all'inizio della scuola e successivamente nel corso degli anni scolastici. Le quote di vaccinazione infantile nelle diverse nazioni appartenenti e non appartenenti alla EU sono presentate nella figura 4.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) in Europa raccomanda che la vaccinazione anti BCG non dovrebbe essere somministrata ai bambini HIV positivi in aree a bassa incidenza di TBC; in aree con alta incidenza, dovrebbe essere riservata solo a bambini HIV positivi asintomatici. La WHO non raccomanda la vaccinazione con BCG in adolescenti e adulti, compresi quelli

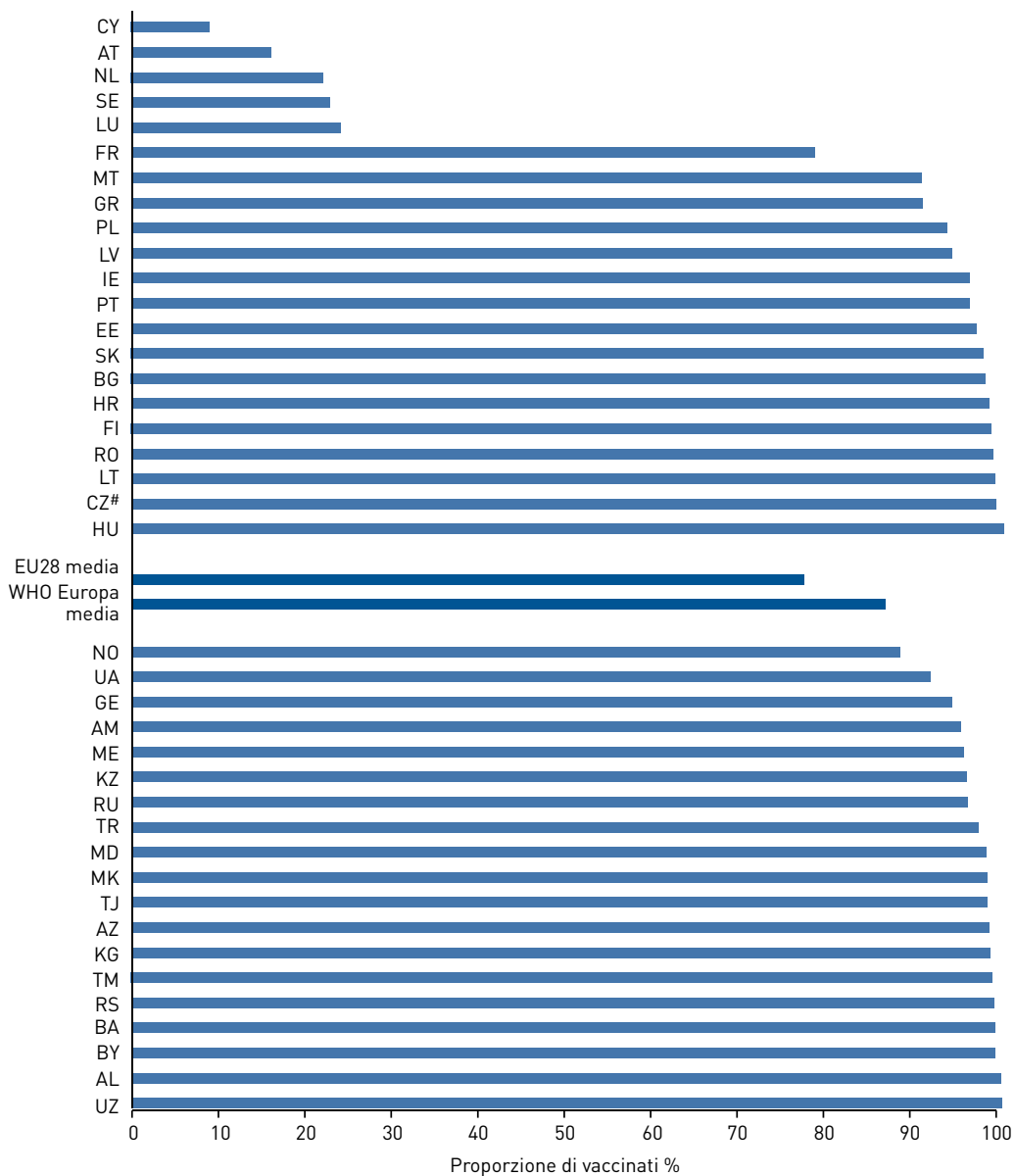


Figura 4 – Quote di vaccinazione con Bacillo di Calmette-Guérin, entro 1 anno di età. Dati dell'anno disponibile più recente (2007–2010). #: Repubblica Ceca, dati del 2006. Non vi sono dati disponibili per alcuni Paesi. Dati da: World Health Organization European Health for All Database.

“
Il BCG ha un buon profilo di sicurezza ed efficacia nella prevenzione della TBC invasiva nell'infanzia
”

con infezione da HIV, a causa della scarsa-assente evidenza di protezione contro forme polmonari di TBC.

Sono stati sviluppati nuovi vaccini, comprendenti sia vaccini terapeutici per la terapia immune come adiuvanti alla chemioterapia e vaccini potenzialmente preventivi. Sono in corso studi clinici per valutarne l'efficacia.

Sviluppi e necessità della ricerca

- È necessario migliorare la raccolta dei dati epidemiologici e la sorveglianza in Europa
- Si dovrebbero utilizzare interventi attivi per aumentare le vaccinazioni contro influenza e pneumococco.
- È necessario un vaccino migliore contro la TBC.
- È necessaria una politica europea uniforme riguardo alla vaccinazione contro la TBC in bambini, adolescenti, adulti, operatori sanitari e immigrati

Lecture ulteriori



- Annual Epidemiological Report 2011. Reporting on 2009 surveillance data and 2010 epidemic intelligence data. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control, 2011.
- Immunization of people living with HIV and people at risk of HIV infection: clinical protocol for the WHO European region. In: HIV/AIDS Treatment and Care: Clinical Protocols for the WHO European Region. Copenhagen, World Health Organization, 2007; pp. 438–464. www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/78502/E90840_Chapter_12.pdf
- International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Criteria for discontinuation of vaccination programmes using bacille Calmette-Guérin (BCG) in countries with a low prevalence of tuberculosis. A statement of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *Tuber Lung Dis* 1994; 75: 179–180.
- Kaufmann SHE. Fact and fiction in tuberculosis vaccine research: 10 years later. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 633–640.
- Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003; 348: 1737–1746.
- Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – full version. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: Suppl. 6, E1–E59.
- Zepp F, Heininger U, Mertsola J, et al. Rationale for pertussis booster vaccination throughout life in Europe. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 557–57

