

PERSPECTIVE ÎN VEDEREA MENȚINERII UNEI IMUNITĂȚI ANTI-PERTUSSIS PE TERMEN LUNG

PROSPECTS FOR MAINTAINING A LONG-TERM ANTI-PERTUSSIS IMMUNITY

Elena Mihaela Constantinescu, Cristian - Adrian Constantinescu,
Universitatea Transilvania din Brașov

Autor corespondent: Cristian-Adrian Constantinescu, email constantinesco@gmail.com

Abstract:

Bordetella pertussis, the etiologic agent of the whooping cough, causes a highly contagious disease characterized by a noisy symptom with persistent, traumatic cough. This can cause complications and even death especially in infants and has spread worldwide becoming one of the more frequent vaccine preventable diseases in industrialized countries. In the context of an upward trend in the incidence of cases, the recommendations for maintaining appropriate protection for a long time include administering a booster dose around the age of 11, vaccinating pregnant women and people around them.

Rezumat:

Bordetella pertussis, agentul etiologic al tusei convulsive provoacă o boală extrem de contagioasă, caracterizată printr-o simptomatologie zgomotoasă cu tuse persistentă, traumatizantă care poate determina apariția complicațiilor și chiar a morții în special la sugari și care a devenit la nivel mondial una dintre cele mai frecvente boli prevenibile prin vaccinare în țările industrializate. În condițiile unui trend ascendent din punct de vedere al incidenței cazurilor recomandările pentru menținerea unei protecții corespunzătoare timp îndelungat includ administrarea unei doze de rapel în jurul vârstei de 11 ani, vaccinarea gravidelor și a persoanelor din preajma acestora.

Key-words: *pertussis, vaccine, long-term immunity*

Cuvinte cheie: *pertussis, vaccin, imunitate de lungă durată*

Agentul etiologic al tusei convulsive este *Bordetella pertussis* (*B. pertussis*), un coco-bacil Gram-negativ care infectează straturile mucoase ale căilor respiratorii superioare unde eliberează toxine care provoacă leziuni de lungă durată ale mucoasei (Centers for Disease Control and Prevention: 2017a) contribuind la patogeneza bolii, cu implicații atât locale cât și sistemice (Carbonetti N., 2016). Boala este extrem de contagioasă, fiind caracterizată printr-o simptomatologie zgomotoasă cu tuse persistentă și traumatizantă care poate determina apariția complicațiilor de tipul pneumoniei, convulsiilor febrile și afebrile, encefalopatiei și morții în final, în special la sugari (Hawken S, 2012).

Afecțiunea a determinat în trecut numeroase decese infantile până acum 50 de ani când s-a introdus vaccinarea antipertussis. Aceasta a determinat un trend descendent al morbidității prin boală, astfel încât în anii 1990 se părea că a

devenit o boală a trecutului. Cu toate acestea, sănătatea publică se confruntă în prezent cu o creștere a numărului cazurilor de tuse convulsivă la nivel mondial, ea devenind una dintre cele mai răspândite boli prevenibile prin vaccinare în țările industrializate (Mooi FR, 2009).

Un exemplu îl constituie evoluția numărului de cazuri de tuse convulsivă în Statele Unite unde în anul 2012 au fost diagnosticate peste 48.000 de cazuri, depășind numărul de cazuri semnalate în urmă cu 57 de ani când procedurile de vaccinare erau la începuturi (Skoff TH, 2015). Același trend conturat inițial după introducerea vaccinării la scară largă de scădere a morbidității și apoi de o creștere graduală în ultimii 20-30 de ani, se observă în cazul țărilor din Europa, Asia, America Latină precum și în alte regiuni din întreaga lume (Tan T, 2015).

Modificările structurale ale agentului patogen de-a lungul timpului.

De ce există acest trend crescător al morbidității prin tuse convulsivă? Explicațiile oferite de cercetători includ: o utilizare din ce în ce mai scăzută a vaccinului, posibilitatea ca vaccinurile disponibile în prezent să nu ofere protecție optimă, existența unui model de apariție a epidemiilor de pertussis, imunitatea cu tendințe de scădere după vaccinare.

Cercetările au demonstrat anumite schimbări în populația de *B. pertussis* în ultimii 40 - 50 de ani care au permis o adaptare mai mare la noile condiții de mediu, determinate inclusiv de creșterea ratelor de vaccinare, modificări care pot juca un rol în persistența și reapariția bolii din prezent (Mooi FR, 2014). Schimbările observate au fost de două tipuri: cele genetice minore ale agentului patogen care posibil să nu mai corespundă întocmai cu antigenele utilizate pentru a dezvolta vaccinuri și cele care constau în apariția unor tulpini bacteriene care nu au prioritar în patogeniza bolii antigenul pertactin dar și creșterea producției de toxină pertussis care singură ar putea determina suprimarea atât a sistemului imunitar înăscut cât și a celui dobândit. Mai mult decât atât se observă suplimentar, comparativ cu timpul trecut, o mai bună identificare și supraveghere epidemiologică a cazurilor de boală (Martinón-Torres F, 2018; World Health Organization; 2018b).

Toate aceste modificări pot conduce în timp cu viteză mare la scăderea imunității dobândite la pertussis.

Vaccinul anti-pertussis –istoric.

Anul 1940 este legat de apariția primelor vaccinuri folosite pentru profilaxia specifică a tusei convulsive. Acestea făceau parte din categoria vaccinurilor cu „celule întregi” care conțineau bacterii *Bordetella pertussis* inactivate prin căldură, urmată de adăugarea de formalină pentru sterilizarea proteinelor (World Health Organization, 2017). După efectuarea studiilor clinice, vaccinarea sugarilor cu aceste vaccinuri la scară largă în anii 1950 și 1960 a condus la o scădere marcată a incidenței și mortalității asociate bolii în lumea industrializată. (Varughese P.; 1985). Supravegherea epidemiologică ulterior introducerii acestor vaccinuri a constatat că deși ele au fost eficiente, au avut unele dezavantaje destul de semnificative legate de apariția efectelor secundare de tipul: febrei,

eritemului, sensibilității, iritabilității și chiar a convulsiilor (Le Saux N, 2003). Mai mult decât atât, timp de câțiva ani s-a considerat că bolile neurologice și leziunile cerebrale apărute la copiii vaccinați anti-pertussis erau consecința bolii, fapt nedovedit ulterior.

Un alt aspect interesant constatat la acest tip de vaccinuri este că el era diferit în privința eficacității și a eficienței în momentul producerii de la lot la lot, fiind extrem de dificil de produs un vaccin celular identic din punct de vedere antigenic (World Health Organization; 2017). Toate aceste aspecte au condus în timp la o reticență în folosirea lor, cu scăderea acoperirii vaccinale optime (Ausiello CM, 2014, Ministry of Health New Zealand, 2015).

Anii 1990 au fost momentul în care a fost necesară depunerea unui efort intelectual și financiar necesar dezvoltării unor noi vaccinuri anti-pertussis cel puțin la fel de eficiente (sau chiar mai eficiente conform unor studii derulate sub conducerea Swedish Council on Technology Assessment in Health Care), dar cu mult mai puține reacții adverse (Halperin S, 1992).

Rezultatul eforturilor coordonate ale cercetătorilor, producătorilor și autorităților naționale de reglementare au condus la dezvoltarea vaccinurilor acelulare cu un grad ridicat de eficacitate și scăzut de reacții adverse. Astfel în comparație cu vaccinurile cu celule întregi, vaccinurile acelulare sunt asociate cu mult mai puține reacții locale de tip umflături, roșeață, căldură și sensibilitate cât și sistemice: febră și vărsături (World Health Organization, 2018a).

Dezvoltarea acestor vaccinuri acelulare a fost posibilă prin utilizarea mai multor proteine, 5 antigeni combinați în diferite moduri, cu diferite grade de adsorbție în funcție de tipul adjuvanților utilizați, pentru a determina o imunogenitate cât mai crescută. Desigur acest răspuns imun poate fi ușor evaluat prin determinarea creșterii nivelurilor de anticorpi toxină anti-pertussis, anti-hemaglutinină filamentoasă și anti-pertactină.

Toxina pertussis este de fapt singurul antigen specific produs de bacterie și poate fi detoxificată chimic sau genetic provocând un răspuns imun protector împotriva pertussis (World Health Organization, 2018a).

La colonizarea inițială a *B. pertussis* prin medierea aderenței microorganismului la epiteliul

ciliat al tractului respirator superior, participă cu rol major hemaglutinina filamentoasă (FHA), o proteină mare a suprafeței bacteriene secretată de către aceasta, alături de fimbriile tip 2 și 3 (FIM2 și FIM3), componente importante de suprafață.

O a cincea proteină specifică exteriorului membranei bacteriene este pertactina care are rolul de a media legarea celulelor eucariote și de a induce producția de anticorpi fie după infecție fie după vaccinare.

În practică acest vaccin acelular a fost introdus alături de alte componente antigenice, rezultând un vaccin combinat care asigură protecție împotriva mai multor boli, știut fiind faptul că vaccinurile care conțin și componenta pertussis sunt la fel de eficiente ca și vaccinurile individuale atunci când sunt administrate separat (Liang JD, 2018).

Scheme de vaccinare și durata protecției postvaccinale.

Comitetul consultativ privind practicile de imunizare (ACIP) recomandă administrarea la sugari și copii a unui număr de 5 doze de vaccin DTPa (diftero-tetano-pertussis acelular) combinat în perioada cuprinsă între 2 luni și 6 ani și a unei doze de rapel la vârsta de aproximativ 11 sau 12 ani pentru a asigura o protecție continuă față de aceste boli.

Pentru doza de rapel utilizăm vaccinul dTPa, care are un conținut mai mic de antigeni (aproximativ o treime din conținutul de antigen al vaccinurilor utilizate pentru imunizarea primară) difterici și pertussis, comparativ cu vaccinul DTPa (Centers for Disease Control and Prevention; 2017a, Liang JD, 2018).

Ce este diferit față de alte boli în urma infecției cu B pertussis este faptul că imunitatea nu se menține pe toată durata vieții, persoanele parând a fi protejate de reinfecție timp de aproximativ 7 -15 ani (Lapidot R, 2016; Wirsing von König CH, 2002). Nici imunitatea postvaccinală nu este mai lungă, studiile demonstrând menținerea ei în medie aproximativ 6 ani (Wirsing von König CH, 2002). Din aceste considerente se recomandă ca orice adolescent în vârstă de 13 ani care nu a primit o doză de vaccin dTPa la 11-12 ani să fie vaccinat cât de curând posibil.

În același timp recomandările nu sunt la fel de clare în privința intervalului de timp necesar a fi păstrat pentru administrarea unui rapel dacă vaccinul a fost făcut la 11-12 ani. Un studiu

derulat în Canada și Statele Unite a constatat că o doză de rapel de vaccin dTPa administrată la adulți la aproximativ 10 ani după o doză anterioară, a fost bine tolerată și a produs un răspuns crescut de anticorpi (Halperin SA, 2018).

Strategii posibile pentru creșterea acoperirii vaccinale anti-pertussis și menținerea protecției îndelungate.

Rezultatele unei bune supravegheri epidemiologice mondiale au scos în evidență că din anii 1990 până în prezent numărul cazurilor de pertussis este în creștere după ce timp de aproape două decenii de la introducerea administrării vaccinului cu celule întregi, tusea convulsivă devenise extrem de rară în țările dezvoltate (Skoff TH, 2015, World Health Organization, 2018a). Trecerea de la un tip de vaccin la celalalt s-a făcut cu scopul protejării persoanelor vaccinate de apariția reacțiilor adverse păstrându-se același profil de eficacitate (Hawken S, 2012, Le Saux N, 2003).

Un aspect care trebuie luat în calcul și îmbunătățit este modalitatea de creștere a imunității împotriva tusei convulsive postvaccinal sau după boală, știut fiind faptul că aceasta este de relativ scurtă durată, adică de aproximativ 7 -15 ani după boală (Wirsing von König CH, 2002; Lapidot R, 2016) și chiar mai scurtă după vaccinare boală (Wirsing von König CH, 2002).

Devine din ce în ce mai evident faptul că, deși conform datelor din 130 de țări publicate de Organizația Mondială a Sănătății (World Health Organization, 2018b), în 2016 90% dintre copiii din întreaga lume au primit 3 doze de vaccin combinat difteric-tetanus-pertussis (DTPa). După schema primară de vaccinare cu cele 3 doze, vitală pentru menținerea imunității s-a dovedit a fi administrarea unei doze de rapel. Lipsa unei doze de rapel, la 12 până la 24 de luni și apoi la vârsta de 3 -7 ani, în funcție de programele naționale ale fiecărei țări (Centers for Disease Control and Prevention. 2017b; Martín-Torres F, 2018) ar conduce la o proporție a copiilor care se mențin protejați după imunizare de 10% după 8,5 ani (McGirr A, 2015).

După administrarea acestei doze de rapel atenția pentru păstrarea imunității împotriva tusei convulsive la cote cât mai ridicate ar trebui să fie îndreptată către 2 categorii de persoane: adolescenții și ulterior adulții și femeile însărcinate.

Prima categorie ar trebui revaccinată cu vaccin dTPa (tetanos-difteric-pertussis) conform Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) cu o altă doză de rapel între 11 -18 ani (ideal, la vârsta de 11 - 12 ani), adică la aproximativ 5 ani distanță de doza primită la 7 ani (Martinón-Torres F, 2018). Ulterior, adulții ar trebui revaccinați la fiecare 10 ani. Punerea în practică a acestor recomandări se face în funcție de situația epidemiologică specifică fiecărui stat în parte, opinia experților locali și disponibilitatea de a aloca resurse financiare pentru susținerea vaccinărilor

A doua categorie, cea a femeilor însărcinate care ar trebui să primească recomandarea imunizării împotriva pertussisului în timpul fiecărei sarcini, pentru a ajuta inclusiv la protejarea nou-născuților până când aceștia sunt complet imunizați (Centers for Disease Control and Prevention, 2017a; Gkentzi D., 2017; McGirr A, 2015). Cazurile cele mai frecvente de pertussis la sugari apar în primele 6 luni de la naștere, de aceea vaccinarea gravidelor are 2 scopuri: protecția mamei care în acest fel nu poate să transmită infecția copilului și protecția copilului în primele luni de viață datorită transferului transplacentar al anticorpilor IgG (Dabrera G, 2015; Heining U, 2009). Recomandările în privința perioadei ideale în care ar trebui să administrăm vaccinul dTPa variază între 27-36 de săptămâni (Centers for Disease Control and Prevention -CDC), sau între 27-38 de săptămâni (în Statele Unite și Marea Britanie) (Centers for Disease Control and Prevention, 2017a; McGirr A, 2015). Rezultatele studiilor confirmă un beneficiu maxim dacă administrarea vaccinului se face cât mai curând posibil în timpul celui de al doilea trimestru de sarcină (Martinón-Torres F, 2018).

Această recomandare de vaccinare a gravidelor în timpul celui de-al doilea trimestru de sarcină ar trebui să fie cunoscută de toate specialiștii medicale implicate. O discuție avizată cu medicul, bazată pe studii clinice, poate să convingă gravida să accepte vaccinarea (Le Saux N, 2003; Wong CY, 2015). Este bine de reamintit că o altă indicație de vaccinare s-ar putea adresa persoanelor din jurul nou-născutului fie că acestea fac parte din familie (bunici, frați) sau ajută la îngrijirea acestuia (bone) (Forsyth K, 2015).

Concluzie:

Data fiind evoluția în timp a cunoștințelor

pe care le-am dobândit despre vaccinul anti-pertussis putem face câteva recomandări, astfel încât imunizarea împotriva acestei boli să se mențină timp îndelungat. S-a constatat că trecerea de la vaccinul cu celule întregi la cel acelular a fost o decizie înțeleaptă pentru că a avut avantaje care merg de la menținerea protecției într-un mod similar cu precedentul în condițiile apariției unor reacții adverse mai puțin zgomotoase și mai rare. Cu toate acestea faptul că în timp se observă o scădere a protecției postvaccinale ne determină să recomandăm ca după schema de vaccinare efectuată în perioada copilăriei (până la 6 ani) să se continue cu administrarea unei doze de rapel în jurul vârstei de 11 ani. De asemenea recomandările cuprind și vaccinarea gravidelor cu ocazia fiecărei sarcini dar și a persoanelor din preajma acestora mai ales după ce nașterea are loc. Acestea sunt singurele modalități prin care se poate controla într-un mod eficient boala, care conform datelor statistice recente urmează în prezent un trend ascendent din punct de vedere al incidenței cazurilor.

Bibliografie

- [1] Ausiello CM, Cassone A. (2014), Acellular pertussis vaccines and pertussis resurgence: revise or replace? *MBio*; 5:e01339-14
- [2] Carbonetti N. (2016) Bordetella pertussis: new concepts in pathogenesis and treatment. *Curr Opin Infect Dis.*; 29:287-294.
- [3] Centers for Disease Control and Prevention. (2017a) Pertussis (Whooping Cough); www.cdc.gov/pertussis/clinical/index.html. Accessed December 12,
- [4] Centers for Disease Control and Prevention. (2017b) Pertussis, Summary of Vaccine Recommendations. July 17, 2017. www.cdc.gov/vaccines/vpd/pertussis/recs-summary.html. Accessed April 21, 2018.
- [5] Dabrera G, Amirthalingam G, Andrews N, et al. (2015) A case-control study to estimate the effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in England and Wales, 2012-2013. *Clin Infect Dis.*;60:333-337.
- [6] Forsyth K, Plotkin S, Tan T, Wirsing von König CH. (2015) Strategies to decrease pertussis transmission to infants. *Pediatrics*; 135: e1475-e1482.
- [7] Gkentzi D, Katsakiori P, Marangos M, et al. (2017) Maternal vaccination against pertussis: a

- systematic review of the recent literature. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.*;102:F456-F463.
- [8] Halperin S, Scheifele D, Macdonald N. (1992) Acellular versus whole-cell pertussis vaccines. *Can J Infect Dis.*; 3: 57-58
- [9] Halperin SA, Donovan C, Marshall GS, et al (2018), for the Tdap Booster Investigators. Randomized controlled trial of the safety and immunogenicity of revaccination with tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine (Tdap) in adults 10 years after a previous dose. *J Pediatric Infect Dis Soc.* doi: 10.1093/jpids/pix113. [Epub ahead of print].
- [10] Hawken S, Manuel DG, Deeks SL, et al. (2012) Underestimating the safety benefits of a new vaccine: the impact of acellular pertussis vaccine versus whole-cell pertussis vaccine on health services utilization. *Am J Epidemiol.*; 176: 1035-1042.
- [11] Heininger U, Riffelmann M, Leineweber B, et al. (2009) Maternally derived antibodies against *Bordetella pertussis* antigens pertussis toxin and filamentous hemagglutinin in preterm and full term newborns. *Pediatr Infect Dis J.*; 28: 443-445.
- [12] Lapidot R, Gill CJ. (2016) The pertussis resurgence: putting together the pieces of the puzzle. *Trop Dis Travel Med Vaccines*; 2:2
- [13] Liang JD, Tiwari T, Moro P, et al. (2018) Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria with vaccines in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morbid Mortal Wkly Report.* 67:1-44.
- [14] Le Saux N, Barrowman NJ, Moore DL, et al. (2003); Canadian Paediatric Society/ Health Canada Immunization Monitoring Program-Active (IMPACT). Decrease in hospital admissions for febrile seizures and reports of hypotonic-hyporesponsive episodes presenting to hospital emergency departments since switching to acellular pertussis vaccine in Canada: a report from IMPACT. *Pediatrics*;112:e348.
- [15] Martín-Torres F, Heininger U, Thomson A, et al. (2018) Controlling pertussis: how can we do it? A focus on immunization. *Expert Rev Vaccines*;17:289-297
- [16] McGirr A, Fisman DN. (2015) Duration of pertussis immunity after DTaP immunization: a meta-analysis. *Pediatrics*; 135: 331-343.
- [17] Ministry of Health New Zealand (2015) Pertussis Control Strategies: A consistent approach for New Zealand. Wellington.
- [18] Mooi FR, Van Der Maas NA, De Melker HE. (2014) Pertussis resurgence: waning immunity and pathogen adaptation - two sides of the same coin. *Epidemiol Infect.*; 142: 685-694
- [19] Mooi FR, van Loo IH, van Gent M, et al. (2009) *Bordetella pertussis* strains with increased toxin production associated with pertussis resurgence. *Emerg Infect Dis.*; 15: 1206-1213.
- [20] Skoff TH, Baumbach J, Cieslak PR. (2015) Tracking pertussis and evaluating control measures through enhanced pertussis surveillance, Emerging Infections Program, United States. *Emerg Infect Dis.*; 21: 1568-1573.
- [21] Tan T, Dalby T, Forsyth K, et al. (2015) Pertussis across the globe: recent epidemiologic trends from 2000 to 2013. *Pediatr Infect Dis J.*; 34: e222-e232.
- [22] Varughese P. (1985) Incidence of pertussis in Canada. *Can Med Assoc J.*; 132: 1041-1042
- [23] Wirsing von König CH, Halperin S, Riffelman M, et al. (2002) Pertussis of adults and infants. *Lancet Infect Dis.*;2: 744-750.
- [24] Wong CY, Thomas NJ, Clarke M, et al. (2015) Maternal uptake of pertussis cocooning strategy and other pregnancy related recommended immunizations. *Hum Vaccin Immunother*; 11: 1165-1172.
- [25] World Health Organization. (2018b) Immunization coverage. April 2018. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/en/.
- [26] World Health Organization. (2017) The immunological basis for immunization series: module 4: pertussis. Update 2017.
- [27] World Health Organization (2018a). Biologicals: acellular pertussis vaccines. 2018. Available at: <http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/apertussis/en/>.

Contribuția autorilor: culegerea datelor CEM, analiza datelor și / sau interpretarea datelor: CEM, CCA; scrierea pregătirea textului inițial CEM; revizuire și editare: CCA
Conflict de interese: nu există