

MeB – Pagine Elettroniche

Volume VII

Marzo 2004

numero 3

APPUNTI DI TERAPIA

Vaccino contro la varicella: una o due dosi ?

di G. Bartolozzi

Nell'ultimo mese sono usciti 3 pubblicazioni su questo argomento. Una, molto importante è stata pubblicata nel fascicolo di febbraio del *Pediatrics Infectious Disease Journal*. Gli autori, distinti anche nello studio sullo pneumococco e sull'Hib, sono ben conosciuti in campo internazionale; Shinefeld H e Black S. fanno parte insieme ad altri del centro Kaiser Permanente, che opera in California. Cinque degli 11 autori (senza contare lo Study Group of Varivax) appartengono ai Merck Research Laboratories, ma questo non toglie nulla all'importanza della pubblicazione (**Kuter B, Matthews H, Shinefeld H et al. - Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine - *Pediatr Infect Dis J* 2004, 23:132-7).**

Il vaccino usato è il Varivax della Merck & C, americana. Lo stesso che viene commerciato in Italia dalla Aventis Pasteur

Lo scopo dell'articolo è quello di condurre una ricerca di lungo termine su una coorte di bambini vaccinati dal 1991 al 1993, con una o due iniezioni di vaccino, alla distanza di 3 mesi l'una dall'altra. I bambini avevano un'età compresa fra 12 mesi (cioè oltre il compimento del primo anno) e 12 anni, senza una storia di varicella precedente.

Nei bambini che presentavano durante questo periodo di 10 anni o varicella o herpes zoster, si cercava di ottenere un campione di sangue e una coltura da una o più lesioni. Vengono inclusi nella ricerca tutti i casi di varicella, che siano insorti dopo 42 giorni dalla vaccinazione. Lo studio dei ceppi di virus varicella zoster (VVZ) sono stati valutati con la PCR per determinare se essi erano dovuti al virus selvaggio o al virus vaccino attenuato.

Un bambino è stato considerato **affetto da varicella** quando aveva la malattia confermata dal laboratorio, quando il suo titolo in fase acuta e in convalescenza era superiore o uguale a 200 gpELISA unità/mL. o se aveva un aumento di 4 volte del titolo di anticorpi in fase acuta e in convalescenza e uno dei titoli era uguale o superiore a 200 gpELISA unità/mL. Un bambino è stato considerato come un caso **sospetto di varicella** se vi era stato un aumento di almeno 4 volte fra l'ultimo campione prima dell'esantema e il titolo presente durante la fase acuta o durante la convalescenza e sia il titolo, preso nella fase acuta e in convalescenza, era fra 50 e 199 gpELISA unità/mL.

Entrano nello studio 2.216 bambini fra il dicembre 1991 e il gennaio 1993:

- 1114 vennero scelti a caso per ricevere una sola dose
- 1102 scelti, ugualmente a caso, per ricevere 2 dosi (a distanza di 0-3 mesi l'una dall'altra), ma in effetti solo 1.029 (93%) ricevettero due dosi

L'età media dei bambini vaccinati fu di 4.43 anni.

RISULTATI

Durante i 10 anni dopo la vaccinazione, 60 casi fra quelli che ricevettero una iniezione e 17 fra quelli che ricevettero due iniezioni, furono considerati di aver avuto varicella, entro 42 giorni dalla vaccinazione. La maggior parte di questi casi ebbe malattia lieve (< 50 vescicole). La durata dell'esantema (4 contro 5), la mediana del numero massimo giornaliero di vescicole (26 contro 20), la percentuale dei soggetti con più di 50 vescicole (22,8 contro 18,8), la percentuale con 1 o più vescicole (77,2 contro 68,8), la mediana del numero massimo giornaliero di lesioni vescicolose (13 contro 5) e la percentuale dei soggetti con febbre $\geq 38,88^{\circ}\text{C}$ (102°F) (2,2 contro 0) furono (salvo la durata dell'esantema) inferiori nel gruppo che aveva ricevuto due dosi

La percentuale cumulativa di varicella nei soggetti che ricevettero due iniezioni fu di 3,3 volte più bassa della percentuale osservata nei bambini che ricevettero un'iniezione (2,2% contro 7,3% con $p < 0,001$).

In ambedue i gruppi la maggior parte dei casi avvenne fra i 2 e i 5 anni dopo la vaccinazione. Non ci furono casi di varicella negli anni da 7 a 10 fra i soggetti che ricevettero due iniezioni, ma si verificarono casi in quelli che ebbero una sola dose (Vedi Tabella 1).

La media annuale osservata fu dello 0,8% fra quelli che ricevettero una sola dose con un'efficacia del 94,4%. La media annuale osservata nei bambini vaccinati con due dosi fu dello 0,2% con una stima dell'efficacia del vaccino del 98,3%. Il calcolo statistico mostrò una significatività superiore in quelli che avevano avuto due dosi al posto di una ($p < 0,001$). Ambedue i gruppi (con una o due dosi) non presentarono casi di varicella grave (> 300 elementi e febbre $\geq 38,8^{\circ}\text{C}$).

I bambini che avevano ricevuto un'iniezione di vaccino ebbero 94 esposizioni domestiche alla varicella: 8 volte (8,5%) si sviluppò la malattia. Fra quelli che ricevettero due dosi si ebbero 96 esposizioni domestiche alla malattia e si svilupparono solo 3 casi di varicella (3,1%). Queste percentuali non risultarono statisticamente significative ($p = 0,112$).

La persistenza degli anticorpi contro la varicella fra 1 e 7 anni dopo la vaccinazione, valutata come GMT e come percentuale di soggetti con titolo di anticorpi ≥ 5 gpELISA U/mL aumentò nei soggetti che ricevettero una dose. Nei soggetti che ricevettero due dosi i GMT e la percentuale di soggetti con titolo anticorpale ≥ 5 gpELISA U/mL fu più elevata durante

i primi 3 anni dalla vaccinazione, in confronto a quelli che avevano ricevuto una dose. Nei successivi anni (fino a 9 dal-

la vaccinazione) vi fu una percentuale di persistenza vicina al 100% in ambedue i gruppi (Vedi Tabella 2).

Anni dalla vaccinazione	Numero di casi di varicella per anno, dopo 1 sola dose	Numero di casi di varicella per anno, dopo 2 dosi
1 anno	2	0
2	11	3
3	6	2
4	19	3
5	10	6
6	2	3
7	4	0
8	3	0
9	2	0
10	1	0
Totale Casi	60	17

Anni dalla vaccinazione	Regime a una dose		Regime a due dosi	
	GMT	% 5 gpELISA U/mL	GMT	
% 5 gpELISA U/mL				
6 settimane	85,7	12,5	99,6	142,6
1	86,9	20,8	97,4	32
2	90,9	23,6	95	24,6
3	93,2	44,7	98,2	50,9
4	92	45,3	92,9	36,8
5	95,5	50,3	98,1	44,3
6	93,7	49,5	96,7	49,7
7	94,3	54,2	96,2	54,2
8	94,5	56,5	96	52,8
9	95,3	57,8	97	61

GMT = titolo medio geometrico degli anticorpi

Due casi di herpes zoster furono riportati nei 10 anni successivi alla vaccinazione: ambedue avvennero nei soggetti che avevano ricevuto una sola dose (non ci viene detto se si trattava di virus selvaggio e di virus vaccino).

DISCUSSIONE

In questo studio viene confermato il significativo effetto della vaccinazione con una dose sulla comparsa della varicella.

Tuttavia i soggetti che avevano ricevuto due dosi avevano una significativa riduzione della malattia e quindi una maggiore efficacia del vaccino. Questa constatazione è dovuta probabilmente a due fattori:

1) quasi il 100% dei bambini che hanno ricevuto due dosi (a 3 mesi l'una dall'altra) sviluppano un livello anticorpale ≥ 5 gpELISA U/mL, un livello che si correla bene con l'efficacia del vaccino. L'uso di due dosi elimina la piccola percentuale di bambini che erano rimasti suscettibili dopo la somministrazione di una singola dose di vaccino.

2) il titolo gpELISA dopo 6 settimane dalla vaccinazione è inversamente in relazione con la facilità di sviluppare varicella; la somministrazione della seconda dose, in pratica lo aumenta (di circa 12 volte). Vedi Tabella 2.

Due elementi differenziano fondamentalmente la risposta immunologica dopo una o due dosi. Essi sono la percentuale dei

soggetti con sieroconversione e l'elevazione iniziale del titolo anticorpale: come vedremo è al primo di questi che viene attribuita la maggiore importanza.

Dopo un'esposizione in famiglia l'efficacia del regime a una dose fu del 90,2%, mentre quello a due dosi fu del 96,4%: questa differenza non è risultata statisticamente significativa. Per la vaccinazione contro il morbillo la decisione di eseguire due dosi è stata presa a suo tempo per percentuali di poco più elevate (95% dopo la prima dose a 13-15 mesi e circa 99% dopo 2 dosi).

La percentuale di varicella dopo la vaccinazione fu più alta nei primi 2-5 anni con ambedue i regimi di vaccinazione: durante questo periodo di tempo il vaccino non era ancora entrato in uso e la maggior parte dei bambini che entravano in comunità erano esposti a una più alta concentrazione di malattia e quindi di trasmissione di VVZ (come viene ben dimostrato nella tabella 2). Viene ripetuto che un regime a due dosi fornisce una percentuale superiore di protezione in confronto a un regime a una dose.

In ambedue i regimi la persistenza degli anticorpi contro la varicella aumenta con gli anni, causata dall'esposizione esogena e dalla continua riattivazione endogena o da ambedue.

Confrontando il regime a una dose e quello a due dosi risulta chiaro che la percentuale di soggetti con livelli anticorpali ≥ 5 gpELISA U/mL è superiore con il regime a due dosi.

Comunque viene affermato che la somministrazione della seconda dose può essere più importante nell'aumentare la proporzione di bambini con titoli anticorpali protettivi che nello sviluppare alti livelli di anticorpi contro la varicella.

Poiché nella difesa contro il VVZ sono importanti sia gli anticorpi specifici che le difese cellulari, è sicuro che la valutazione di queste ultime possa risultare utile. In una pubblicazione di **Watson (Clin Infect Dis 1995, 20:316-9)** la proliferazione linfocitaria varicella-specifica fu significativamente più alta nei soggetti che avevano ricevuto due dosi.

La somministrazione di una seconda iniezione di vaccino contro la varicella può essere giustificato, se l'uso diffuso della vaccinazione con una dose riduce significativamente, come è risultato, la diffusione della malattia naturale e di conseguenza il suo effetto immune di richiamo.

Vi sono molte pubblicazioni che dimostrano che la somministrazione di una seconda dose dopo 4-6 anni ha un effetto richiamo sulla risposta immune, in modo tale da ottenere una significativa riduzione nella malattia varicella.

Il passaggio a un regime a due dosi di vaccino contro la varicella richiede ulteriori considerazioni prima di giudicarlo come il regime ideale anche nel rapporto costo-efficacia.

Poiché il vaccino MPR viene usato in due dosi, una opzione potrebbe essere quella di somministrare una seconda iniezione di vaccino contro la varicella quando viene eseguita la seconda iniezione di MPR: quindi MPR + V oltre l'anno di età (nel secondo anno) e MPR + V a 5-6 anni. La disponibilità di un vaccino quadrivalente MPRV potrebbe infatti aiutare molto a risolvere definitivamente il problema.

Anche se al momento attuale può essere giustificato, per l'inizio della vaccinazione contro la varicella, attendere che la decisione fra una o due dosi sia ufficialmente presa, non si vedono difficoltà a iniziare la vaccinazione con una dose, alla quale far seguire, se ne sarà rilevata l'opportunità, una seconda dose.