

MeB – Pagine Elettroniche

Volume IX

Settembre 2006

numero 7

APPUNTI DI TERAPIA

Il vaccino quadrivalente morbillo-parotite-rosolia-varicella è alle porte

Giorgio Bartolozzi

*Membro della Commissione Nazionale Vaccini***Indirizzo per corrispondenza:** bartolozzi@unifi.it

I vaccini contro il morbillo, la parotite, la rosolia (MPR) e la varicella (V) hanno fortemente ridotto l'incidenza di queste quattro malattie dell'infanzia, che nel passato presentavano complessivamente un notevole carico di morbidità e di letalità nella popolazione. Negli Stati Uniti ormai da una decina di anni il vaccino combinato MPR e il vaccino contro la varicella vengono somministrati contemporaneamente in sedi separate (co-somministrazione). Nel 2004, l'87,5% dei bambini fra 19 e 35 mesi di età era stato vaccinato contro la varicella, mentre il vaccino MPR era stato ricevuto dal 93% dei bambini della stessa età. Ugualmente questi due vaccini sono usati in co-somministrazione in molti Paesi del mondo, europei ed extraeuropei.

Siamo tutti convinti che la disponibilità di un vaccino combinato quadrivalente (morbillo/parotite/rosolia/varicella), riducendo il numero delle iniezioni per la somministrazione ai bambini nel secondo anno di vita, porterebbe di conseguenza a un miglioramento della compliance e quindi a un innalzamento delle coperture.

Per studiare la **sicurezza** e l'**immunogenicità** del **vaccino tetravalente MPRV** è stato condotto uno studio collaborativo fra Stati Uniti e Canada, al quale hanno partecipato studiosi come H. Shinefeld, S Black ed S Halperin. L'obiettivo primario di questo studio è stato quello di confermare la sicurezza e l'immunogenicità di 3 diversi lotti di vaccino MPRV, in confronto alla somministrazione contemporanea, ma in sedi diverse (co-somministrazione) del vaccino MPR e del vaccino contro la varicella. L'altezza e la persistenza degli anticorpi specifici per le quattro malattie sono state valutate a distanza di un anno dalla vaccinazione (Liebermann JM, Williams WR, Miller JM e 11 altri. The safety and immunogenicity of a quadrivalent measles, mumps, rubella and varicella vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:615-22).

I lotti di vaccino MPRV erano così costituiti (si tratta di lotti diversi dello stesso vaccino):

- vaccino contro il morbillo da 3,88 a 4,1 log₁₀ TCID₅₀
- vaccino contro la parotite da 4,5 a 4,97 log₁₀ TCID₅₀
- vaccino contro la rosolia da 4,22 a 4,25 log₁₀ TCID₅₀
- vaccino contro la varicella da 4,4 a 4,73 log₁₀ TCID₅₀

è stato usato il vaccino MMR-II, il vaccino Varivax e il vaccino Proquad (MMRV) della Merck & Co.

Hanno partecipato, fra il marzo 2000 e il maggio 2001, 3.928 bambini sani, in età fra 12 e 23 mesi (età media 12,7 mesi), che avevano una storia clinica negativa per varicella, zoster, morbillo, parotite e rosolia. Il 53,3% erano maschi. Essi sono stati suddivisi in 4 gruppi di circa 1.000 bambini ciascuno:

- 3 gruppi hanno ricevuto uno dei tre lotti di MPRV per via sottocutanea
- 1 gruppo (considerato come controllo) ha ricevuto nella stessa seduta, in sedi separate il vaccino MPR e il vaccino V.

Un campione di sangue è stato prelevato immediatamente prima della vaccinazione, dopo circa 6 settimane e dopo un anno dalla vaccinazione. Sul campione è stato dosato il titolo anticorpale per ciascuna componente virale. La valutazione statistica ha tenuto conto della percentuale di risposta e del livello medio dei titoli geometrici (GMT). Tutti i partecipanti allo studio sono stati monitorati sia per la temperatura corporea che per gli altri effetti collaterali per 42 giorni dopo la vaccinazione.

Leriposte immunitario morbillo, parotite, rosolia e varicella furono simili sia dopo aver ricevuto uno dei tre lotti di MPRV che dopo aver ricevuto in sedi separate MPR e V (gruppo controllo). La persistenza degli anticorpi contro MPRV a distanza di un anno dalla vaccinazione è stata per ciascun virus superiore al 95%, sia dopo uno dei tre lotti di MPRV che dopo MPR + V.

Tutti i vaccini furono in generale ben tollerati nei 42 giorni dopo la vaccinazione e l'incidenza complessiva degli eventi avversi fu confrontabile fra quelli che avevano ricevuto MPRV e quelli che avevano ricevuto MPR + V. La percentuale di eventi febbrili tuttavia (febbre $\geq 38,9^\circ\text{C}$) fu superiore fra quelli che avevano ricevuto MPRV (39,1% contro 33,1% con $P = 0,001$). Ma in ogni caso la febbre fu transitoria e non ci furono differenze fra i diversi gruppi per l'incidenza delle convulsioni febbrili: 8 casi (0,3%) nei soggetti che avevano ricevuto MPRV e 3 casi (0,3%) fra i bambini che avevano ricevuto MPR + V. La bassa percentuale di convulsioni febbrili in questo studio è rassicurante, perché dimostra una volta di più che il vaccino MPR e il vaccino MPRV non aumentano il rischio di convulsioni febbrili.

Viene concluso dagli Autori che le risposte immuni, indotte da i 3 lotti di MPRV per ognuno dei 4 antigeni virali sono sovrapponibili a quelle riscontrate nel gruppo controllo che aveva ricevuto MPR e V separatamente nella stessa seduta vaccinale. D'altra parte la risposta anticorpale fu confrontabile anche con le risposte storiche per MPR e V. Con eccezione della febbre, la sicurezza generale e il profilo di tollerabilità dell'MPRV è uguale a quella del gruppo controllo. Questo studio suggerisce che una sola dose di MPRV rappre-

senta un'accettabile alternativa alle iniezioni separate MPR e V, per la vaccinazione primaria contro morbillo, rosolia, parotite e varicella.

Lo studio, ben condotto in ogni sua parte, è stato sponsorizzato dalla Azienda Merck & Co.

Il vaccino ProQuad, già approvato dall'EMA e dall'AIFA sarà in commercio in Italia entro la fine di ottobre. Ritengo che la sua disponibilità rappresenti una componente importante nella lotta contro le malattie infettive. Esso inoltre permette di dare una risposta valida a due problemi, che hanno occupato gran parte del dibattito culturale di questi ultimi anni: quello della necessità di raggiungere una copertura per il vaccino della varicella superiore all'80% e quello della necessità per la vaccinazione contro la varicella di usare due dosi invece che una sola, anche nei soggetti al di sotto dei 13 anni.

- *Il vaccino MPRV permette sicuramente di **superare la soglia dell'80% di copertura per il vaccino contro la varicella**. E' risultato da studi nazionali e internazionali che, se entro un periodo di tempo ragionevole (che io penso debba essere considerato nell'ordine di uno-due decenni) non si raggiunge una copertura dell'80% o superiore, si corre il rischio di uno spostamento nell'età di comparsa della varicella, con un conseguente aumento del numero e della gravità delle complicazioni. Questo timore dell'"effetto perverso" per il mancato raggiungimento di coperture elevate, è stato talvolta usato impropriamente per limitare la diffusione della vaccinazione contro la varicella nel nostro Paese. Poiché, grazie al Piano per l'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita, ormai è stata superata in tutta l'Italia la soglia del fatidico 80%, poter disporre di un vaccino che nella stessa fiala unisce morbillo e varicella, ci assicura sufficientemente che, se useremo il vaccino MPRV non dovremo avere alcun timore di veder comparire le conseguenze dell'effetto perverso. Cade quindi con l'avvento del vaccino MPRV una delle principali ragioni di contrasto per passare alla vaccinazione universale contro la varicella.*
- *Con il vaccino MPRV è necessaria la **somministrazione del vaccino con due dosi**, a varia distanza di tempo l'una dall'altra (per ora di 4-5 anni). Classicamente il vaccino contro la varicella viene consigliato con una sola dose al di sotto dei 13 anni di età e con due dosi (a distanza di un mese l'una dall'altra) al di sopra di questa età. Tuttavia con questa politica vaccinale gli episodi di varicella in vaccinati (varicella breakthrough), soprattutto in occasione di epidemie scolastiche (in cui l'inoculum è abbondante e ripetuto nel tempo), si sono dimostrati abbastanza frequenti. E' recentissimo il suggerimento, pubblicato sull'MMWR (il settimanale di epidemiologia del CDC di Atlanta), di passare a due dosi, qualunque sia l'età del soggetto. Con la comparsa dell'MPRV cade ogni remora al passaggio alle due dosi, perché ormai, per il vaccino MPR le due dosi sono divenute una regola in ogni Paese. Quindi bene le due dosi necessarie per il vaccino MPRV.*

*A queste due considerazioni ne voglio aggiungere un'altra, che ha la sua importanza in caso si voglia passare alla vaccinazione universale con MPRV: la **combinazione di 4 vac-***

ni(MPR e V) in un'unica fiala non solo non aggrava il carico di lavoro dei servizi di vaccinazione e dei pediatri, ma addirittura lo riduce. Una ragione di più per passare alla vaccinazione universale contro la varicella. A questo punto rimane un unico, grande ostacolo, il prezzo del vaccino: quanto minore sarà il suo costo e tanto maggiore sarà l'accoglienza che gli verrà fatta e più facile il suo inserimento nei calendari delle varie regioni.