RIAP

Rivista di Immunologia
e Allergologia Pediatrica

quattro 2016 ▪ 24-32

epidemiologia

I vaccini MPR/V: uno strumento per raggiungere gli obiettivi OMS di eliminazione di morbillo e rosolia e di controllo di parotite e varicella

Milena Lo Giudice[1]
Giovanni Vitali Rosati[2]

[1] *Pediatra di famiglia Palermo;*
[2] *Pediatra di famiglia Firenze*

Abstract

Una delle sfide per la Sanità Pubblica è la implementazione nei programmi di immunizzazione della vaccinazione anti MPR/V. Per il controllo della varicella si possono utilizzare sia il vaccino anti MPRV combinato che il vaccino anti varicella. Nel lavoro si propone una sintetica revisione dei dati di immunogenicità, sicurezza, efficacia ed effectiveness per il vaccino combinato anti morbillo, parotite e rosolia (ceppi Enders-Edmonston, Jeryl Lynn, Wistar RA 27-3) (MPR), per il vaccino anti varicella ceppo Oka/Merck (V), per il vaccino anti morbillo, parotite, rosolia e varicella ceppo Oka/Merck (MPRV). I dati disponibili per questi vaccini anti morbillo, parotite, rosolia e varicella, confermano il favorevole profilo di immunogenicità, sicurezza, efficacia ed effectiveness della vaccinazione. Per i vaccini anti varicella ceppo Oka/Merck, i dati di campo e l'elevata immunogenicità confermano che essi sono uno strumento efficace per il controllo della varicella e dei casi di varicella breaktrough, fornendo un valido strumento per le strategie vaccinali e di sanità pubblica.

Parole chiave:
MPR/V, vaccinazione, vaccino anti morbillo, parotite, rosolia e varicella, ceppo Oka/Merck

Introduzione

Gli Stati membri dell'Unione Europea stanno affrontando sfide per la salute pubblica, cercando di migliorare l'efficienza dei sistemi di assistenza sanitaria e garantire la sostenibilità delle finanze pubbliche. Una delle sfide più ardue, in ambito di prevenzione, che gli Stati Membri dell'UE si trovano ad affrontare, è quella di implementare i propri programmi vaccinali MPR/V in modo da eliminare il morbillo e la rosolia e controllare la parotite e la varicella.

Gli attuali vaccini MPR/V utilizzati nei programmi vaccinali pediatrici in UE sono: vaccini anti morbillo, parotite e rosolia trivalenti combinati (MPR); vaccini anti varicella monovalenti (V); vaccini anti morbillo, parotite, rosolia e varicella tetravalenti combinati (MPRV). Per il controllo della varicella i paesi possono utilizzare nei programmi di vaccinazione sia il vaccino MPRV combinato che il vaccino anti varicella.

Con il presente lavoro si intende produrre una sintetica revisione dei dati di immunogenicità, sicurezza, efficacia ed effectiveness per il **vaccino combinato anti morbillo, parotite e rosolia (ceppi Enders-Edmonston, Jeryl Lynn, Wistar RA 27-3) (MPR*), Il vaccino anti varicella (V*), ceppo Oka/Merck, il vaccino anti morbillo, parotite, rosolia e varicella ceppo Oka/Merck (MPRV*) [a].**

Corrispondenza

Giovanni Vitali Rosati
via della Montagnola, 239
50022 Greve in Chianti (FI)
E-mail: giovannivitalirosati@gmail.com

[a] *In questo lavoro le sigle dei vaccini MPR*, V* e MPRV* denotano seguite da asterisco* rispettivamente il vaccino combinato anti morbillo, parotite e rosolia (ceppi Enders-Edmonston, Jeryl Lynn, Wistar RA 27-3) (MPR), il vaccino anti varicella (V), ceppo Oka/Merck, il vaccino anti morbillo, parotite, rosolia e varicella ceppo Oka/Merck (MPRV), oggetto del lavoro di sintesi dei dati.*

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

Questi vaccini sono utilizzati da lungo tempo in tutto il mondo ove si sono evidenziati risultati positivi. Il vaccino anti morbillo, parotite e rosolia (MPR*), è utilizzato da oltre 30 anni (620 milioni di dosi distribuite in tutto il mondo), si è dimostrato uno strumento fondamentale per l'eliminazione di morbillo, parotite e rosolia ottenendo una riduzione di ≥ 99% dei casi di queste tre patologie tramite l'implementazione di programmi vaccinali a 2 dosi (come dimostrato in USA e Finlandia).

Il vaccino anti varicella (V*), ceppo Oka/Merck, (42 anni di esperienza e oltre 150 milioni di dosi distribuite) ha ampiamente dimostrato di ridurre durevolmente il rischio di varicella: negli studi clinici si è riportata un'efficacia elevata e duratura contro la varicella per qualsiasi gravità: 94% dopo 1 dose, 98% dopo 2 dosi in un periodo di 10 anni di follow-up. Tale efficacia clinica è stata confermata anche nell'utilizzo routinario del vaccino, osservando una riduzione dalle 9 alle 10 volte dell'incidenza media della varicella negli USA e dimostrando una efficacia globale del 90% per un periodo di 14 anni di follow-up.

Il vaccino anti morbillo, parotite, rosolia e varicella ceppo Oka/Merck (MPRV*), ha acquisito una considerevole esperienza post-marketing, soprattutto negli USA, con oltre 10 milioni di dosi distribuite in tutto il mondo, contiene gli stessi componenti dei vaccini MPR e V ceppo Oka/Merck ed è disponibile per il mercato UE dal 2015. Combinando la vaccinazione MPR e quella per la varicella, il vaccino MPRV riduce il numero di iniezioni, contribuendo a facilitare e migliorare la copertura della vaccinazione MPR/V. Questo vaccino MPRV ha dimostrato di fornire lo stesso livello di immunogenicità per varicella dei vaccini Oka/Merck V e MPR per tutte le valenze, ed ha dimostrato alti livelli di sieroprotezione contro le malattie MPRV ed una elevata immunogenicità contro la varicella con qualunque schedula vaccinale (una o due dosi).

I dati riassunti possono essere utili per un'analisi critica in Italia circa le possibili strategie di prevenzione del morbillo, parotite, rosolia e per quanto riguarda la prevenzione della varicella i dati immunologici e clinici a supporto del ceppo Oka/Merck, possono essere altresì utili per la definizione delle opportune strategie per la riduzione dei casi di varicella *breaktrough*.

Il vaccino anti morbillo, parotite e rosolia (ceppi Enders-Edmonston, Jeryl Lynn, Wistar RA 27-3) (MPR)

MPR* è un vaccino combinato per morbillo, parotite e rosolia, indicato per la vaccinazione simultanea contro morbillo, parotite e rosolia. È un vaccino vivo attenuato che si presenta in forma di preparazione liofilizzata dei tre ceppi di vaccino, da somministrare dopo ricostituzione [1]; ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio il 5 maggio 2006 [2]. Viene somministrato agli individui di età superiore ai 12 mesi o ai 9 mesi in circostanze particolari (raccomandazioni nazionali o quando è necessaria una protezione precoce).

Grazie agli oltre 30 anni di esperienza mondiale e agli oltre 620 milioni di dosi distribuite in tutto il mondo, MPR* (e le sue precedenti formulazioni) è un vaccino che è stato ampiamente usato nel mondo, producendo così evidenze ampiamente documentate sulla sua efficacia sia negli studi clinici che nell'efficacia di campo e sul suo profilo di sicurezza. Il vaccino ha determinato una riduzione ≥ 99% dei casi di morbillo, parotite e rosolia quando è stato incluso nei programmi vaccinali di routine a 2 dosi (come dimostrato in USA e Finlandia).

La recente formulazione [1] ha sostituito la precedente formulazione europea del vaccino per MPR [3] per supportare la sostituzione di HSA (albumina sierica umana) usata nella produzione di quantità di virus con rHA (albumina umana ricombinante), dimostrando un profilo di immunogenicità e sicurezza paragonabile a quello in un "bridging study" che ha dimostrato la equivalenza in termini di immunogenicità e di sicurezza delle due formulazioni [4]. Il vaccino contiene:

- Un **ceppo vaccinale di morbillo** derivato da ceppo **Enders-Edmonston vivo** (precedentemente chiamato 'Moraten'). Il ceppo vaccinale Enders-Edmonston è una preparazione ulteriormente attenuata del precedente ceppo (Edmonston B) [5]. Questo vaccino è stato autorizzato in USA nel 1968 ed è l'unico vaccino per il morbillo approvato negli USA [6].
- Un **ceppo vaccinale di parotite**: il **ceppo Jeryl Lynn** del virus della parotite è stato isolato dalla faringe di Jeryl Lynn Hilleman, figlia di Maurice Hilleman che ha sviluppato il vaccino presso Merck & Co. Il vaccino è stato approvato negli USA nel 1967 ed *è l'unico vaccino per parotite approvato negli USA* [7].

- Un **ceppo vaccinale di rosolia**: il **ceppo Wistar RA 27-3**.

Nella pratica clinica, questo vaccino offre una somministrazione flessibile agli operatori sanitari: può essere usato in concomitanza con altre vaccinazioni infantili tra le quali DTaP (o DTwP), IPV (o OPV), Hib (*Haemophilus influenzae* di tipo b), Hib-HBV (*Haemophilus influenzae* di tipo b con vaccino per l'epatite B), varicella, Prevenar e/o vaccino per l'epatite A [1].

Evidenze cliniche e di efficacia post-marketing di MPR*

L'elevato grado di efficacia protettiva dei tre componenti è stato stabilito in una serie di studi di campo controllati e in doppio cieco effettuati con la precedente formulazione. Questi risultati hanno anche stabilito che la *sieroconversione in risposta alla vaccinazione contro morbillo, parotite e rosolia è stata del tutto simile alla protezione riscontrata in soggetti che avevano contratto queste malattie* [1].

L'elevato grado di efficacia protettiva del vaccino dimostrata negli studi clinici è stata poi confermata in tutto il mondo dall'uso di routine. Infatti, l'impiego diffuso del vaccino in una schedula vaccinale a 2 dosi negli USA, e in paesi quali la Finlandia e la Svezia, ha determinato una riduzione ≥ 99% nell'incidenza di ciascuna delle 3 malattie target [1]. Negli USA, MPR* è stato l'unico vaccino di combinazione per morbillo, parotite e rosolia usato a partire dal 1978 e ha determinato una riduzione ≥ 99% di queste tre malattie. Il morbillo è stato eliminato nel 2000, la rosolia e la Sindrome da Rosolia Congenita (CRS) nel 2010 [5]. In Finlandia, MPR* è stato usato quasi esclusivamente per oltre 20 anni. Il morbillo è stato eliminato nel 1996, la parotite e la rosolia nel 1997 [8].

Evidenze cliniche e di sicurezza post-marketing di MPR*

Il profilo di sicurezza è molto ben documentato e accertato grazie a un'esperienza di oltre 30 anni. Il vaccino è attualmente autorizzato in 67 paesi [9]. Il vaccino è ben tollerato [10], le reazioni avverse più comuni segnalate negli studi clinici sono state: febbre (38,5°C o superiore), reazioni al sito di iniezione tra le quali dolorabilità, gonfiore ed eritema [1].

Il vaccino monovalente anti varicella, ceppo Oka/Merck (V*)

Il vaccino anti varicella contiene il ceppo della varicella detto OKA/Merck (≥ 1.350 unità formanti placca - UFP) [11]. È derivato da un ceppo parentale di virus zoster della varicella (VZV) wild-type isolato in Giappone nel 1971 da un bambino giapponese sano chiamato OKA che presentava infezione da VZV. Il virus Oka è stato attenuato con passaggio sequenziale in coltura di cellule e il risultante ceppo del virus Oka/Biken è stato utilizzato per vaccinare i bambini giapponesi a partire dal 1974. Questo ceppo vaccinale è stato successivamente attenuato in seguito ad ulteriori tappe di propagazione in colture cellulari [12] fino ad ottenere il ceppo Oka/Merck impiegato nel vaccino.

Il vaccino ha un'estesa esperienza dimostrata nel ridurre il rischio della varicella per oltre 10 anni. Negli studi clinici, il vaccino ha dimostrato *un'efficacia* clinica *elevata e durevole* contro la varicella di qualsiasi grado di severità: 94% dopo 1 dose e 98% dopo 2 dosi per un periodo di 10 anni. Tale efficacia clinica è stata confermata anche nell'uso routinario: riduzione dalle 9 alle 10 volte dell'incidenza media della varicella negli USA e *90% di efficacia globale dimostrata per un periodo di 14 anni.*

Il profilo di sicurezza è ben documentato e accertato grazie ad una vasta esperienza post-marketing (oltre 150 milioni di dosi distribuite in tutto il mondo). È l'unico vaccino monovalente per la varicella che può essere somministrato per via *intramuscolare* (IM) o *sottocutanea (SC)*, a seconda delle preferenze. Ha un *ampio profilo di somministrazione concomitante in base al Riassunto delle caratteristiche del Prodotto (RCP)*: può essere somministrato in concomitanza con il vaccino per morbillo, parotite e rosolia, il vaccino coniugato per *Haemophilus influenzae* di tipo b, il vaccino per l'epatite B, il vaccino per DtwP e OPV [11].

Evidenze cliniche e di efficacia post-marketing del vaccino anti varicella, ceppo Oka/Merck

Dati di immunogenicità

- *Risposta immune di un regime di due dosi in individui di età compresa tra i 12 mesi e i 12 anni* [11]

In uno studio multicentrico, bambini sani di età com-

presa tra 12 mesi e 12 anni hanno ricevuto 1 dose o 2 dosi somministrate a distanza di 3 mesi l'una dall'altra (Tab. I).

I risultati di questo e di altri studi nei quali è stata somministrata una seconda dose da 3 a 6 anni dopo la dose iniziale hanno dimostrato un potenziamento significativo della risposta anticorpale di VZV con una seconda dose. I livelli anticorpali di VZV dopo 2 dosi somministrate da 3 a 6 anni sono paragonabili a quelli ottenuti con la somministrazione di 2 dosi a 3 mesi di distanza una dall'altra. I tassi di sieroconversione erano circa del 100% dopo la prima dose e del 100% dopo la seconda dose. I tassi di sieroprotezione del vaccino (≥ 5 gp ELISA unità/ml) erano circa dell'85% dopo la prima dose e del 100% dopo la seconda dose e il valore del GMT (titolo medio geometrico) è aumentato ad una media di circa 10 volte dopo la seconda dose. La persistenza anticorpale di VZV con entrambi i regimi è rimasta molto elevata a 9 anni (il 99% per il gruppo che ha ricevuto 1 dose e il 98,8% per il gruppo che ha ricevuto 2 dosi) [11].

Dati di efficacia clinica

- *Efficacia del regime ad una dose in soggetti sani di età compresa tra 12 mesi e 12 anni* [11]

In un gruppo di 9.202 soggetti di età compresa tra i 12 mesi e i 12 anni che hanno ricevuto una dose di vaccino per la varicella, sono stati osservati 1.149 casi di infezione (manifestatisi dopo oltre 6 settimane dalla vaccinazione) per un periodo di follow-up fino a 13 anni; 20 di questi casi (1,7%) sono stati classificati come severi. Ciò corrisponde ad un 95% di riduzione relativa nella percentuale di casi severi osservati nei vaccinati che hanno acquisito l'infezione in seguito alla vaccinazione.

- *Efficacia del regime a due dosi in soggetti sani di età compresa tra 12 mesi e 12 anni* [11]

In uno studio di confronto tra 1 dose (N = 1.114) e 2 dosi (N = 1.102) somministrate a distanza di 3 mesi, l'efficacia stimata contro la varicella di tutti i gradi di severità per il periodo di osservazione di 10 anni è stata del 94% per 1 dose e del 98% per 2 dosi ($p < 0,001$). Il tasso cumulativo di varicella nel periodo di osservazione di 10 anni è stato del 7,5% dopo 1 dose e del 2,2% dopo 2 dosi. La maggior parte dei casi di varicella segnalati in soggetti che avevano ricevuto 1 o 2 dosi erano lievi.

Dati di efficacia di campo

L'efficacia elevata e mantenuta nel tempo, dimostrata negli studi clinici, è stata poi confermata nell'uso di routine contro la varicella di tutti i gradi di severità. L'impiego diffuso del vaccino nei programmi vaccinali di routine nei bambini negli USA, e in alcune regioni dell'Europa, ha ridotto di ≥ 90% l'incidenza della varicella, senza alcuna indicazione di attenuazione per un periodo di 14 anni [11 15]. L'efficacia di campo (VE) di V* è stata stimata a ≥ 90%. Di seguito sono illustrati i risultati chiave degli studi di impatto/efficacia di campo del vaccino nelle zone in cui è stato incluso nei programmi vaccinali in routine per la varicella nei bambini.

- *Impatto/efficacia di campo negli USA* [15]

Negli USA, ove si utilizza esclusivamente il vaccino anti varicella ceppo Oka/Merck, è stato implementato un programma vaccinale ad una dose nel 1995 seguito da un programma vaccinale a due dosi nel giugno

Tabella I. Risposta anticorpale anti varicella in un regime a due dosi.

	V* (Regime ad 1 dose) (N = 1114)	V* (Regime a 2 dosi) (N = 1102)	
	6 settimane post-dose	6 settimane post-dose 1	6 settimane post-dose 2
Tasso di sieroconversione	98,9% (882/892)	99,5% (847/851)	99,9% (768/769)
Percentuale con titolo di anticorpi anti VZV ≥ 5 gpELISA* unità/ml (tasso di sieroconversione)	84,9% (757/892)	87,3% (743/851)	99,5% (765/769)
Titoli di media geometrica (gpELISA unità/ml)	12,0	12,8	141,5

Titoli di anticorpi anti varicella ≥ 5gp Elisa unità 6 settimane dopo la somministrazione di VARIVAX possono essere considerati come correlati approssimativi di protezione [13 14].

2006 (schedula: 1ª dose a 12-15 mesi e 2ª dose a 4-6 anni). I dati di sorveglianza tratti da studi osservazionali sull'efficacia di campo statunitensi hanno confermato che la vaccinazione universale per la varicella riduce il rischio di contrarre la malattia di circa il 90%. Inoltre, la riduzione del rischio di varicella è stata mantenuta a livello della popolazione per un periodo di oltre 14 anni (1995-2009) sia nei soggetti vaccinati che non vaccinati. L'efficacia di campo complessiva del vaccino al termine dello studio era del 90% senza alcuna indicazione di attenuazione nel tempo.

- *L'impatto/efficacia di campo in Spagna (Navarra)* [16]

Il programma vaccinale universale per la varicella che prevedeva 2 dosi di vaccino è stato introdotto in Navarra nei bambini di età compresa tra i 15 mesi e i 3 anni. Nel periodo 2009-2012, il tasso di copertura vaccinale era circa del 95% per la dose 1 e di circa l'89% per la dose 2. Nei bambini vaccinati di età compresa tra 1 e 8 anni, l'incidenza di varicella si è ridotta del 98,5% ($p < 0,0001$). Nei bambini di età < 15 anni, il tasso di incidenza delle ospedalizzazioni per varicella si è ridotto dell'89% ($p < 0,0001$). L'efficacia di campo per una dose almeno è stata stimata al 96,8% (CI 95%: 96,3-97,2).

- *L'impatto/efficacia di campo in Italia (Sicilia)* [17]

La regione Sicilia ha implementato il programma vaccinale universale per la varicella nel mese di gennaio 2003 con il vaccino anti varicella di ceppo Oka/Merck, offrendo attivamente e gratuitamente la vaccinazione a tutti i bambini nel secondo anno di età (15mo mese) e a tutti gli adolescenti suscettibili nel loro 12mo anno di età. Il tasso complessivo di copertura vaccinale per il 2007 era del 65,5% nei bambini di 12-23 mesi e del 12,1% negli adolescenti di 11-12 anni di età. Nei bambini di età compresa tra 0 e 14 anni, i tassi di incidenza di varicella si sono ridotti da 95,7 per 1.000 persone-anno nel 2004 a 9,0 per 1.000 persone-anno nel 2007.

Evidenze cliniche e di sicurezza post-marketing

Il profilo di sicurezza è ben documentato e accertato [18-20]. Gli studi clinici che hanno coinvolto oltre 17.000 soggetti sani hanno dimostrato che il vaccino è generalmente ben tollerato [11]. In uno studio in doppio cieco controllato con placebo su 956 soggetti sani di età compresa tra 12 mesi e 14 anni, 914 dei quali avevano conferma sierologica di suscettibilità alla varicella, i soli eventi avversi manifestatisi con un tasso significativamente maggiore nei soggetti che hanno ricevuto il vaccino rispetto a quelli che hanno ricevuto placebo sono stati dolore (26,7% *vs* 18,1%) e arrossamento (5,7% *vs* 2,4%) al sito di iniezione e rash simil-varicella in siti diversi da quello di iniezione (2,2% *vs* 0,2%). In uno studio post-marketing con il vaccino della varicella condotto per valutare la sicurezza a breve termine (follow-up a 30 o 60 giorni) in circa 86.000 bambini, di età compresa tra 12 mesi e 12 anni, e in 3.600 soggetti, di età ≥ 13 anni, non sono stati riportati eventi avversi gravi correlati al vaccino. Ad oggi, sono state distribuite in tutto il mondo 150 milioni di dosi e complessivamente, il favorevole profilo rischio/beneficio continua ad essere positivo [21].

Il vaccino combinato tetravalente anti morbillo, parotite, rosolia e varicella Oka/Merck (MPRV*)

Questo vaccino combinato per morbillo, parotite, rosolia e varicella, disponibile nel mercato UE contiene le stesse componenti di MPR* e V* ed ha una lunga esperienza post-marketing, soprattutto negli USA (oltre 10 milioni di dosi distribuite in tutto il mondo).

La vaccinazione combinata per morbillo, parotite, rosolia e varicella contribuirà a migliorare l'immunizzazione universale dei bambini. Infatti, facilita la copertura contro quattro malattie morbillo, parotite, rosolia e varicella, riduce il numero di iniezioni e migliora la compliance alle raccomandazioni della schedula vaccinale [22].

L'autorizzazione all'immissione in commercio è stata ottenuta in Europa il 6 aprile 2006 [23] e il 12 settembre 2006 [24] rispettivamente per la formulazione congelata (da conservare in congelatore ad una temperatura compresa tra -50°C e -15°C) e per la formulazione refrigerata, stabile in frigorifero (da conservare in frigorifero ad una temperatura compresa tra 2°C e 8°C). In Europa, viene utilizzata solo la formulazione stabile in frigorifero. Il vaccino quadrivalente contiene gli stessi ceppi dei vaccini MPR* e V* ma con una *maggior potenza per la componente varicella* nella formulazione di MPRV*, necessaria per garantire una ottimale immunogenicità ed efficacia della componente varicella quando inserita nella formulazione quadrivalente. La dose minima di virus della varicella clinicamente accettabile contenuta nel vaccino MPRV* deve essere almeno 3,97 log10 UFP [23] (Tab. II).

Tabella II. Dose dei virus del morbillo, parotite, rosolia e varicella contenuti nel vaccino, espressi come (log_{10} $CCID_{50}$).

Vaccino	Potenza minima/Dose			
	Morbillo (log_{10} $CCID_{50}$)	Parotite (log_{10} $CCID_{50}$)	Rosolia (log_{10} $CCID_{50}$)	Varicella (log_{10} PFU)
MPR*	3,0	4,3	3,0	–
V*	–	–	–	3,13
MPRV*	3,0	4,3	3,0	3,99

Il vaccino ha un *ampio profilo di somministrazione concomitante in base al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)*: MPRV* può essere somministrato in concomitanza con Prevenar e/o il vaccino per l'epatite A o con vaccini monovalenti o combinati che comprendono difterite, tetano, pertosse acellulare, *Haemophilus influenzae* di tipo b, poliomielite inattivata o antigeni dell'epatite B [11].

Dati di immunogenicità del vaccino MPRV* (varicella ceppo Oka/Merck)

Il programma di sviluppo clinico è stato disegnato in modo tale da dimostrare che il vaccino può fornire lo stesso livello di immunogenicità di MPR* e V*. L'efficacia è stata stabilita mediante l'uso di correlati sierologici di protezione precedentemente stabiliti nella valutazione dell'efficacia dei vaccini monovalenti per morbillo, parotite, rosolia e varicella.

Negli studi clinici il vaccino MPRV* ha dimostrato di provvedere lo stesso livello di immunogenicità di MPR* e V* per tutte le valenze, raggiungendo un alto livello di sieroprotezione contro morbillo, parotite, rosolia e varicella e offrendo elevata immunogenicità contro la varicella per qualsiasi schedula vaccinale (una o due dosi).

- Immunogenicità paragonabile di una dose di MPRV* rispetto a MPR* e V* somministrati in concomitanza in siti di iniezione diversi in bambini di età compresa tra 12 e 23 mesi:
  - In 4 studi clinici (protocolli 009, 011, 012, 013) condotti in bambini di età compresa tra 12 e 23 mesi con storia negativa di MPRV, i tassi di sieroconversione in seguito a singola dose di MPRV* sono risultati analoghi ai tassi di risposta immune indotti dalla somministrazione concomitante di una singola dose di V* e di MPR* in siti di iniezione diversi [23].
  - L'immunogenicità di MPRV* è stata tratta da 5 ampi studi clinici nei quali 6.987 soggetti hanno ricevuto una formulazione congelata oppure stabilizzata in frigorifero di MPRV*. Alla *settimana 6 dopo una singola dose di MPRV*, i tassi di risposta vaccinale (definita in base ai criteri di sieroconversione) erano del 97,7% per il morbillo, del 96,3-98,8% per la parotite e del 98,8% per la rosolia. Il tasso di risposta vaccinale era del 90,9% (range tra 80,8% e 94,5%) per la varicella* [12].
- Tassi elevati di sieroprotezione con aumento dei valori di GMT soprattutto per la varicella in seguito alla somministrazione di una seconda dose di MPRV* circa tre mesi dopo la prima dose; *il che supporta l'uso di una seconda dose di MPRV* dopo una prima dose di MPRV** [11].
- In 2 studi clinici controllati (protocolli 009 e 011), 1.035 soggetti di età compresa tra 12 e 23 mesi al momento dell'arruolamento nello studio hanno ricevuto una seconda dose di MPRV circa 3 mesi dopo la prima dose di MPRV*.
- I tassi di risposta vaccinale erano del 99,4% per il morbillo, del 99,9% per la parotite, del 98,3% per la rosolia e del 99,4% per la varicella (≥ 5 gp ELISA Unità/ml). Inoltre, i valori di *GMT (Geometric Mean Titers) in seguito alla seconda dose di MPRV* sono aumentati di circa 2 volte ciascuno per morbillo, parotite e rosolia e di circa 41 volte per la varicella.*
- Immunogenicità paragonabile di MPRV* [11] somministrato come seconda dose in bambini di età compresa tra i 4 e i 6 anni (che avevano ricevuto precedentemente una prima dose di V* e MPR*) *vs* MPR* e V* (somministrati come seconda dose simultaneamente in siti di iniezione diversi), *il che supporta l'uso di MPRV come seconda dose dopo una prima vaccinazione con MPR* e V**.

Evidenze cliniche e post-marketing di MPRV* (varicella ceppo Oka/Merck)

Il profilo di sicurezza di MPRV* (regime a una dose e a 2 dosi) è ben documentato ed accertato negli studi clinici. Il profilo di sicurezza di una dose di MPRV* è stato confrontato con la sicurezza della somministrazione di MPR*+V*. Sono stati segnalati eventi avversi sistemici correlati al vaccino tra i quali febbre e rash simil-morbillo ad un tasso significativamente maggiore da un punto di vista statistico nei soggetti che avevano ricevuto una singola dose di MPRV* rispetto a quelli che avevano ricevuto singole dosi di MPR* e V* ed entrambi gli eventi sono stati di breve durata e si sono risolti senza conseguenze a lungo termine. È importante notare che la percentuale complessiva di soggetti con reazioni avverse al sito di iniezione (dolore, dolorabilità, indolenzimento) era significativamente più ridotta nei soggetti che avevano ricevuto una singola dose di MPRV* (22%) rispetto a quelli che avevano ricevuto MPR* + V* (26,7%). Il rash al sito di iniezione era più frequente nei soggetti che avevano ricevuto una dose di MPRV* (2,3%) rispetto a quelli che avevano ricevuto i due vaccini come prima dose somministrati separatamente (1,5%). È stato anche valutato il profilo di sicurezza di una seconda dose di MPRV* e non sono stati segnalati eventi avversi gravi. Nel gruppo che aveva ricevuto MPRV* una percentuale statisticamente maggiore di soggetti ha manifestato eritema e gonfiore al sito di iniezione da 1 a 5 giorni dopo la vaccinazione [25]. L'incidenza di rash simil-varicella è stata inferiore dopo la seconda dose di MPRV* rispetto a quella osservata dopo la somministrazione concomitante di MPR* e V* (rispettivamente 0,0% e 1,9%; p = 0,01) dose [26]. Ad oggi, con oltre 10 milioni di dosi di MPRV*, distribuite in tutto il mondo, la revisione dei rapporti post-marketing continua a supportare il profilo di sicurezza del vaccino.

L'ECDC [27] conferma il buon profilo di tollerabilità dei vaccini singoli e combinati contro la varicella: gli eventi avversi più frequenti riportati sono state le reazioni al sito di iniezione come dolore, arrossamento o rash simil varicella, generalmente lievi e transitori. Nessun evento avverso grave è stato osservato per i vaccini monovalenti e pochi sono stati riportati per i vaccini anti morbillo, parotite, rosolia e varicella. Le convulsioni febbrili sono un evento raro, che si verifica dopo la prima dose dei vaccini combinati e che si caratterizza come effetto classe dei vaccini combinati MPRV. Questi aumenti sono simili per tutti i vaccini anti morbillo, parotite, rosolia e varicella disponibili, suggerendo un effetto classe per questi vaccini quadrivalenti. Nessun aumento di rischio di convulsioni febbrili è stato osservato dopo la seconda dose.

Infine l'ECDC [27] riporta i dati di effectiveness del ceppo OKA/Merck: 90% di effectiveness mantenuta nel tempo e confermata a 14 anni. Lo studio di Baxter et al. [15] nel 2013 ha mostrato che a 14 anni l'effectiveness del ceppo OKA/Merck è stata del 90% senza rischio di riduzione nel tempo. Negli Stati Uniti, l'OKA/Merck, unico vaccino approvato dalla FDA ed in commercio, ha mostrato un'effectiveness del 90% a livello di intera popolazione, vaccinata e non, facendo supporre un effetto di herd immunity della vaccinazione contro la varicella. L'OKA/Merck è l'unico vaccino approvato negli USA e la sorveglianza attiva mostra che l'incidenza della varicella si è ridotta del 90% nel periodo 1995-2005, con riduzione in tutte le fasce di età, inclusi i bimbi < 12 mesi e gli adulti, suggerendo un effetto di immunità di gregge che va oltre le età per cui la vaccinazione è raccomandata.

Varicella breakthrough: Il vaccino anti varicella ceppo Oka/Merck in confronto con il ceppo Oka/RIT

Negli Stati Uniti come in Europa, si raccomanda di vaccinare con due dosi di vaccino contro la varicella, con l'obiettivo di ridurre il rischio *breakthrough* della malattia. Sono disponibili dati di immunogenicità ed effectiveness che rilevano l'effetto che i vaccini ceppo Oka/Merck possono avere sulla riduzione dei casi di varicella *breaktrough*.

Nel recente Report ECDC [27] si riporta che in uno studio che ha analizzato il ceppo OKA/Merck, la stima dell'efficacia verso la varicella di ogni grado per un periodo di osservazione di 10 anni è stata del 94% per una dose e del 98% per due dosi di un vaccino monovalente. Sia il regime ad una dose, sia quello a due dosi sono stati efficaci al 100% contro la varicella di grado severo. L'efficacia del vaccino OKA/RIT è stata valutata con un follow-up a 35 mesi. L'efficacia del vaccino verso la varicella confermata di ogni grado è stata del 65,4% per una dose di un vaccino contenente ceppo OKA-RIT e del 94,9% con due dosi. L'efficacia del vaccino contro la varicella moderata-severa è stata del 90,7% dopo la prima dose e del 99,5% dopo due dosi. Uno dei vaccini monovalenti contro la varicella (OKA/RIT) ha mostrato una effectiveness più bassa *vs* la varicella di ogni grado (71,5%).

In uno studio in cui si valutava l'efficacia di campo del vaccino per la varicella specifica per tipo di vaccino utilizzato, durante sette epidemie negli asili nido in Germania, l'efficacia del vaccino per una dose di V OKA/RIT e MMRV OKA/RIT è risultata essere inferiore che per una dose di V OKA/Merck [28]: *il rischio di BV era superiore per una dose di V OKA/RIT (RR = 2,8, 95% CI 1,0-7,8, p = 0,05) o MPRV OKA/RIT (RR = 2,4, 95% CI 0,7-8,3, p = 0,18) rispetto ad una dose di V OKA/Merck;* è stata stimata un'efficacia di campo del vaccino (VE) per una dose di (V) Ceppo Oka/RIT pari al 56% (CI 95%: 29-72) ed un'efficacia di campo (VE) per una dose di (V) Oka/Merck pari all'86%* (CI 95%: 56-96) [28] (Tab. III).
Riguardo alla comparazione tra vaccini di produttore diverso, uno studio che confrontava una singola dose dei due vaccini monovalenti anti varicella disponibili ha trovato tassi di sieroconversione leggermente superiori nei soggetti che avevano ricevuto V ceppo Oka/Merck [29]. Per quanto riguarda i vaccini tetravalenti, un recente studio di confronto dei due vaccini tetravalenti (quando co-somministrati con altri vaccini) ha dimostrato che MPRV ceppo Oka/RIT non era inferiore a MPRV ceppo Oka/Merck per le risposte alle componenti MMR, ma questo non veniva dimostrato per la componente varicella [30].

Nello studio citato di Blatter et al., comparativo dei due vaccini MPRV disponibili, la formulazione del vaccino MPRV Oka/Merck congelata ha mostrato tassi di sieroconversione e GMTs superiori alla formulazione refrigerata del vaccino MPRV Oka/RIT (rispettivamente 86,7% *vs* 57,1% e 163,9 *vs* 83,8); il confronto in termini di risposta immunologica tra le formulazioni MPRV congelate di entrambi i vaccini ha mostrato una superiorità in termini di tassi di sieroconversione e GMTS del vaccino Oka/Merck rispetto a Oka/RIT (rispettivamente 86,7% *vs* 69,8% e 163,9 *vs* 110,1) (Tab. IV).

Conclusioni

In sintesi l'insieme dei dati disponibili per il vaccino combinato anti morbillo, parotite e rosolia (ceppi Enders-Edmonston, Jeryl Lynn, Wistar RA 27-3) (MPR*), per il vaccino anti varicella (V*), ceppo Oka/Merck, per il vaccino anti morbillo, parotite, rosolia e varicella ceppo Oka/Merck (MPRV*), derivante da studi clinici e da esperienze post marketing e di campo in diversi paesi europei ed extra-europei, conferma il favorevole profilo di immunogenicità, sicurezza d'uso, efficacia ed *effectiveness* della vaccinazione, avendo osservato la riduzione delle malattie

Tabella III. Efficacia di 1 dose di vaccino contro la varicella durante gli *outbreaks* in Germania, 2008-09 [28].

Dosi	Vaccino	Tassi di attacco		Efficacia del vaccino
		Vaccinati	Non vacinati	
1	V Oka/Merck (n = 48)	8% (p = 0,001)	48% (52/108)	86% (95%CI: 59-96) p = 0,001
1	V Oka/RIT (n = 77)	25% (p = 0,001)		56% (95%CI: 29-72) p = 0,001

Tabella IV. Confronto delle risposte immunologiche tra le formulazioni MPRV Oka/Merck vs Oka/RIT (da Blatter et al., 2012 [30], mod.).

Confronto	VZV tassi di sieroconversione		VZV GMTs	
	MPRV Oka/Rit	MPRV Oka/Merck	MPRV Oka/Rit	MPRV Oka/Merck
MPRV Oka/Rit (refrigerata) N = 705 *vs* MPRV Oka/Merck (congelata) N = 389	57,1% (355/622)	86,7% (301/347)	83,8 (77,2, 91,0)	163,9 (151,8, 176,9)
MPRV Oka/Rit (congelata) N = 689 *vs* MPRV Oka/Merck (congelata) N = 389	69,8% (440/630)	86,7% (301/347)	110,1 (102,2, 118,5)	163,9 (151,8, 176,9)

prevenibili da vaccino nei paesi ove la vaccinazione è stata attuta con questi vaccini. In particolare, per i vaccini anti varicella ceppo Oka/Merck, si rileva che l'elevata immunogenicità e i dati di campo confermano che questi vaccini sono uno strumento efficace per il controllo della varicella e dei casi di varicella *breaktrough*, fornendo un valido strumento per le strategie vaccinali e di sanità pubblica.

Bibliografia

1. M-M-RVAXPRO. Summary of Product Characteristics (SPC).
2. European Medicines Agency (EMA). M-M-RVAXPRO. Authorisation details. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000604/human_med_000907.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (last access: 04-08-2014).
3. M-M-RII
4. M-M-RVAXPRO. EPAR – Scientific Discussion. August 9th, 2006 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000604/WC500030167.pdf (last access: 04-08-2014).
5. Mc Lean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, et al. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome and mumps, 2013. Summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2013;62(RR-04):1-34.
6. Strebel PM, Papania MJ, Dayan GH, et al. Measles vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein W, Offit P, eds. Vaccines. Philadelphia: Saunders Elsevier 2013, pp. 352-387.
7. Reef SE, Plotkin SA. Rubella vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein W, Offit P, eds. Vaccines. Philadelphia: Saunders Elsevier 2013, pp. 688-717.
8. Peltola H, Heinonen OP, Valle M, et al. The elimination of indigenous measles, mumps, and rubella from Finland by a 12-year, two-dose vaccination program. N Engl J Med 1994;331:1397-402.
9. MMR VAX PRO Periodic Safety Update Report 5 may 2012 to 4 May 2013.
10. Peltola H, Heinonen OP. Frequency of true adverse reactions to measles-mumps-rubella vaccine: a double-blind placebo-controlled trial in twins. Lancet 1986;1:939-42.
11. Varivax. Riassunto delle caratteristiche del Prodotto (RCP).
12. Lau YL, Vessey SJ, Chan IS, et al. A comparison of safety, tolerability and immunogenicity of Oka/Merck varicella vaccine and VARILRIX in healthy children. Vaccine 2002;20:2942-9.
13. Plotkin SA. Correlates of protection induced by vaccination. Clin Vaccine Immunol 2010;17:1055-65.
14. Li S, Chan IS, Matthews H, et al. Inverse relationship between six week postvaccination varicella antibody response to vaccine and likelihood of long term breakthrough infection. Pediatr Infect Dis J 2002;21:337-42.
15. Baxter R, Ray P, Tran TN, et al. Long-term effectiveness of varicella vaccine: a 14-year, prospective cohort study. Pediatrics 2013;131:e1389-96.
16. García Cenoz M, Castilla J, Chamorro J, et al. Impact of universal two-dose vaccination on varicella epidemiology in Navarre, Spain, 2006 to 2012. Euro Surveill 2013;18:20552.
17. Giammanco G, Ciriminna S, Barberi I, et al. Universal varicella vaccination in the Sicilian paediatric population: rapid uptake of the vaccination programme and morbidity trends over five years. Euro Surveill 2009;14 pii: 19321.
18. Sharrar RG, LaRussa P, Galea SA, et al. The postmarketing safety profile of varicella vaccine. Vaccine 2000;19:916-23.
19. Wise RP, Salive ME, Braun MM, et al. Postlicensure safety surveillance for varicella vaccine. JAMA 2000;284:1271-1279.
20. Black S, Shinefield H, Ray P, et al. Postmarketing evaluation of the safety and effectiveness of varicella vaccine. Pediatr Infect Dis J 1999;18:1041-6.
21. Varivax, Periodic Safety Update Report 17/03/2012 to 16/03/2013.
22. Ramet J. A new challenge for Europe: introducing a pediatric quadrivalent vaccine for measles, mumps, rubella, and varicella. Int J Infect Dis 2007;11(Suppl 2):S49-55.
23. European Medicines Agency (EMA). ProQuad. Authorisation details. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000622/human_med_000997.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (last access: 11-08-2014).
24. European Medicines Agency (EMA). Proquad. Procedural steps taken and scientific information after the authorization. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000622/human_med_000997.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (last access: 11-08-2014).
25. Reisinger KS, Brown ML, Xu J, et al. A combination measles, mumps, rubella, and varicella vaccine (ProQuad) given to 4- to 6-year-old healthy children vaccinated previously with M-M-RII and Varivax. Pediatrics 2006;117:265-72.
26. Shinefield H, Black S, Williams WR, et al. Dose-response study of a quadrivalent measles, mumps, rubella and varicella vaccine in healthy children. Pediatr Infect Dis J 2005;24:670-5.
27. Life-Long Immunisation in Europe: ECDC new Guidance on Universal Varicella Vaccination. http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1253
28. Spackova M, Wiese-Posselt M, Dehnert M, et al. Comparative varicella vaccine effectiveness during outbreaks in day-care centres. Vaccine 2010;28:686-91.
29. Lau YL, Vessey SJ, Chan IS, et al. A comparison of safety, tolerability and immunogenicity of Oka/Merck varicella vaccine and VARILRIX in healthy children. Vaccine 2002;20:2942-9.
30. Blatter MM, Klein NP, Shepard JS, et al. Immunogenicity and safety of two tetravalent (measles, mumps, rubella, varicella) vaccines coadministered with hepatitis a and pneumococcal conjugate vaccines to children twelve to fourteen months of age. Pediatr Infect Dis J 2012;31:e133-40.