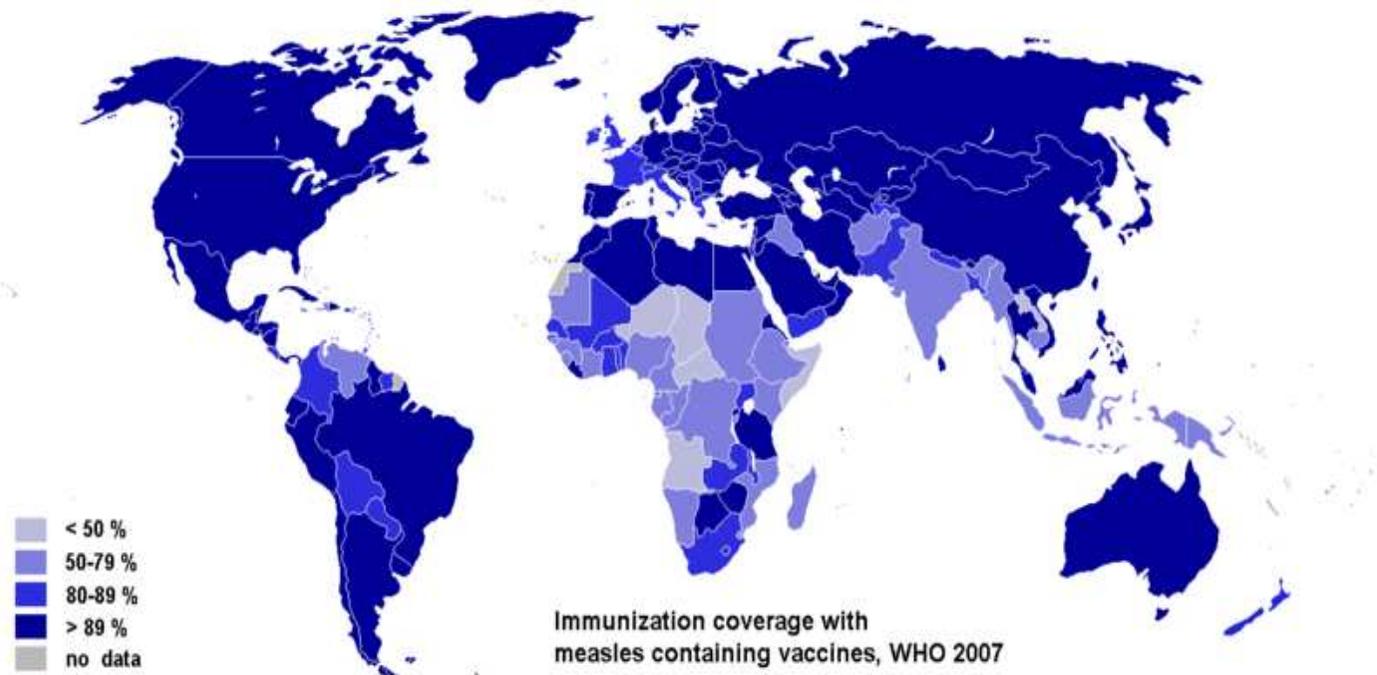


Vaccino quadrivalente MMRV: È giunto finalmente il momento di partire con la vaccinazione antivaricella?

Chiara Azzari

Direttore Clinica pediatrica TT
Dipartimento di Pediatria
Università di Firenze

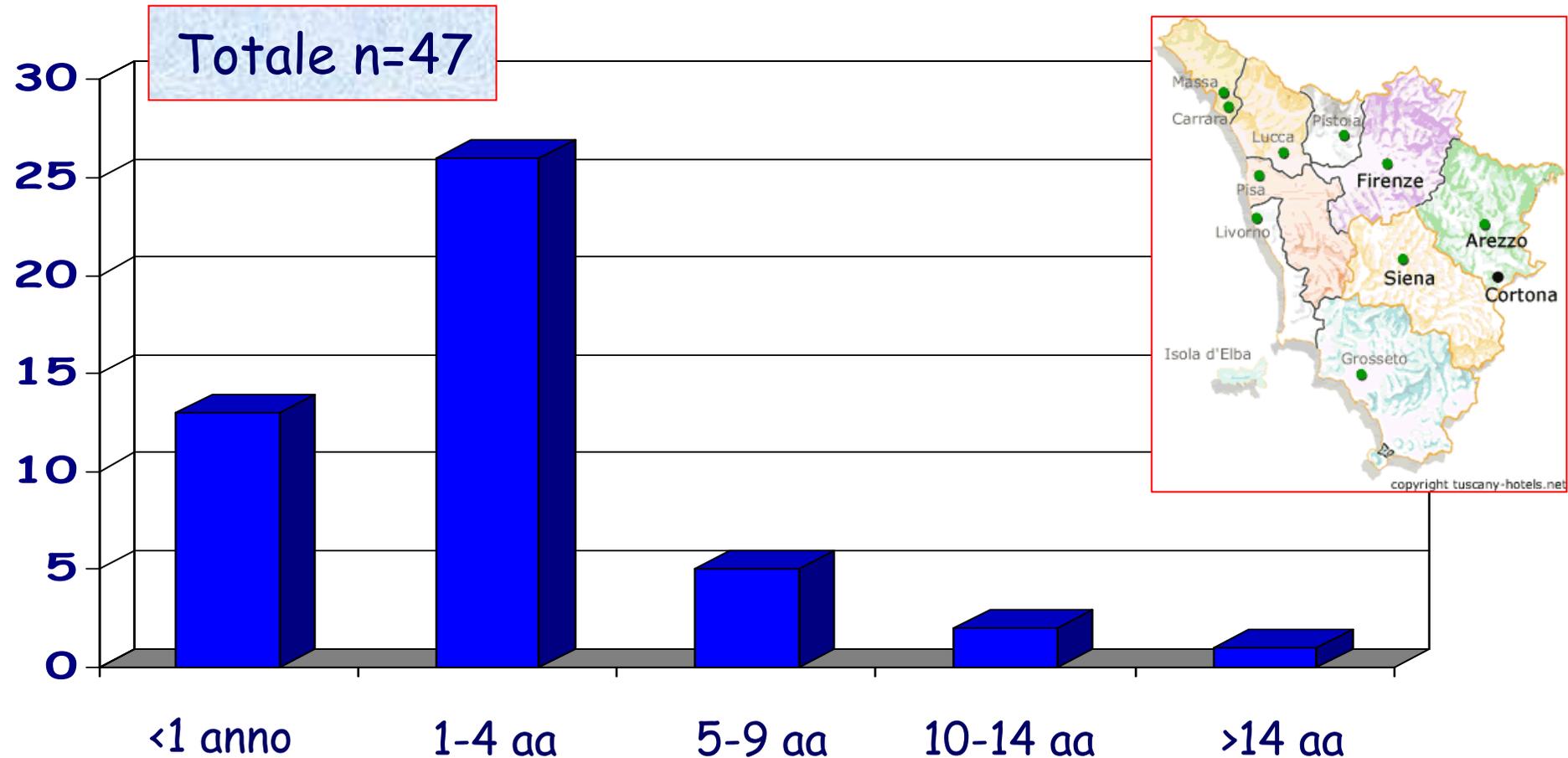




- ✦ **Chi vaccinare ? A che età?**
- ✦ **Quante dosi?**
- ✦ **Cosa accade ai casi di zoster?**



Ospedalizzazioni in 1 anno (2005-2006), ospedale Meyer

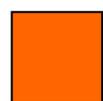
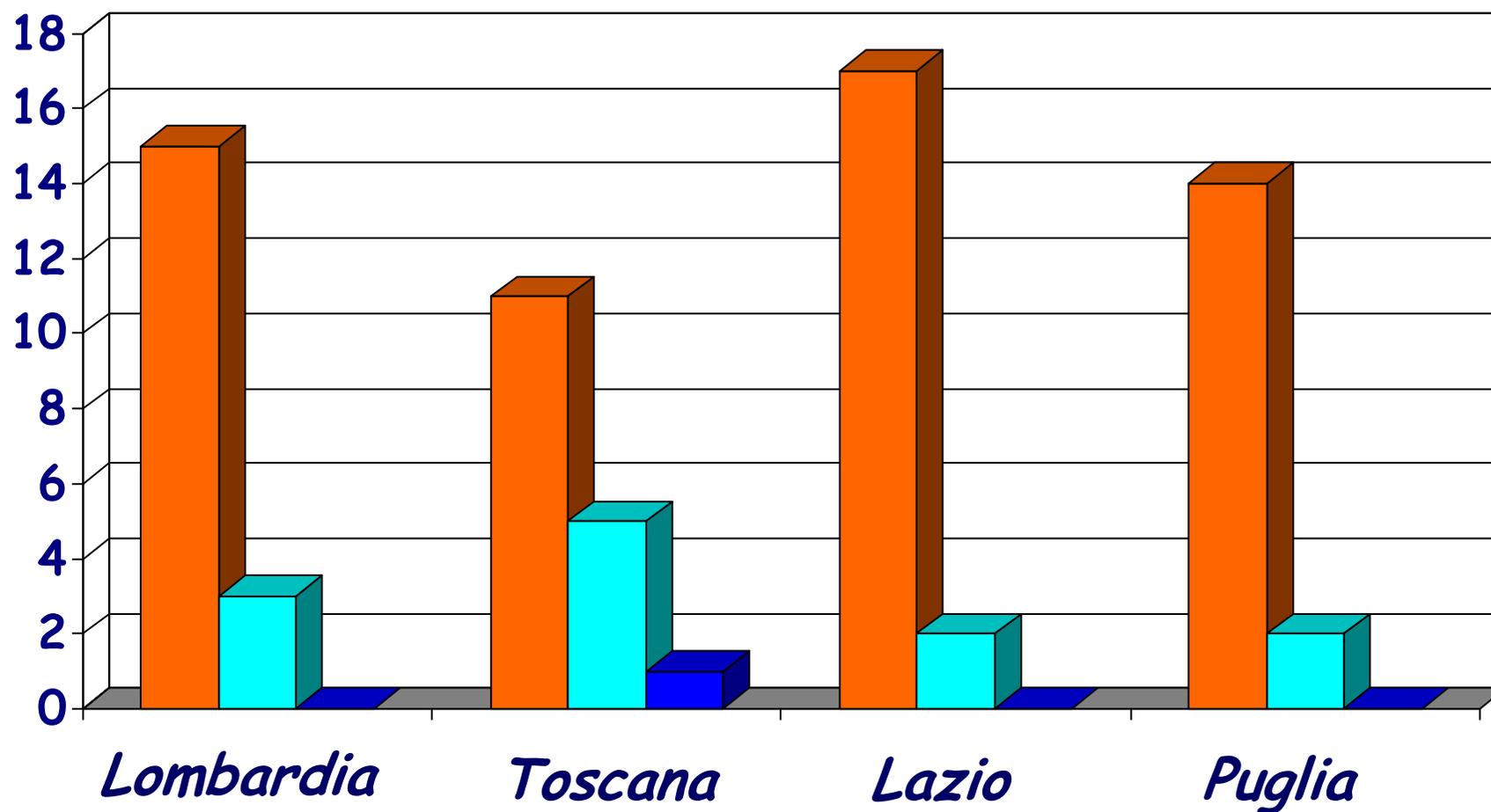


Nei 5 anni precedenti il numero degli ospedalizzati (**valutando solo i residenti nella ASL 10!!!**) variava da 43 a 52

Azzari et al. Clin Therapeutics, 2008

Encefalite post-varicella per classi di età

numero di casi/anno



0-14 anni

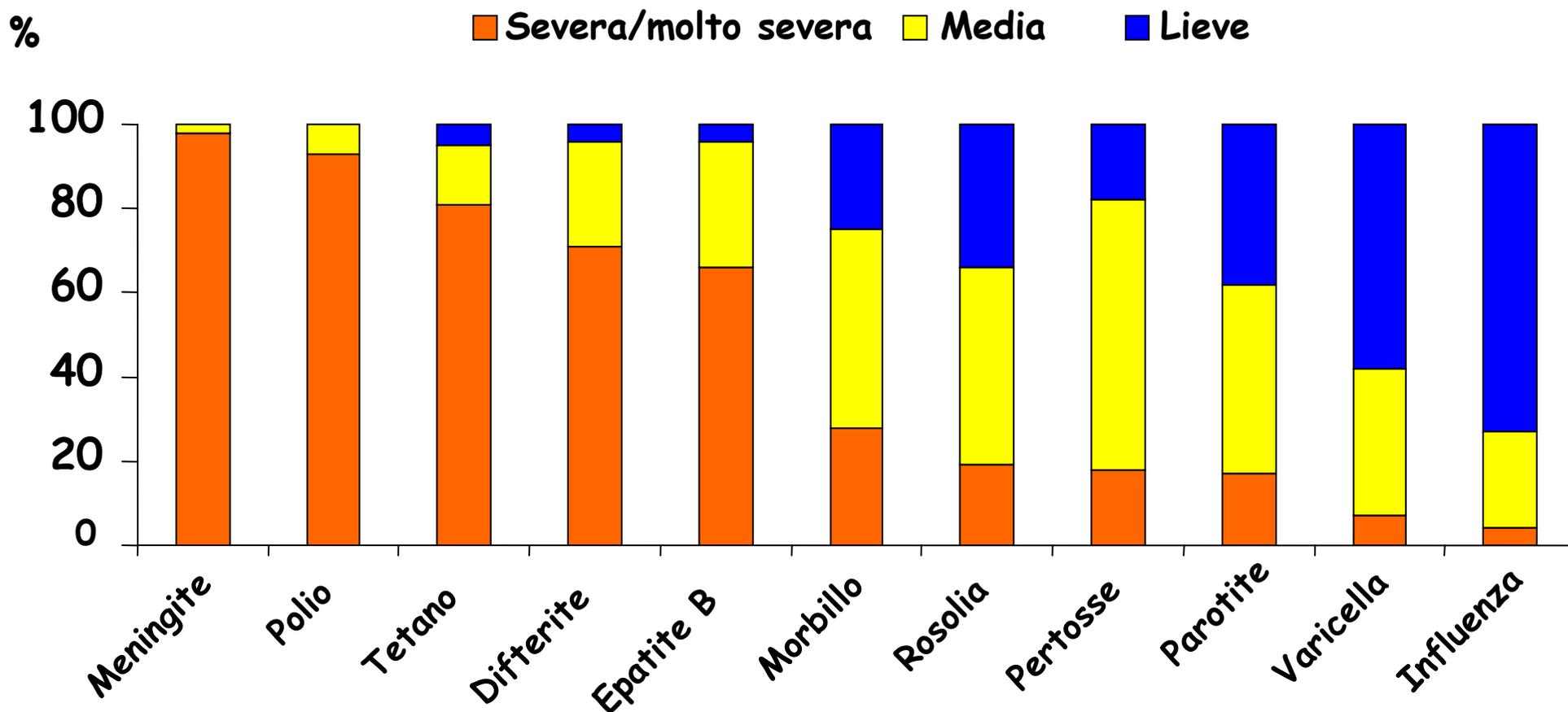


15-64 anni



> 65 anni

Percezione della severità delle malattie prevenibili con vaccino tra genitori in Italia

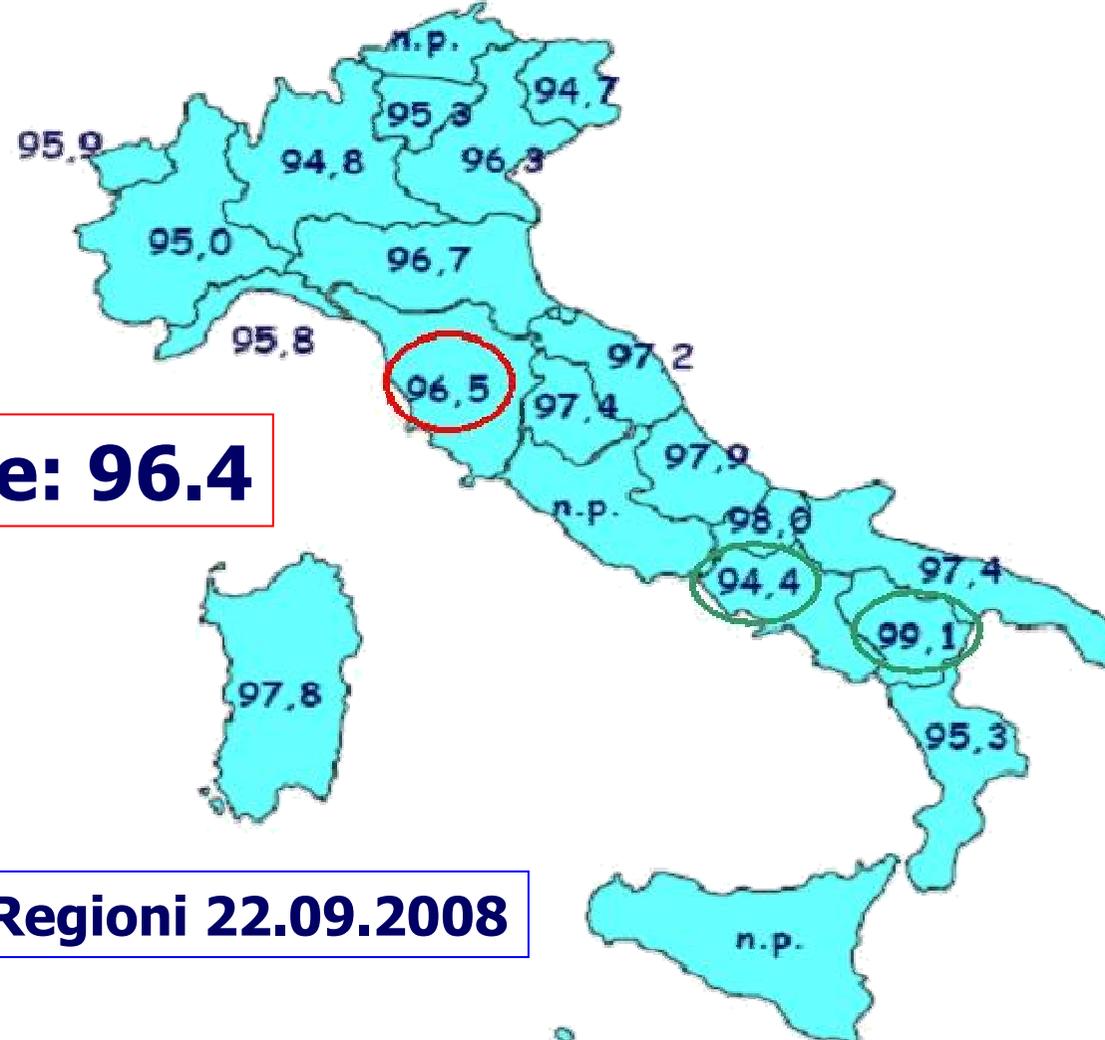


Qual è il miglior protocollo vaccinale?

Efficacia vaccinale in un follow-up di 10 anni
(n=2216 bambini vaccinati)

	Incidenza media annuale	Efficacia	<i>p</i>
1-dose	0.8%	94.4%	<0.001
2-dosi	0.2%	98.3%	

**Coperture vaccinali *Haemophilus influenzae* tipo B:
bambini di età < 24 mesi - Anno 2007**



Media nazionale: 96.4

Dati forniti dalle Regioni 22.09.2008



Immunogenicity and Safety Assessments After One and Two Doses of a Refrigerator-Stable Tetravalent Measles-Mumps-Rubella-Varicella Vaccine in Healthy Children During the Second Year of Life

Volker Schuster, MD,* Walter Otto, MD,† Lothar Maurer, MD,† Patricia Tcherepnine, MD,† Ulrich Pfletschinger, MD,† Klaus Kindler, MD,† Peter Soemantri, MD,† Uta Walther, MD,† Ute Macholdt, MD,† Martine Douha, MSc,‡ Patrice Pierson, MSc,‡ and Paul Willems, MD‡

Vol 27 aug 2008

90 sani da 10 a 21 mesi due dosi di MMRV

TABLE 2. Seroconversion Rates and Antibody GMTs in Initially Seronegative Subjects 42 Days After Administration of the First Vaccine Dose (ATP Immunogenicity Cohort)

Antibody	MMRV Group			MMR + V Group			Difference in SC Rate (MMR + V - MMRV) Value (%) (95% CI)
	N	SC (%) (95% CI)	GMT (95% CI)	N	SC (%) (95% CI)	GMT (95% CI)	
Measles (≥ 150 mIU/mL)	670	94.5 (92.5–96.1)	2584.7 (2364.7–2825.2)	213	93.4 (89.2–96.4)	1645.4 (1399.2–1935.0)	-1.05 (-5.46 to 2.26)
Mumps (≥ 28 ED ₅₀)	558	96.1 (94.1–97.5)	157.9 (143.0–174.4)	187	93.6 (89.1–96.6)	124.1 (103.6–148.7)	-2.47 (-7.14 to 0.87)
Rubella (≥ 4 IU/mL)	667	99.7 (98.9–100.0)	62.9 (59.1–67.0)	212	98.1 (95.2–99.5)	83.2 (73.4–94.3)	-1.59 (-4.47 to -0.27)
Varicella (≥ 4 dilution ⁻¹)	624	95.5 (93.6–97.0)	80.4 (72.6–89.0)	204	95.6 (91.8–98.0)	84.0 (70.3–100.3)	0.08 (-3.91 to 2.94)

N indicates number of initially seronegative subjects with prevaccination results available; GMT, geometric mean titer calculated on all subjects (with an arbitrary value of half the cut-off for seronegative titers); SC, seroconversion rates: percentage of subjects with antibody concentrations above the specified cut-off; CI, confidence interval.



Immunogenicity and Safety Assessments After One and Two Doses of a Refrigerator-Stable Tetravalent Measles-Mumps-Rubella-Varicella Vaccine in Healthy Children During the Second Year of Life

Volker Schuster, MD,* Walter Otto, MD,† Lothar Maurer, MD,† Patricia Tcherepnine, MD,† Ulrich Pfletschinger, MD,† Klaus Kindler, MD,† Peter Soemantri, MD,† Uta Walther, MD,† Ute Macholdt, MD,† Martine Douha, MSc,‡ Patrice Pierson, MSc,‡ and Paul Willems, MD‡

Vol 27 aug 2008

90 sani da 10 a 21 mesi due dosi di MMRV a distanza di 42 gg

TABLE 3. Seroconversion Rates and Antibody GMTs in Initially Seronegative Subjects 42 Days After Administration of the Second Vaccine Dose (ATP Immunogenicity Cohort)

Antibody	MMRV Group			MMR + V Group*			Difference in SC Rate (MMR + V - MMRV)
	N	SC (%) (95% CI)	GMT (95% CI)	N	SC (%) (95% CI)	GMT (95% CI)	Value (%) (95% CI)
Measles (≥ 150 mIU/mL)	657	98.3 (97.0-99.2)	3755.9 (3473.2-4061.6)	209	97.6 (94.5-99.2)	2176.0 (1878.2-2520.9)	-0.72 (-3.89 to 1.18)
Mumps (≥ 28 ED ₅₀)	541	99.4 (98.4-99.9)	589.4 (542.9-640.0)	182	99.5 (97.0-100.0)	449.0 (390.4-516.5)	0.01 (-2.51 to 1.18)
Rubella (≥ 4 IU/mL)	653	99.7 (98.9-100.0)	122.6 (116.4-129.3)	209	100.0 (98.3-100.0)	135.6 (124.4-147.9)	0.31 (-1.50 to 1.11)
Varicella (≥ 4 dilution ⁻¹)	615	99.7 (98.8-100.0)	1903.3 (1716.3-2110.7)	199	97.5 (94.3-99.2)	80.3 (66.0-97.6)	-2.19 (-5.44 to -0.60)

*Eighty-four day postdose 1 for varicella vaccine administration, no second dose of varicella vaccine given.



IMMUNOGENICITA' E SICUREZZA

➤ Con l'eccezione della febbre, che è più frequente nei gruppi che hanno ricevuto MPRV, (39% vs 33%, $p < 0.001$) il profilo di sicurezza e tollerabilità è equivalente alla somministrazione di MPR e varicella in due siti diversi nella stessa somministrazione.

Lieberman JM, *Pediatr Infect Dis J.* 2006



Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Regarding Administration of Combination MMRV Vaccine

Rischio di convulsioni febbrili

Dopo MMR + V 4 su 10.000

p<0.0001, OR 2.3 (1.6-3.2)

Dopo MMRV 9 su 10.000

Nei 7-10 gg dopo la vaccinazione ci registra 1 caso in più di convulsioni febbrili ogni 2000 bambini (15-23 mesi)

L'ACIP non esprime preferenza per il MMRV, ma lascia la scelta al medico

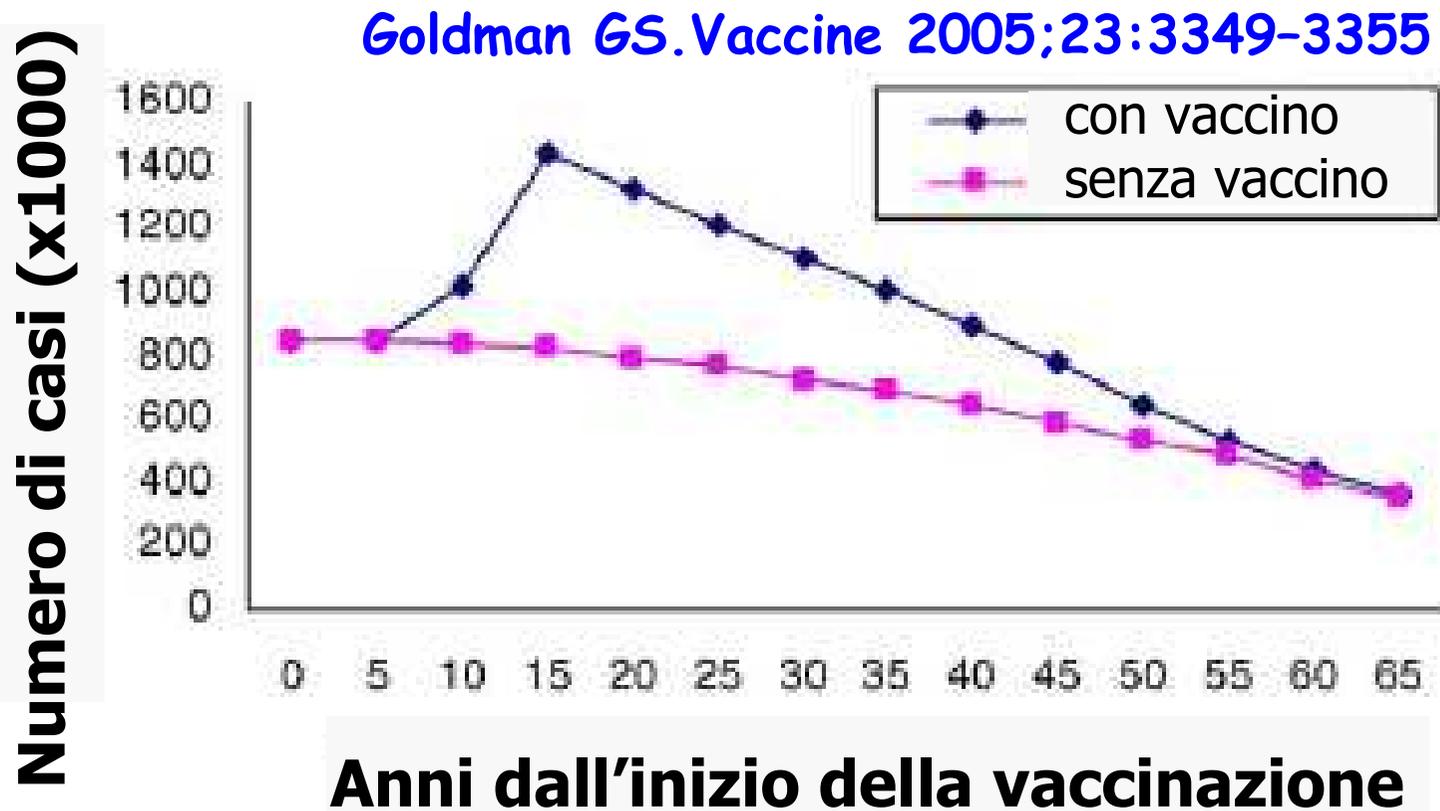


✦ **Chi vaccinare ? A che età?**

✦ **Quante dosi?**

✦ **Cosa accade ai casi di zoster?**

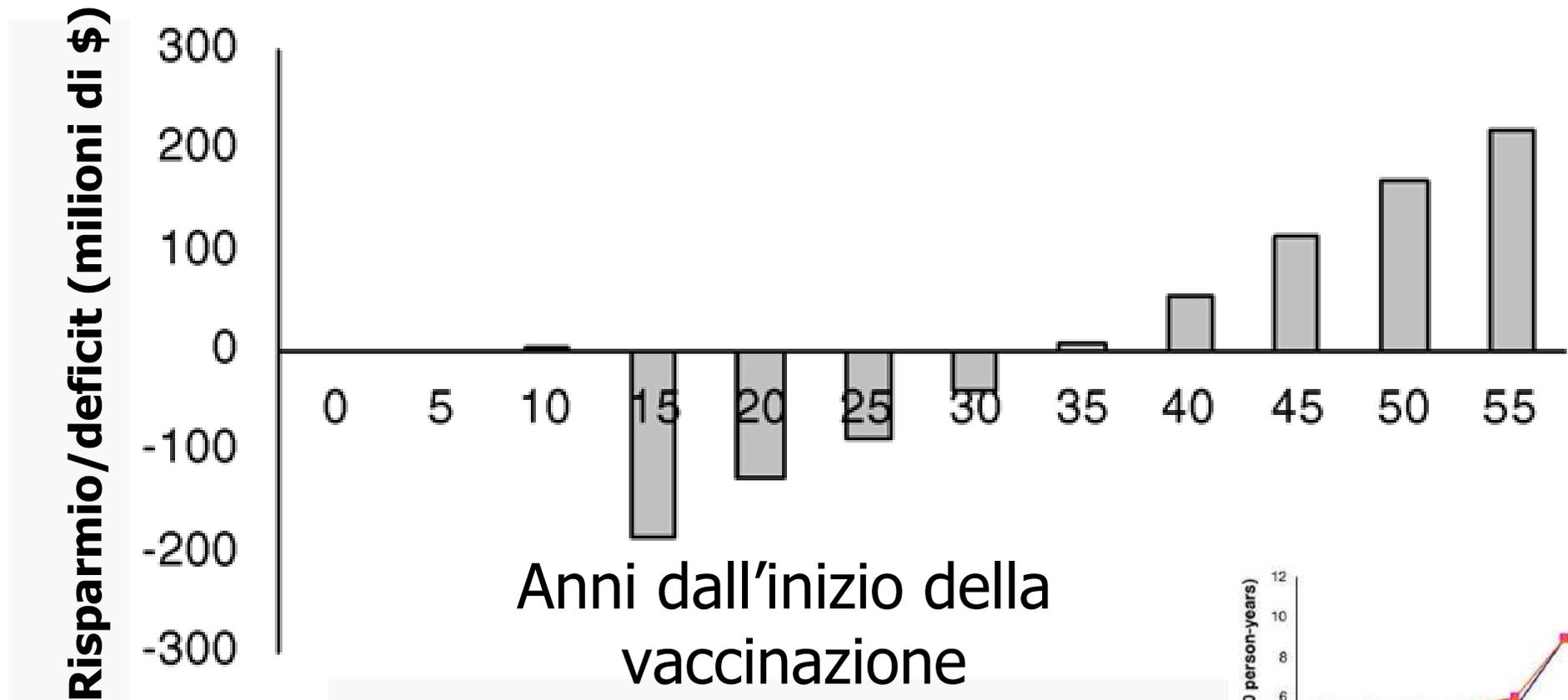
Analisi costo-beneficio della vaccinazione di massa per varicella in USA considerando l'epidemiologia dello zoster



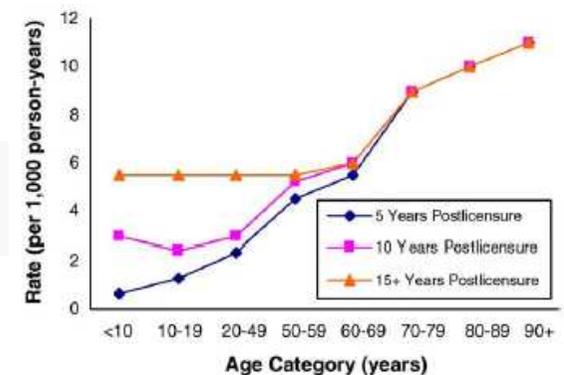
Si assume che i casi di herpes zoster aumentino nei non vaccinati con la riduzione della diffusione del virus selvaggio

Analisi costo-beneficio della vaccinazione di massa per varicella in USA considerando l'epidemiologia dello zoster

Goldman GS. Vaccine 2005;23:3349-3355



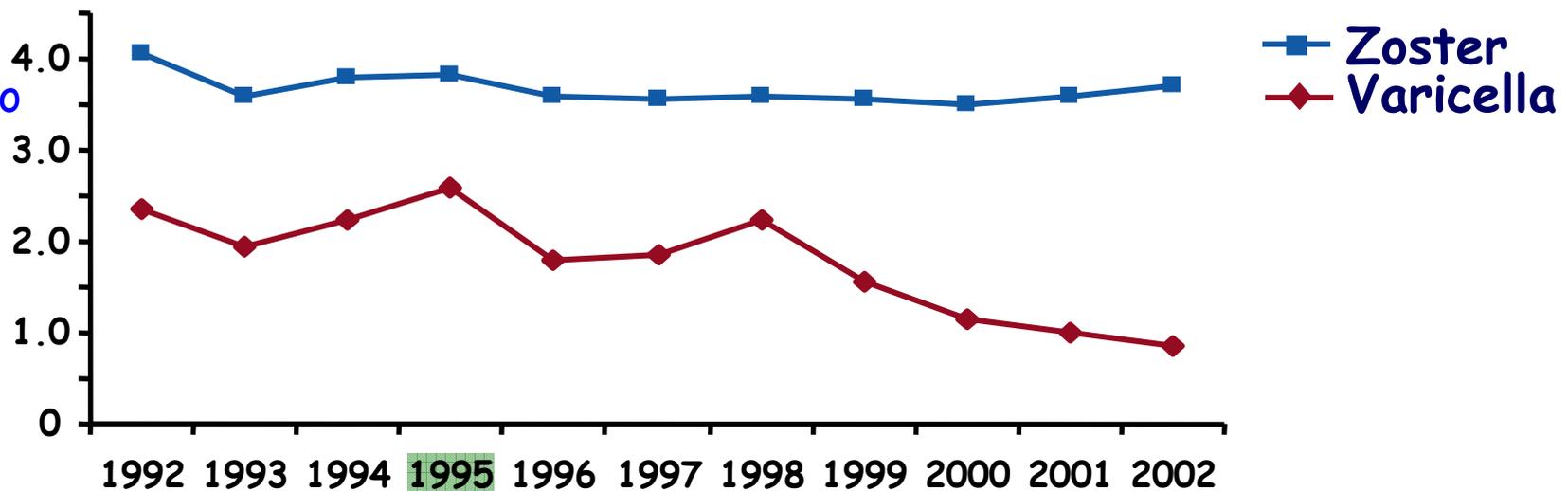
Si assume che i casi di herpes zoster aumentino nei non vaccinati con la riduzione della diffusione del virus selvaggio



Vaccinazione universale antivariella in USA (1992-2002) incidenza di herpes zoster

Percentuali di incidenza di varicella e di herpes zoster aggiustate per età
(popolazione USA nel 2000), 1992-2002

Incidenza,
casi/1000
persone-anno



Raccomandazione della vaccinazione anti varicella

Ad oggi non si osserva un impatto della vaccinazione
universale sull'incidenza di herpes zoster

Seconda dose: a che età?

dopo 3 mesi?

a 5-6 anni?

a 3 anni?



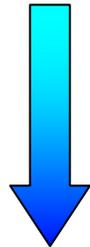
La seconda dose serve per chiudere una finestra....

Quanto a lungo possiamo lasciarla aperta?



Qual è il vantaggio nel fare la II dose di MMRV dopo 3 mesi?

Maggior certezza di protezione per varicella



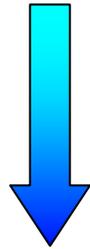
Evitare i casi di varicella tra il II e il VI anno

Migliore fiducia e compliance



Possiamo ipotizzare degli svantaggi?

**Declino precoce dell'immunità per morbillo-
parotite-rosolia**



**Necessità di ulteriore (III) richiamo
in adolescenza per MMR o MMRV**



Recommended Immunization Schedule for Persons Aged 0–6 Years—UNITED STATES • 2008

For those who fall behind or start late, see the catch-up schedule

Vaccine ▼	Age ►	Birth	1 month	2 months	4 months	6 months	12 months	15 months	18 months	19–23 months	2–3 years	4–6 years
Hepatitis B ¹	HepB		HepB		see footnote 1	HepB						
Rotavirus ²				Rota	Rota	Rota						
Diphtheria, Tetanus, Pertussis ³				DTaP	DTaP	DTaP	see footnote 3	DTaP				DTaP
<i>Haemophilus influenzae</i> type b ⁴				Hib	Hib	Hib ⁴	Hib					
Pneumococcal ⁵				PCV	PCV	PCV	PCV				PPV	
Inactivated Poliovirus				IPV	IPV	IPV					IPV	
Influenza ⁶						Influenza (Yearly)						
Measles, Mumps, Rubella ⁷						MMR						MMR
Varicella ⁸						Varicella						Varicella
Hepatitis A ⁹						HepA (2 doses)					HepA Series	
Meningococcal ¹⁰											MCV4	

 Range of recommended ages

 Certain high-risk groups

Possiamo prendere in considerazione altre alternative?

Vaccinare con II dose varicella dopo 3 mesi

Vaccinare con MMR a 5-6 anni



Si può usare il tetravalente come richiamo a 5-6anni?

Sì Il tetravalente si può usare in chi ha ricevuto MMR e Varicella separati nel II anno di vita



Immunogenicity and Safety of a Second Dose of Measles–Mumps–Rubella–Varicella Vaccine in Healthy Children Aged 5 to 6 Years

Timo Vesikari, MD, Maija Baer, MD,* and Paul Willems, MD†*

Vol 26 febbraio 2007

Priorix-tetra

Safety and immunogenicity of a measles–mumps–rubella–varicella vaccine given as a second dose in children up to six years of age[☆]

Scott A. Halperin^{a,*}, Giuseppe Ferrera^b, David Scheifele^c, Gerald Preedy^d, Giuseppe Stella^e, Mario Cuccia^f, Martine Douha^g, Paul Willems^g

2009 Apr 28;27(19):2540-7



Healthy children (N=390) aged 15–75 months (median 54 months) previously immunized with MMR and varicella vaccines were randomly allocated to receive MMRV or separate injections of MMR and varicella vaccines.

media 47

Anche quelli che erano sieronegativi per morbillo, parotite o varicella hanno sieroconvertito dopo il richiamo.

Incremento del titolo 27 volte

The Immunological Basis for Immunization Series

Module 7: Measles

1993



GLOBAL PROGRAMME FOR VACCINES AND IMMUNIZATION
EXPANDED PROGRAMME ON IMMUNIZATION



World Health Organization
Geneva



5.3 Research Needs

Other studies are needed to evaluate potential additional strategies for measles control, particularly evaluation of the cost-effectiveness of mass campaigns, as used in the Americas, of two-dose measles vaccine schedules, and of the optimum age for the first and second dose in different epidemiological situations.



- ✓ La vaccinazione anti-varicella ha un buon rapporto costo/beneficio
- ✓ Due dosi sono comunque necessarie (qualunque sia il vaccino) usato
- ✓ L'utilizzo del tetravalente MMRV può aumentare la copertura
- ✓ Al momento MMRV si può usare a 15 mesi e 5 anni
- ✓ Un accurato monitoraggio epidemiologico è necessario per programmare eventuali cambiamenti

Cambiare frequentemente i calendari vaccinali è indice della nostra attenzione e volontà di miglioramento



Le modifiche devono essere basate su un'attenta valutazione epidemiologica