

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'
Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica
Reparto Malattie Infettive
Viale Regina Elena, 299
00161 ROMA

Roma, 12 Marzo 2001

Tel. (06)49387212-49387215
Fax (06)49387292

Oggetto: NOTA SULL'EFFICACIA DEI VACCINI ANTIPAROTITE

INTRODUZIONE

La parotite epidemica, causata dall'infezione da paramixovirus, è una malattia gravata da complicanze in un'elevata percentuale di casi. Si stima infatti che nel 10% dei casi si abbia una meningite asettica, nel 4% una pancreatite e nello 0.3-0.02% un'encefalite. Se acquisita dopo la pubertà, la parotite causa epididimo-orchite nel 25% dei maschi e mastite ed ooforite nel 30% circa delle femmine. E' stato inoltre evidenziato come l'infezione acquisita nel primo trimestre di gravidanza causi aborto spontaneo in più del 25% dei casi (1).

La parotite è prevenibile con la vaccinazione, disponibile sia in forma monovalente che associata alle componenti anti-morbillo e rosolia. Un'indagine dell'OMS ha evidenziato che 1998 ottantadue nazioni avevano in vigore programmi di vaccinazione antiparotite (1). In particolare, 43 delle 51 nazioni che fanno riferimento alla regione europea dell'OMS utilizzano routinariamente questo vaccino.

Per la regione europea, l'attuale obiettivo di controllo è raggiungere entro il 2010 un'incidenza di parotite inferiore ad 1 caso per 100.000 abitanti. Con l'introduzione della vaccinazione su larga scala, molte nazioni hanno osservato una drastica riduzione della malattia. In Finlandia, ad esempio, grazie ad una strategia vaccinale basata su due dosi di ceppo Jeryl Lynn avviata nel 1982, si è passati da 240 casi/100.000 a meno di 1 caso per 100.000 abitanti (1993-1995) (2). Anche in Israele, dove il programma vaccinale prevede la somministrazione di una sola dose (3), si è passati da 102 a 10 casi per 100.000 abitanti per anno.

Il successo dei programmi vaccinali antiparotite, tuttavia, è stato talvolta limitato dalla ridotta efficacia clinica di alcuni vaccini. Infatti, sebbene tutti i ceppi di vaccino antiparotite siano in grado di indurre sierconversione in un'elevata percentuale di vaccinati, non tutti si sono dimostrati egualmente efficaci nel prevenire clinicamente la malattia. In particolare a partire dai primi anni '90 si sono accumulate molte evidenze che hanno messo in discussione l'efficacia del ceppo Rubini.

Bisogna tenere conto che l'uso di un vaccino scarsamente efficace costituisce un problema non solo per la mancata prevenzione della malattia, ma anche perché mina la fiducia che il pubblico ripone nei confronti dei programmi vaccinali in genere.

Il ceppo Rubini è attualmente in commercio in Italia; in questo documento vengono riportate le evidenze disponibili sulla scarsa protezione indotta dalla sua somministrazione.

I VACCINI ANTIPAROTITE

Caratteristiche generali. I vaccini antiparotite sono costituiti da virus vivi attenuati. Esistono nel mondo più di 10 ceppi vaccinali, tutti caratterizzati dall'attenuazione del virus selvaggio tramite

passaggi successivi in colture cellulari. I ceppi Jeryl Lynn e Urabe sono quelli più utilizzati nei paesi occidentali. Nei paesi dell'est europeo vengono utilizzati anche i ceppi Leningrad-3 ed L-Zagreb.

I requisiti dell'Organizzazione Mondiale della Sanità non specificano il dosaggio minimo di virus vaccinale che la singola dose per uso umano dovrebbe contenere, che viene stabilito dalle autorità di controllo nazionali. La maggior parte delle nazioni utilizzano almeno 1.000 TCID₅₀ di virus attenuato per dose; in Italia i vaccini in commercio contengono almeno 5.000 TCID₅₀ per dose.

Controindicazioni e reazioni avverse. I vaccini antiparotite hanno pochissime controindicazioni: come tutti i vaccini a virus vivi attenuati, non devono essere somministrati ad individui con deficit della risposta immune (ad eccezione degli HIV positivi) e durante la gravidanza. Per il rischio teorico di possibili danni al feto, la gravidanza è sconsigliata nei 3 mesi successivi alla somministrazione.

In passato, l'allergia all'uovo veniva considerata una controindicazione, visto che la maggioranza dei vaccini è prodotta su colture cellulari di pollo. E' stato invece recentemente dimostrato che il rischio di anafilassi dopo vaccinazione in individui allergici all'uovo, se esiste, è estremamente basso. Ad esempio, di 54 bambini con documentata allergia all'uovo, nessuno ha manifestato sintomi dopo la vaccinazione (4).

Le reazioni avverse a vaccino più comuni includono tumefazione della parotide (1-2%) e febbre a distanza di 10-14 giorni dalla somministrazione. Reazioni temporaneamente correlate, come convulsioni febbrili, sordità neurosensoriale, rash, prurito e porpora possono non essere in rapporto causale. Come riportato di seguito sono stati invece riportati casi di meningite asettica in associazione alla vaccinazione con ceppo Urabe.

Caratteristiche dei diversi ceppi vaccinali. Le caratteristiche di immunogenicità e sicurezza dei ceppi disponibili in Italia sono riportati di seguito:

- **Jeryl Lynn.** Si tratta di un ceppo messo a punto negli USA dove è stato autorizzato all'uso nel 1967. Viene attenuato attraverso passaggi successivi su cellule embrionate di pollo e si stima che fino al 1992 sia stato somministrato in tutto il mondo ad oltre 135 milioni di bambini ed adulti (5). In Italia, una dose contiene 7.000 volte la TCID₅₀. E' stato dimostrato che la somministrazione induce sierconversione nell'80-100% dei vaccinati (6). La presenza di anticorpi a livelli protettivi è stata riscontrata nel 73% dei vaccinati a distanza di 10 anni. L'efficacia protettiva clinica studiata in corso di epidemie varia dal 75 al 91%. Vi sono tuttavia dati recenti che suggeriscono una diminuzione della protezione nel tempo (7). La somministrazione di questo ceppo non è stata correlata causalmente all'insorgenza di meningite asettica.
- **Urabe Am9.** Questo ceppo è stato immesso per la prima volta in commercio in Giappone nel 1979. E' prodotto su cellule embrionate e fibroblasti di pollo e si stima che fino al 1991 sia stato somministrato in tutto il mondo ad oltre 60 milioni di persone (5). In Italia ogni dose contiene 5.000 volte la TCID₅₀. Ha proprietà immunogeniche simili al Jeryl Lynn; dati finlandesi indicano una percentuale di sierconversione in bambini di 14-20 mesi del 95% (1). A distanza di 4-6 anni dalla vaccinazione, l'85-93% dei bambini presenta anticorpi circolanti. L'efficacia clinica stimata in corso di epidemie è superiore al 70%. La somministrazione di vaccini contenenti alti dosaggi di questo ceppo (20.000 TCID₅₀) è stata associata ad insorgenza di meningiti asettiche, con frequenza variabile da 9 a 100 casi per 100.000 dosi somministrate. Inoltre la neurovirulenza sembra associata anche con il numero di passaggi nel processo di attenuazione utilizzato da specifici produttori. Prodotti ad alto dosaggio non sono più in commercio in Italia dal 1992.

- **Rubini.** Si tratta di un ceppo messo a punto in Svizzera nel 1985, prodotto su colture di cellule diploidi umane. E' stato commercializzato in varie nazioni europee ed extraeuropee e si stima che fino al 1990 sia stato somministrato ad oltre 4 milioni di persone (5). Gli studi di sieroconversione indicano che questa si verifica nel 71-95% circa dei vaccinati (1). I dati di efficacia clinica sono illustrati nei paragrafi che seguono. La somministrazione di questo vaccino non è stata correlata all'insorgenza di meningite asettica. Siccome è coltivato su cellule diploidi umane, questo ceppo è stato raccomandato in particolare per i bambini con gravi allergie all'uovo. Tuttavia è dimostrato che anche i vaccini coltivati su colture di pollo possono essere somministrati ad individui con documentata allergia (4).

IL CEPPO RUBINI: ESPERIENZE INTERNAZIONALI

Molte delle nazioni che hanno introdotto vaccini contenenti il ceppo Rubini hanno sperimentato un mancato controllo della malattia. Gli studi di campo condotti in varie nazioni concordano nell'evidenziare la sua scarsa efficacia clinica. Nella sezione che segue vengono illustrati i risultati delle osservazioni condotte in diversi contesti geografici.

Svizzera: il programma nazionale di vaccinazione contro la parotite è stato avviato nel 1987, e nel 1991 la copertura vaccinale stimata nei bambini tra i 27 e i 36 mesi era dell'80%. Nonostante l'elevata copertura vaccinale, l'incidenza della parotite è rimasta elevata (almeno 200 casi per 100.000 nel 1993). Il ceppo Rubini è stato il ceppo più utilizzato tra il 1986 e il 1994 e vari studi ne hanno dimostrato la scarsa efficacia.

Una prima valutazione è stata condotta a Ginevra nel 1994 (8). Hanno partecipato 195 bambini tra i 4 e i 12 anni di età; l'efficacia del ceppo Rubini è risultata essere del 12.4%, rispetto al 65% del Jeryl Lynn ed al 76% dell'Urabe.

Un secondo studio condotto tra il 1993 e il 1996 (9) ha mostrato un'efficacia del 6% per il ceppo Rubini, del 73% per l'Urabe e del 62% per il Jeryl Lynn. Infine uno studio condotto tra il gennaio 1992 e l'aprile 1993 (10) ha evidenziato che l'82% (72/88) dei pazienti con parotite confermata virologicamente erano stati precedentemente vaccinati con il ceppo Rubini. In 27 pazienti vaccinati con Rubini sono state testate le IGM specifiche in fase acuta e 24 sono risultati positivi, ad indicare una mancata protezione primaria indotta dalla vaccinazione. Inoltre in un gruppo di controllo la percentuale di individui positivi per IgG antiparotite era sovrapponibile nei vaccinati con Rubini rispetto ai non vaccinati.

Nell'ottobre 1994 l'Ufficio Federale di Sanità Pubblica ha raccomandato di usare ceppi diversi dal Rubini per la vaccinazione.

Portogallo: in questa nazione la copertura vaccinale dei bambini tra i 12 e 23 mesi d'età è stata superiore al 90% dal 1991 in poi. Nonostante questa elevata copertura vaccinale, negli anni 1995-1996 si è verificata una vasta epidemia che ha colpito soprattutto i bambini tra 1 e 4 anni di età. In particolare, i bambini con maggior incidenza di malattia sono stati quelli vaccinati a partire dall'ottobre 1992, epoca in cui si era iniziato ad usare esclusivamente il ceppo Rubini (11). L'indagine di un'epidemia verificatasi nel 1996 ha inoltre dimostrato che questo ceppo aveva un'efficacia dell'1%, con un limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% pari al 53% (12). Nel 1997 il Ministero della Sanità ha sostituito con il Jeryl Lynn il ceppo Rubini, che non è stato più utilizzato da nessun centro vaccinale a partire dal gennaio 1998.

Spagna: il programma nazionale di vaccinazione contro la parotite è iniziato nel 1982, con la somministrazione di una dose di vaccino antimorbillo-rosolia e parotite a 15 mesi di età. Nel 1985 la copertura vaccinale ha raggiunto l'80% e nel 1992 è stato introdotto in commercio il ceppo Rubini. Dopo un'iniziale declino dell'incidenza di malattia, a partire dal 1995 si sono verificate

varie epidemie locali. In due di queste epidemie l'efficacia vaccinale del Rubini è stata stimata essere rispettivamente dello 0 e del 40% (13).

Nel 1999 il Ministero della Sanità ha limitato l'uso del Rubini ai bambini allergici ad un componente degli altri prodotti, ed ha raccomandato che tutti i bambini ricevano almeno una dose di un ceppo più efficace.

Singapore: il programma di vaccinazione contro morbillo, rosolia e parotite è stato avviato nel 1990; nel 1992 il vaccino che conteneva il ceppo Urabe è stato ritirato dal commercio e tra il 1993 e il 1995 è stato utilizzato il ceppo Rubini. Da allora, l'incidenza di morbillo e rosolia è diminuita, mentre quella della parotite non ha mostrato variazioni. In particolare, i casi di parotite notificati sono aumentati da 674 nel 1997 a 2586 nei soli primi sette mesi del 1998. Un'analisi dello stato vaccinale ha mostrato che 54% dei casi insorti nel 1998 era stato vaccinato contro la parotite e il 74% di questi era stato vaccinato con il ceppo Rubini. Il 75% circa dei bambini che avevano presentato la parotite era stato vaccinato da 1 a 4 anni prima dell'insorgenza della malattia. Il tasso d'attacco di parotite era uguale nei vaccinati con il ceppo Rubini e nei non vaccinati (9.1%), indicando che la vaccinazione con questo ceppo non conferiva alcuna protezione (14). In seguito all'evidenza della scarsa efficacia di questo vaccino, nel maggio 1999 il Ministero della Sanità ha deciso di ritirarlo dal commercio.

LA VACCINAZIONE ANTIPAROTITE IN ITALIA

Il vaccino antiparotite è stato introdotto in Italia agli inizi degli anni '80. Nel 1982 il Ministero della Sanità ha raccomandato la vaccinazione per i maschi suscettibili, sia pre- che post-puberi. Con la disponibilità dei vaccini combinati antimorbillo-parotite e rosolia si è iniziato ad effettuare la vaccinazione a maschi e femmine nel secondo anno di vita, e nel 1998 la copertura vaccinale stimata nei bambini tra i 15 e i 24 mesi di età era del 60% circa.

Attualmente sono disponibili in commercio prodotti che contengono i ceppi Jeryl Lynn, Urabe e Rubini, tutti contengono almeno 5.000 TCID₅₀. Un prodotto che conteneva 20.000 TCID₅₀ di ceppo Urabe è stato sospeso dal commercio nel 1992, in seguito alla pubblicazione di casi di meningite asettica successivi alla sua somministrazione.

L'impatto della vaccinazione sulla malattia è stato scarso: si è passati da una media di 62.000 casi notificati per anno nel periodo 1980-89 a 45.000 casi per anno segnalati in media nel periodo 1990-97. Picchi epidemici si verificano ogni 3-4 anni ed oltre l'80% dei casi interessa i bambini fino a 15 anni di età.

Durante gli anni '90, in seguito all'osservazione di casi di parotite tra vaccinati sono stati condotti anche in Italia degli studi di efficacia vaccinale. In provincia di Benevento, ad esempio, nel periodo marzo 1995-agosto 1996 è stata osservata un'elevata incidenza di parotite (1300 casi riportati), con il 33% dei casi verificatisi in bambini vaccinati. La copertura vaccinale contro la parotite era del 38% e l'efficacia vaccinale è risultata essere del 25% (15). All'interno del gruppo di bambini vaccinati è stato effettuato uno studio caso-controllo per stimare il rischio di acquisizione della malattia per i diversi tipi di vaccino. Hanno partecipato a questa valutazione 109 bambini vaccinati e 85 non vaccinati. Il 71% dei bambini vaccinati aveva ricevuto il ceppo Rubini; l'odds ratio (OR) di malattia nei vaccinati con Rubini rispetto ai vaccinati con altri ceppi è risultato essere di 2.4. Il rischio aumentava con l'età, con un OR di 1.2 per i bambini tra 1 e 3 anni, di 3 per i bambini tra 4 e 6 anni e di 13 per i bambini tra 7 e 12 anni.

Altri studi condotti nel Lazio e in Veneto hanno mostrato un'efficacia clinica del 23-31% per il ceppo Rubini, e del 73-78% per l'Urabe (16, 17).

Nel gennaio 2000 l'Istituto Superiore di Sanità ha attivato una sorveglianza sentinella delle malattie prevenibili da vaccino, basata sui pediatri di libera scelta. Partecipano oltre 500 pediatri, pari ad una

popolazione di circa 430.000 bambini fino a 14 anni di età (18). L'obiettivo di questa sorveglianza è monitorare le malattie prevenibili da vaccino ed avere informazioni sulla percentuale di casi vaccinati in modo da poter valutare sul campo l'efficacia delle vaccinazioni.

Durante il 2000 sono stati segnalati 7.436 casi di parotite, rispetto a 234 casi di morbillo e 412 di rosolia (risultati preliminari). L'età media dei casi di parotite è stata di 6.4 anni, con il 55% dei casi verificatosi in bambini tra i 5 e i 9 anni d'età. Dei 7.436 bambini che hanno avuto la parotite, 4.292 (58%) erano stati vaccinati, e 2.770 dei 3.763 di cui era noto il tipo di vaccino avevano ricevuto il ceppo Rubini (74%).

L'analisi di efficacia è stata limitata ai bambini di età compresa tra 1 e 4 anni; l'efficacia è stata stimata con il metodo di screening (19) assumendo che in questa fascia d'età la copertura vaccinale fosse sovrapponibile a quella stimata a livello nazionale nel 1998 (60%).

Per il Rubini, la percentuale di casi vaccinati è del 48% (619/1.282) e l'efficacia stimata è del 38%, mentre per l'Urabe la percentuale di casi vaccinati è dell'25% (221/884), e l'efficacia è del 78%.

Questi risultati, seppur preliminari, sono in accordo con i dati di efficacia ottenuti da studi nazionali ed internazionali e confermano la scarsa protezione conferita dal ceppo Rubini.

CONCLUSIONI

- La scarsa efficacia protettiva conferita dal ceppo Rubini è dimostrata da numerosi studi (8-17) ed è sottolineata in articoli che considerano il problema del tipo di vaccino da scegliere nei programmi nazionali (1).
- Vista la scarsa efficacia, varie nazioni che utilizzavano il ceppo Rubini lo hanno sospeso dal commercio o ne hanno ufficialmente raccomandato il non uso (1, 12-14).
- Nel luglio 1997, l'Istituto Superiore di Sanità ha espresso il parere che vadano privilegiati altri ceppi rispetto al Rubini (Allegato 1). La scarsa efficacia di questo ceppo è menzionata anche nella Circolare del Ministero della Sanità n. 12 del 13 luglio 1999 (Controllo ed eliminazione di morbillo, parotite e rosolia attraverso la vaccinazione).
- Il ceppo Rubini è comunque tuttora in commercio e viene correntemente utilizzato in molte aree del Paese. La sua scarsa efficacia può essere identificata come una delle principali ragioni di mancato controllo della parotite in Italia.
- L'utilizzo di un vaccino scarsamente efficace costituisce un danno alle strategie vaccinali non solo perché contribuisce al mancato controllo della malattia, ma anche perché può creare nel pubblico l'impressione che i vaccini in genere siano poco utili.
- Per questo è opportuno considerare la possibilità di revoca alla commercializzazione del prodotto.

BIBLIOGRAFIA

1. Galazka AM, Robertson SE, Kraigher A. Mumps and mumps vaccine: a global review. Bulletin of the World Health Organization, 1999, 77: 3-14
2. Peltola H et al. The elimination of indigenous measles, mumps, and rubella from Finland by a 1-year, two dose vaccination program. New England Journal of Medicine 1994, 331: 1397-1402.

3. Slater PE, Roitman M, Costin C. Mumps incidence in Israel-impact of MMR vaccine. *Public Health reviews*, 1991, 18: 88-93
4. James JM, Burks AW, Roberson PK, Sampson HA. Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs. *New England Journal of Medicine* 1995, 332: 1262-1266
5. WHO expert committee on biological standardization. Forty-third report. Geneva. World Health Organization, 1994 (WHO technical Report Series No. 840)
6. Fahlgren K. Two doses of MMR vaccine-sufficient to eradicate measles, mumps and rubella? *Scandinavian Journal of social medicine*, 1988, 16: 129-135
7. Cheek JE, Baron R, Atlas H, Wilson DL, Crider RD. Mumps outbreak in a highly vaccinated school population. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995, 149: 774-778
8. Toscani L, Batou M, Bouvier P, Schlaepfer. Comparaison de l'efficacité de différentes souches de vaccin ourlien: une enquête en milieu scolaire. *Sozial- und Präventivmedizin*, 1996, 41: 1-7
9. Chamot E, Toscani L, Egger P, German D, Bourquin C. Estimation of the efficacy of three strains of mumps vaccines during an epidemic of mumps in Geneva canton. *Revue d'Epidémiologie et sante Publique*, 1998, 46: 100-107
10. Germann D, Strohle A, Eggenberger K, Steiner CA, Matter L. An outbreak of mumps in a population partially vaccinated with the Rubini strain. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 1996, 28: 235-238
11. Dias JA et al. Mumps epidemic in Portugal despite high vaccination coverage-preliminary report. *Eurosurveillance*, 1996, 1: 25-28
12. Goncalves G, de Araujo A, Monteiro Cardoso ML. Outbreak of mumps associated with poor vaccine efficacy-Oporto, Portugal, 1996. *Eurosurveillance*, 1998, 3: 119-121
13. Pons C, Pelayo T, Pachon I, Galmes A, Gonzales L, Sanchez C, Martinez F. Two outbreaks of mumps in children vaccinated with the Rubini strain in Spain indicate low vaccine efficacy. *Eurosurveillance* 2000, 5: 80-84
14. Goh KT. Resurgence of mumps in Singapore caused by the Rubini mumps virus vaccine strain. *Lancet* 1999; 354: 1355-6
15. The Benevento and Compobasso Pediatricians Network for the Control of Vaccine-Preventable Diseases. Field evaluation of the clinical effectiveness of vaccines against pertussis, measles, rubella and mumps. *Vaccine* 1998, 16:818-22
16. Marolla F, Baviera G, Cacciapuoti, Calia V, Cannavò R, Clemente E, et al. Efficacia verso la parotite di tre diversi vaccini a tripla componente: studio sul campo. *Rivista Italiana di Pediatria* 1998, 24:
17. Todescato A, Mantia C, Bissoli P, Bussi D, Longo V, et al. Valutazione dell'efficacia contro la parotite di due diversi vaccini trivalenti. Esperienza sull'utilizzo del metodo di screening. *L'Igiene Moderna* 2000, 113: 413-123.

18. Gruppo di coordinamento SPES. Avviata la rete di sorveglianza SPES: i dati del primo semestre 2000. *Vaccinazione* 2000, 2000, 68: 1-3
19. Orenstein WA, Bernier RH, Hinman AR. Assessing vaccine efficacy in the field. Further observations. *Epidemiologic Reviews*, 1988, 10: 212-241