

EFFICACIA DEI VACCINI ANTIPAROTITE

Indagine di coorte retrospettiva

M. SAUGO¹, L. DALLA VIA², M. GUARISCO², L. DONELLO², L. SARTORE², P. AZZOLIN², P. FALIVENE²

¹Dipartimento di Prevenzione e ²Area Materno-Infantile, ULSS "Alto Vicentino"

EFFICACY OF MUMPS IMMUNIZATION: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY
(*M&B* 3, 161-164, 1998)

Key words

Mumps, Immunization, Epidemiology

Summary

An outbreak of epidemic parotitis occurred in an area of Northeastern Italy from September 1995 to July 1996. To investigate the possible causes, and particularly to test the hypothesis of a primary failure due to one or more mumps vaccines, the Authors carried out a retrospective cohort study, based on a questionnaire to families of children aged 3 to 5 years. The questionnaire explored the child immunization status and time of occurrence of the disease and its results were checked with the immunization service records. On the basis of incidence density of mumps cases, vaccine efficacy was calculated for each of the 3 different vaccines that were used, controlling for age at immunization. The efficacy was particularly low for one of the vaccines (due to recall bias a "negative" efficacy was shown) and as a consequence this vaccine was excluded from subsequent immunization programs.

Precedenti studi effettuati in Portogallo¹ e in Svizzera² hanno evidenziato l'insorgere di epidemie di parotite epidemica in popolazioni vaccinate con vaccino antiparotitico contenente il ceppo Rubini. In Italia uno studio sul campo, effettuato da un gruppo di pediatri di libera scelta, a Roma, in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità, ha recentemente fornito una stima dell'efficacia di diversi vaccini antiparotitici³.

Nell'Alto Vicentino i bambini in età elettiva (15-18 mesi) sono stati vaccinati a partire dal 1988 con differenti vaccini antiparotitici su indicazione del pediatra di base. La vaccinazione di massa con vaccino antiparotitico (MMR) è stata introdotta nell'Alto Vicentino nel 1993, utilizzando costantemente fino alla primavera 1996 un vaccino triplo contenente il ceppo Rubini (Triviraten). Utilizzando il locale archivio informatico di vaccinazione, che copre tutte le coorti a partire dal

1980, sono state calcolate le coperture vaccinali antiparotite a 24 mesi, che salivano dall'8% (nati 1988) al 53% (nati 1992), al 79% (nati 1993 e 1994), all'85% (nati 1995 - dati parziali).

Tra il settembre 1995 e il luglio 1996, a 8 anni di distanza dall'ultima epidemia di parotite epidemica, si è verificata una nuova riaccensione, con un tasso di incidenza per il 1996 di casi denunciati (su MOD. 15 - sistema di notifica obbligatoria delle malattie infettive) pari a 89.6 per 10.000 abitanti, che rappresenta il più elevato tasso di incidenza riscontrato nell'ULSS n. 4 a partire dal 1982 (*Figura 1*). Il 44.9% dei casi notificati nel 1996 riguardava bambini di età compresa tra i 2 e i 5 anni (tasso d'incidenza x 10.000 = 1029.3), il 37.2% bambini di età 6-10 anni (tasso d'incidenza x 10.000 ab. = 603.5). Al settembre 1995, all'esordio dell'epidemia, la copertura vaccinale in età 2-5 anni risultava pari al 60.9% sulla base dei

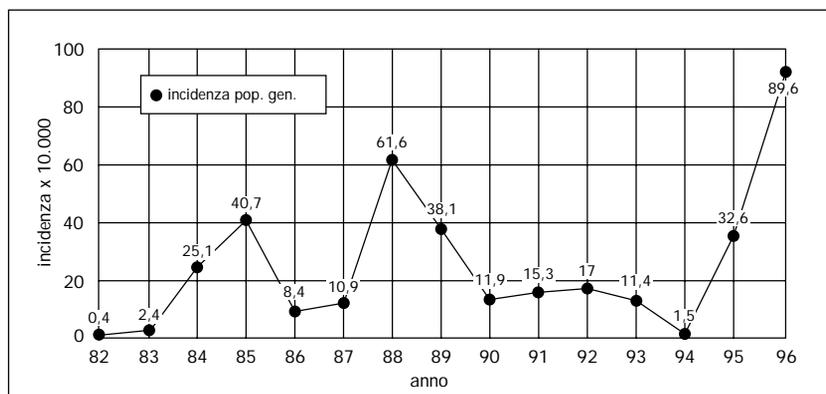


Figura 1. Incidenza di casi denunciati di parotite nell'ULSS "Alto Vicentino" (1982-'96).

dati dell'archivio informatico di vaccinazione.

Tale copertura risultava inferiore a quella critica prevista per interrompere la circolazione della parotite epidemica (a un tasso riproduttivo di base per la parotite epidemica - R_0 - stimato attorno a 10-12 corrisponde una copertura critica del 90-92%)⁴. Non poteva essere quindi esclusa a priori l'ipotesi che l'epidemia fosse dovuta al semplice accumulo di soggetti suscettibili in una situazione di insufficiente copertura vaccinale. Contro questa ipotesi tuttavia si rilevava che l'età di massima incidenza risultava anticipata rispetto a quanto atteso in una popolazione non vaccinata (6-7 anni d'età)⁴, e che i tassi specifici di incidenza più elevati si osservavano nella fascia di popolazione più coperta dal punto di vista dell'immunità vaccinale (mentre l'immunità acquisita dopo infezione naturale giocava un ruolo minore, considerato l'intervallo trascorso dall'ultima epidemia rilevata). È stato quindi intrapreso uno studio di coorte retrospettivo all'interno delle scuole materne dell'ULSS per testare l'ipotesi di un possibile fallimento vaccinale primario di uno o più vaccini antiparotite.

METODOLOGIA

Al termine dell'anno scolastico 1995/96 è stato distribuito ai genitori dei bambini frequentanti tutte le 65 scuole materne presenti nel territorio un questionario precodificato. Le scuole materne offrono un servizio educativo tra i 3 e i 5 anni; alcune scuole offrono servizi integrativi anche in età inferiore. Ai genitori è stato richiesto di riferire alcune notizie anamnestiche sulla parotite epidemica (malattia pregressa; malattia durante l'anno scolastico 1995/96, mese d'inizio, durata e gravità) e sullo stato vaccinale dei figli. Il ricordo anamnestico della vaccinazione è stato validato con il riscontro del dato proveniente dall'archivio informatico di vaccinazione. Sono state selezionate le scuole materne con tasso di attacco periodale > 40% tra i frequentanti nell'anno scolastico 1995/96. Il criterio per l'individuazione dei casi è stato definito come il ricordo di malattia parotitica nell'anno scolastico 1995/96 da parte dei genitori in scuole con tasso di attacco periodale > 40%. Sono stati calcolati per l'anno scolastico 1995/96 i tassi di incidenza di parotite epidemica nei bambini vaccinati e non vaccinati, rapportandoli al tempo di follow-up (intervallo tra la data dell'eventuale vaccinazione e la data d'inizio della malattia per i bambini affetti da parotite; ai bambini non vaccinati è stata

attribuita come "tempo zero" la media delle date di vaccinazione dei bambini vaccinati; ai bambini non ammalati di parotite è stata attribuita come "tempo finale" la data della chiusura delle scuole materne). Sono stati quindi calcolati - utilizzando la regressione di Poisson - i corrispondenti rischi relativi, corretti per età (in 4 livelli: 2, 3, 4 e 5 anni), per i diversi vaccini utilizzati nella popolazione in studio (IRR). Per l'efficacia vaccinale (VE) si è utilizzata la formula riportata da Orenstein: $VE(\%) = [1 - (ARV/ARU)] \times 100$, il cui rapporto tra il tasso di attacco nei vaccinati (ARV) e il tasso di attacco nei non vaccinati (ARU) equivale al rischio relativo (IRR).

Sono stati quindi ricercati tramite la regressione di Poisson i possibili fattori di rischio associati al fallimento di uno dei vaccini in valutazione. I fattori di rischio individuati con l'analisi univariata (età in 4 livelli e anno di vaccinazione in 2 livelli) sono stati utilizzati per costruire un modello esplicativo. Sono stati utilizzati i pacchetti statistici EPI-Info ver. 6.01 e Stata ver. 5.0.

RISULTATI

Sono stati raccolti i questionari precodificati relativi alle 65 scuole materne presenti sul territorio, per un totale di 4706 bambini frequentanti (3717 schede raccolte). Sono state selezionate le 14 scuole in cui il tasso di incidenza della parotite nei frequentanti durante l'anno scolastico 1995/96 risultava superiore al 40% (range: 42.6%-79.4%). Sono state raccolte 843 schede (pari all'88.1% dei frequentanti: range 65.6%-100%) ed escluse dalla successiva analisi 18 schede (relative a bambini con anamnesi di pregressa parotite endemica in data precedente alla data di inizio del follow-up). Nessuna delle schede rimanenti recava l'indica-

zione di vaccinazione antiparotite epidemica eseguita meno di 15 giorni prima dell'insorgenza di malattia.

Complessivamente, all'interno delle scuole materne considerate hanno contratto la parotite 454/825 bambini (55,0%). La Figura 2 riporta i tassi di attacco per la parotite epidemica nel periodo ottobre 1995 - giugno 1996 e le coperture vaccinali specifiche nella coorte di studio, suddivise per età tra i 2 e i 5 anni (819/825 schede).

Tra i casi di parotite epidemica riferiti dai genitori, il 15,6% aveva avuto febbre > 38,5 °C per 3 o più giorni; il 15,2% aveva fatto uso di antipiretici/antinfiammatori per più di 5 giorni; il 97,8% era stato assente dalla scuola materna (durata media 12 giorni). Analizzando un campione di 100 schede relative a casi di parotite epidemica, si è verificato che sono stati denunciati su MOD. 15 dal pediatra di base il 54,6% dei casi segnalati dai genitori.

Il ricordo anamnestico della vaccinazione da parte dei genitori risulta sufficientemente attendibile, dopo validazione con il dato derivato dall'archivio informatico di vaccinazione (concordanza pos. = 0,52; concordanza neg. = 0,35; kappa tot. = 0,73; p < 0,0001).

I tassi di incidenza di parotite epidemica (densità d'incidenza) per il periodo ottobre '95 - giugno '96, suddivisi per vaccino utilizzato, sono illustrati nella Tabella I.

Sulla base dei tassi di incidenza (densità d'incidenza) è stata calcolata l'efficacia vaccinale per i vaccini Morupar, Pluserix e Triviraten (Tabella II). I rapporti tra i tassi d'incidenza (IRR) sono stati corretti per età (4 livelli: 2, 3, 4 e 5 anni), utilizzando una regressione di Poisson, per tener conto della diversa distribuzio-

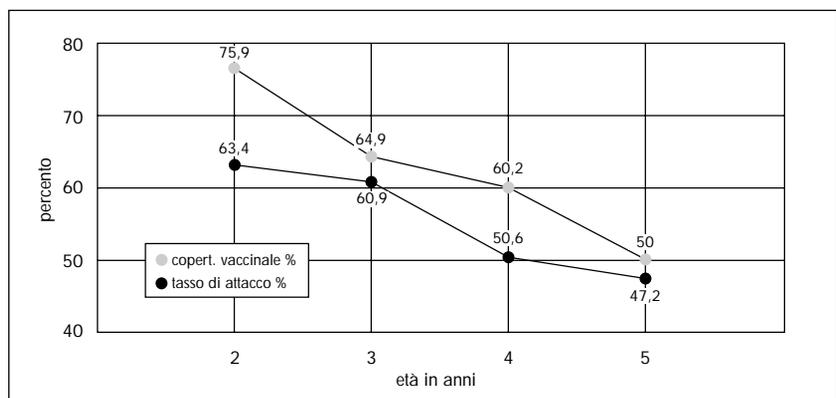


Figura 2. Tassi di attacco per la parotite epidemica nel periodo ottobre '95 - giugno '96 e coperture vaccinali suddivise per età tra 2 e 5 anni.

TASSI DI INCIDENZA (OTTOBRE 1995 - GIUGNO 1996)
PER VACCINO UTILIZZATO

	Malati	Osservati	Tasso di attacco	Mesi FU	Tasso di incidenza x 100 bambini/mese
Non vaccinati	221	316	69,9	12099	1,826
Morupar	37	115	32,2	5170	0,715
Pluserix	14	81	17,3	4252	0,329
Triviraten	166	256	64,8	7849	2,114
Trimovax	0	2	0	39	0
Vaxipar	0	7	0	179	0
MPR non spec.	16	49	32,7	2000	0,721

Tabella I

EFFICACIA VACCINALE (VE) CORRETTA PER ETÀ

	VE%	C.I. 95%	N. vaccinati
Morupar	61,2	(43,3 - 72,9)	113
Pluserix	81,9	(68,3 - 89,6)	79
Triviraten	-7,9	(-34,2 - 13,3)	253

Tabella II

ne d'età tra i non vaccinati e i vaccinati con i diversi prodotti commerciali.

Sono stati quindi ricercati tramite la regressione di Poisson possibili fattori di rischio associati al fallimento del Triviraten. I fattori di rischio individuati con l'analisi univariata sono: l'età distribuita in 4 livelli (IRR= 0.757; CI 95% 0.613-0.936) e l'anno di vaccinazione a partire dal 1994 in 2 livelli (IRR=1.589; CI 95% 1.167-2.162). Il DSB di vaccinazione in 3 livelli non costituisce un fattore di rischio significativo (IRR= 0.939; CI 95% 0.786-1.121).

Dopo aver incluso nel modello i due fattori di rischio individuati con l'analisi univariata, è stata rimossa l'età, che non contribuiva in maniera significativa ($\chi^2=2.806$; 2 d.f.; $p=0.246$) a migliorare la statistica della likelihood ratio. Il modello definitivo comprende quindi solo l'anno di vaccinazione (256 osservazioni; Log likelihood = -244.754; Model $\chi^2=8.411$; 1 d.f.; $p=0.0037$). Si registra quindi, tra i vaccinati con Triviraten, un rischio aggiuntivo del 58.9% di ammalare di parotite epidemica per coloro che si sono vaccinati a partire dal 1994.

DISCUSSIONE

L'epidemia osservata all'interno della popolazione in studio ha colpito in maniera differenziale i vaccinati con Triviraten. Questo risultato è in linea con nu-

merosi dati di osservazione epidemiologica e laboratoristica^{3,6}.

La definizione di caso adottata può essere ritenuta del tutto aspecifica dal punto di vista clinico, essendo stata definita dai genitori dei bambini affetti. In tal modo vengono classificati come casi anche bambini non affetti da parotite epidemica; questo errore è più importante in periodo epidemico, risultando in una importante sottostima dell'efficacia vaccinale⁵. Tuttavia va considerato che in contesto epidemico una buona parte dei casi sarebbe stata diagnosticata anche dal pediatra di base sulla base del mero criterio epidemiologico. Per tale motivo, si ritiene che una diagnosi fatta dal pediatra di base non avrebbe comportato in tale situazione un grosso guadagno in termini di specificità. D'altra parte, l'utilizzo dei soli casi denunciati dal pediatra di base avrebbe con ogni probabilità introdotto un consistente "bias di selezione", per l'attenzione differenziale prestata ai casi di parotite epidemica insorti tra i vaccinati e i non vaccinati.

Non sono stati raccolti dati aggiuntivi relativi a sesso, età e stato vaccinale dei non rispondenti all'interno delle scuole individuate. La percentuale di non rispondenti (11.9%) è comunque accettabile e può giustificare un confondimento minore (lieve aumento o diminuzione della VE) nei risultati finali.

L'efficacia rilevata nella presente indagine per i vaccini Morupar e Pluserix

risulta compatibile con quanto descritto in un recente studio italiano³; la maggiore efficacia del Pluserix è nei confronti del Morupar compatibile con il più alto titolo virale del ceppo vaccinale Urabe Am-9 (20.000 TCID₅₀ versus 5000 TCID₅₀).

L'efficacia del Triviraten, viceversa, risulta addirittura negativa (il che costituisce ovviamente una contraddizione in termini), sia pure in modo statisticamente non significativo. Lo studio non ha quindi consentito di misurare con attendibilità l'efficacia del Triviraten (peraltro notoriamente bassa sulla base degli studi di letteratura)^{1,3,6}. Il risultato va con ogni probabilità ascritto a un importante "recall bias" da parte dei genitori. Fin dal novembre 1995 infatti ha cominciato a circolare tra i pediatri di base e i genitori la notizia di un possibile fallimento vaccinale del Triviraten; la notizia ha trovato via via conforto nell'esperienza diretta e riferita. Come risultato di questo, i genitori hanno più facilmente "ricordato" l'associazione della parotite epidemica con la vaccinazione con Triviraten.

Si è valutata l'ipotesi di un possibile fallimento di conservazione per il vaccino Triviraten. Nel periodo gennaio '93-giugno '95 sono stati consegnati dalla ditta sei diversi lotti di vaccino Triviraten. A livello centrale i vaccini vengono conservati in un frigorifero che dispone di una registrazione in continuo della temperatura; a livello periferico esistono tre principali sedi di conservazione dei vaccini presso i Distretti Sanitari di base. Nel periodo suddetto si è verificato a livello centrale un episodio di guasto prolungato, al seguito del quale sono stati eliminati tutti i vaccini virali vivi in conservazione.

Sulla base dei risultati dell'analisi multivariata, l'efficacia del Triviraten non risulta diversa nei differenti DSB di vaccinazione, mentre si registra una consistente perdita di efficacia per i vaccinati nel 1994 e anni seguenti. La diminuzione dell'efficacia vaccinale per i vaccinati nel 1994 e anni seguenti può teoricamente indicare deficit di conservazione cumulati lungo la catena del freddo, oppure riflettere l'efficacia di lotti di differente potenza.

Possibilmente anche in questo caso si è verificato un "recall bias" per i genitori dei bambini più piccoli (e quindi vaccinati in anni più recenti): i genitori di questi bambini più piccoli e più a contatto con il pediatra di base hanno "ricordato meglio" l'associazione tra parotite epidemica e Triviraten.

Pur non potendo stimare con accuratezza l'efficacia del vaccino contenente il ceppo Rubini, i dati del presente studio ne documentano una scarsa efficacia e sono stati utilizzati, assieme ai risultati di un precedente studio pilota effettuato in una scuola materna del Comune di Schio nel novembre 1995, per escludere il vaccino Triviraten dalle gare di aggiudicazione dei vaccini nell'ULSS 4 a partire dal 1996.

Bibliografia

1. Dias JA, Cordeiro M et al: Mumps epide-

mic in Portugal despite high vaccine coverage - preliminary report. *Euro Surveillance* 4, 25-28, 1996.

2. Germann D, Strohle A et al: An outbreak of mumps in a population partially vaccinated with the Rubini strain. *Scand J Infect Dis* 28, 235-238, 1996.

3. Marolla F: Efficacia della vaccinazione per morbillo e parotite: studio sul campo effettuato da un gruppo di pediatri di libera scelta a Roma. Dati preliminari. *Lettera Pediatrica* 8, 1996.

4. Anderson RM, May RM: Immunization and herd immunity to infectious diseases. *Nature* 33, 514-18, 1985.

5. Orenstein WA, Bernier RH, Hinman AR: Assessing vaccine efficacy in the fields: further observations. *Epidemiologic Reviews*

10, 212-241, 1988.

6. Tabin PR, Berclaz JP, Dupuis G, Petere O: Réponse immune à divers vaccins anti-ourliens. *Revue Médicale de la Suisse Romande* 113, 981-984, 1993.

Si ringrazia il Dr. Alberto Tozzi del Laboratorio di Biostatistica ed Epidemiologia dell'Istituto Superiore di Sanità per la consulenza epidemiologica sul trattamento dei dati e i suggerimenti critici per la stesura dell'articolo.



ASSOCIAZIONE CULTURALE PEDIATRI CAMPANIA - OSPEDALE SS. ANNUNZIATA - ASL NAPOLI 1 DALLA RICERCA ALLA CLINICA: NUOVE ACQUISIZIONI PER IL PEDIATRA CONVEGNO NAZIONALE DI AGGIORNAMENTO IN PEDIATRIA DI TIPO INTERATTIVO Napoli 15-16 maggio 1998

Un convegno di aggiornamento in pediatria organizzato dall'ACP Campania e dall'Ospedale SS. Annunziata, puntato tutto sull'interattività, sia perché i colleghi in sala partecipano alla discussione dei casi clinici con un sistema elettronico di coinvolgimento diretto nelle varie fasi del processo diagnostico sia in quanto potranno dibattere a "tema libero" con gli esperti le più recenti acquisizioni in allergologia, broncopneumologia e gastroenterologia. Necessaria premessa le tre "letture" che costituiranno un rapido escursus su tutto quello che la clinica ha ricevuto negli ultimi anni dalla ricerca, indispensabile a far sempre più luce sui meccanismi patogenetici e a migliorare metodologie e procedure. Una piccola parte sarà dedicata a mostrare praticamente i van-

taggi dell'uso individuale e di gruppo di quella miniera di informazioni che è la rete "Internet". Alla fine dell'incontro una tavola rotonda affronterà i problemi dell'assistenza pediatrica e cercherà di delineare un modello organizzativo capace di una risposta adeguata ai bisogni complessivi del bambino e della sua famiglia.

Gli organizzatori sperano che questo tipo di aggiornamento possa rispondere alle esigenze del pediatra ospedaliero, di famiglia e di comunità e possa essere anche occasione di incontro e di dibattito tra loro. Il tipo d'organizzazione, la scelta dei relatori ma, soprattutto, il coinvolgimento attivo di tutti, e la dolcezza del maggio napoletano, potrebbero essere gli ingredienti giusti per una buona riuscita dell'incontro.

Venerdì 15 maggio

9.00 Apertura dei lavori. C. Mazzeo, Direttore Generale ASL Napoli 1

9.15 I SESSIONE: Allergologia e Immunologia
Moderatore: L. de Seta (Napoli)

Lettura - Le ricadute della ricerca sull'Immunologia e Allergologia clinica
Alberto Vierucci (Firenze)

9.45 Presentazione di 3 casi clinici di Allergologia da parte di pediatri ospedalieri e di famiglia discussi con il pubblico con l'impiego del televoto
Coordina: Giorgio Longo (Trieste)

11.30 10 domande agli esperti

13.00 La rete telematica: dall'aggiornamento al lavoro di gruppo
Salvo Fedele (Palermo), Paolo Siani (Napoli)

15.00 II SESSIONE: Gastroenterologia
Moderatore: Luigi Greco (Napoli)

Lettura - Le ricadute della ricerca sulla Gastroenterologia
Alessio Fasano (Ballimora, USA)

15.30 Presentazione di 3 casi clinici di Gastroenterologia da parte di pediatri ospedalieri o di famiglia discussi con il pubblico con l'impiego del televoto. Coordina: Alessandro Ventura (Trieste)

17.30 10 domande agli esperti

Sabato 16 maggio

9.00 III SESSIONE: Broncopneumologia
Moderatore: M. Miraglia Del Giudice (Napoli)

Lettura - Le ricadute della ricerca sulla Broncopneumologia
Roberto Ronchetti (Roma)

9.30 Presentazione di 3 casi clinici di Broncopneumologia da parte di pediatri ospedalieri e di famiglia discussi con il pubblico con l'impiego del televoto. Coordina: Luciano de Seta (Napoli)

11.15 10 domande agli esperti

12.30 TAVOLA ROTONDA - L'assistenza pediatrica integrata sul territorio: quale nuovo modello?

Moderatore: Salvatore Auricchio

Partecipano: Giorgio Tamburlini (Trieste), Franco Tancredi (Napoli), Giuseppe Cirillo (Napoli)

Sono stati invitati a dare il loro contributo:

Assessore Regionale alla Sanità, Direttore dell'ARSAN,
Direttore Generale ASL Napoli 1

COMITATO SCIENTIFICO: Luciano de Seta, Giuseppe Cirillo, Monica Ghezzi, Tommaso Montini, Rosaria Rettura, Paolo Siani

Associazione Culturale Pediatri Campania
c/o Ospedale SS. Annunziata - via Egliaci a Forcella, 18 - Napoli
Tel. 081/2542565 - Fax 081/2542635
e-mail: HYPERLINK mail to: ludeseta@tin.it

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

Jean Gilder Congressi srl - Via G. Quagliariello, 35/E - 80131 Napoli
Tel. 081/5463779 (pbx) - Fax 081/5463781
e-mail: jgcon@tin.it

SEDE DEL CONVEGNO: Hotel Continental - Via Partenope, Napoli

Quota d'iscrizione Lire 250.000
Accompagnatori Lire 150.000