

Il razionale della vaccinazione anti-varicella con MPRV

G. Gabutti

Università degli Studi di Ferrara

Obiettivi

- **Aspetti generali**
- **Evidenze scientifiche su:**
 - **Efficacia dei vaccini varicella**
 - **Sicurezza dei vaccini varicella**
 - **Effectiveness/Fattibilità della somministrazione dei vaccini varicella nei programmi UMV**
- **Evidenze a favore della vaccinazione universale per varicella in Italia**

G. Gabutti

Dip. di Scienze Mediche – Università di Ferrara, Italia

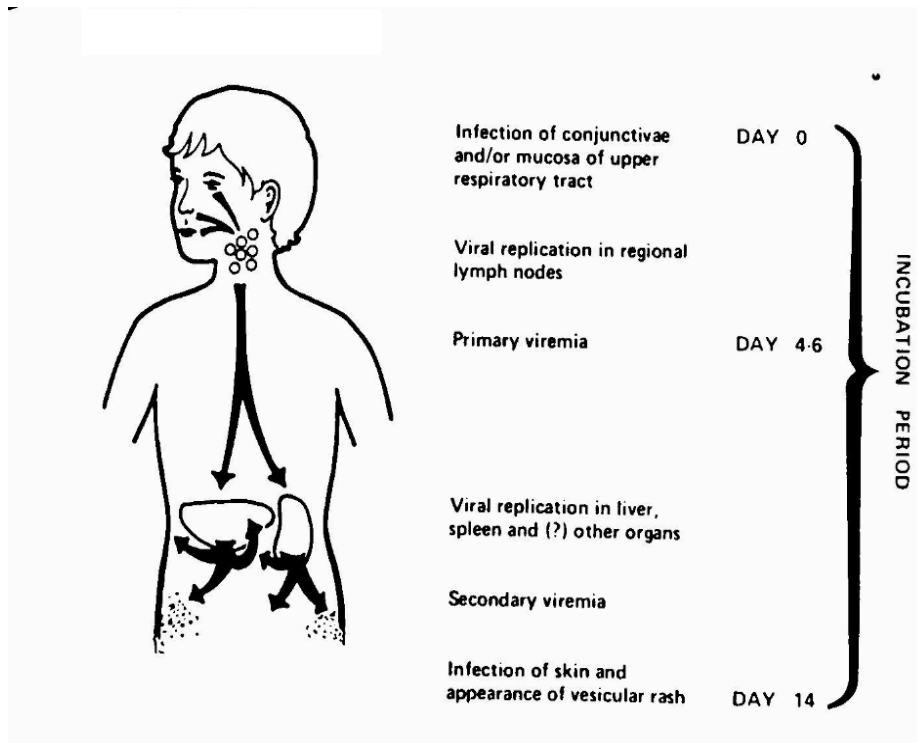
GG ha ricevuto grant da parte di Sanofi Pasteur MSD, GSK Biologicals SA, Novartis, Crucell/Janssen, Pfizer e Sequirus per partecipazione ad advisory boards, expert meetings, per essere stato relatore e/o organizzatore di congressi/convegni e come responsabile di UO nell'ambito di trial clinici.

Varicella

Aspetti generali

Varicella

Etiopatogenesi e risposta immunitaria



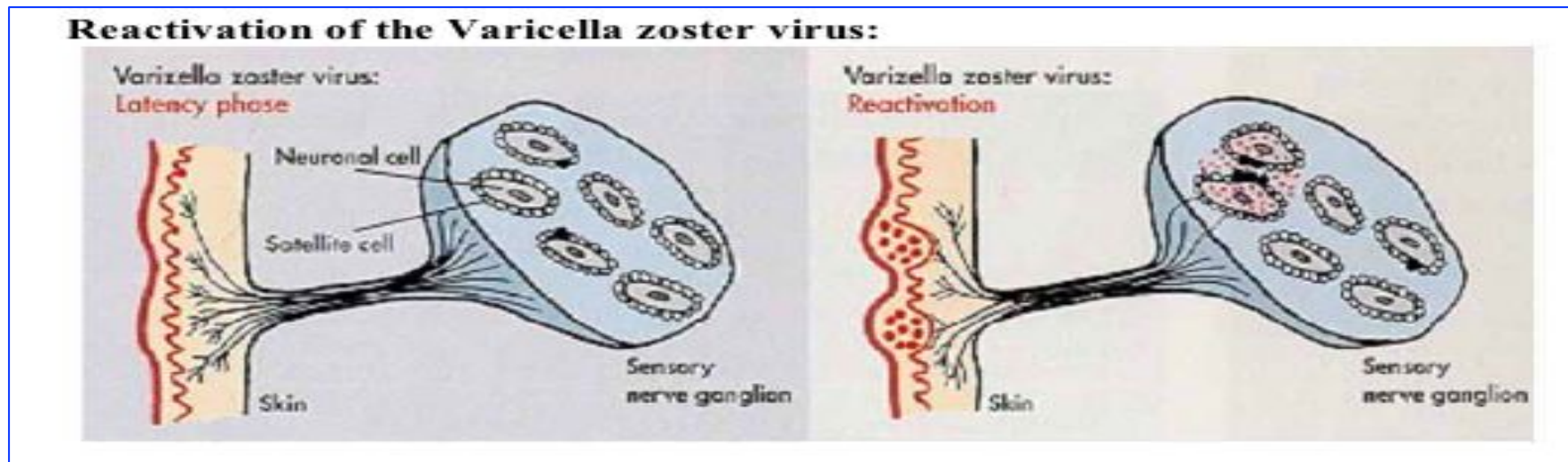
- Serbatoio umano
- Andamento endemico-epidemico
- Trasmissione aerea e per contatto diretto con lesioni

Risposta immune a VZV

1. Immunità innata (IFN- α)(-)
2. Immunità umorale (+-)
3. CMI (+)

Latenza del virus della Varicella

L'immunità acquisita naturale non previene né la latentizzazione del VZV né la possibile successiva riattivazione (Zoster)



Varicella: decorso clinico

Generalmente, in bambini sani, la malattia ha decorso benigno.

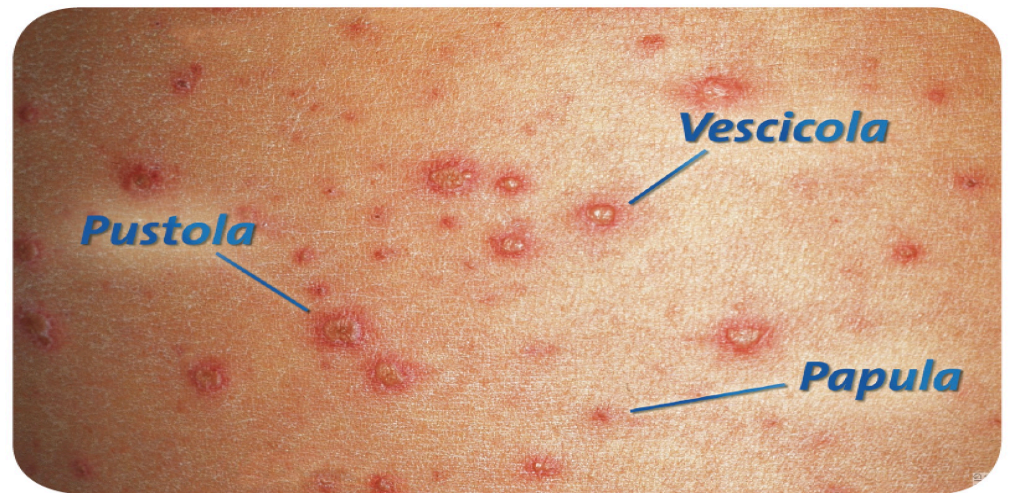
Una maggiore severità del quadro clinico ed un incremento dell'incidenza di complicanze si verificano nei seguenti soggetti:

- * Adulti normoergici suscettibili**
- * Soggetti immunodepressi (linfoma o leucemia, infezione da HIV,)**
- * Neonati da madri con rash comparso nel periodo compreso tra 5 giorni prima e 2 giorni dopo il parto**

Figura 6. Vescicola della varicella



Figura 7. Varicella: esantema in vari stadi evolutivi



Complicanze della varicella

Bambini sani

- Sovrainfezione batterica (sepsi, polmonite, osteomielite) (1/3000 casi)
- Sovrainfezione batterica delle lesioni cutanee (*S. aureus* or *S. pyogenes*) (2,6/10000 casi)
- Aumentato rischio di forme invasive da Streptococco gruppo A (GAS) (5,2/100000)
- Atassia cerebellare (1/4000 casi)
- Encefalite (1/100000 casi)

letalità fino al 15-20% e
sequele fino al 10-15%

Adulti

- Polmonite da varicella primaria (1/400 casi)
- Complicanze associate alla gravidanza
- Complicanze nei bambini (frequenza maggiore)

Figura 9. Varicella grave nel neonato



Figura 10. Varicella grave nel bambino



Gravidanza

Possibili e gravi complicanze per madre e prodotto del concepimento:

- ✓ **10-20% delle gravide suscettibili infettate sviluppa polmonite (mortalità fino al 40%)**
- ✓ **L'infezione nel 3° trimestre può causare una forma clinica più severa nella gestante**

Varicella congenita

- **E' conseguenza di una primo-infezione in gravidanza**
- **Il periodo di massimo rischio si estende fino alla 20^a settimana di gestazione**
- **Può comportare ipoplasia degli arti con cicatrici cutanee, basso peso alla nascita, malformazioni oculari e danni neurologici**
- **Il rischio stimato è 2-3%**

Figura 11. Varicella neonatale

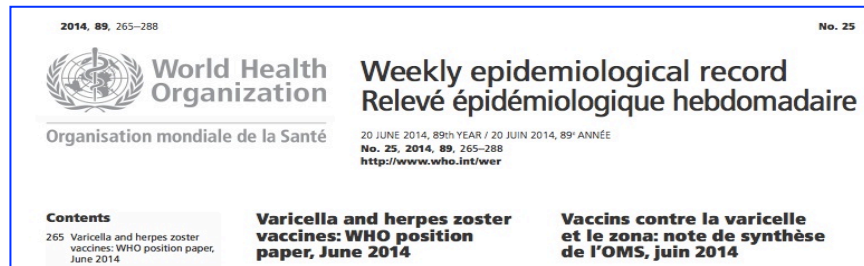


Figura 12. Varicella neonatale



Figura 13. Varicella congenita





- VZV is present worldwide and, in the absence of a varicella vaccination programme, most people become infected by mid-adulthood. There is some geographic variation in the age at which varicella occurs, with later acquisition of infection observed more frequently in many tropical regions.
- In temperate high-income countries in the pre-vaccination era, >90% infections occurred before adolescence and <5% of adults remained susceptible. The disease is often more severe in adults than in children. In many tropical settings, acquisition of infection occurs at older ages resulting in higher susceptibility among young adults. The reasons for the differences are poorly understood and may relate to properties of VZV, climate, population density and risk of exposure.

ECDC recommendations



- The key elements to survey should be **vaccine coverage, vaccine effectiveness, occurrence of adverse events, age-specific disease incidence of varicella and HZ and age-specific incidence of severe disease (i.e. needing hospitalisation).**
- Sources could be sentinel systems, hospital admissions/discharge codes or mandatory notifications.
- Surveillance for zoster is needed to assess impact of varicella vaccination on HZ.

Varicella vaccination in the European Union

In the absence of vaccination, the annual number of varicella cases in a given country is close to the country's birth cohort, with 52–78% of the incident cases occurring in children under six years and 89–95.9% of the cases before 12 years of age.

Though most persons with varicella make full recoveries, 2–6% of varicella cases attending a general practice are estimated to develop complications. The most frequent complications are skin and soft tissue superinfections, followed by neurological and pulmonary complications. Long-term sequelae have been reported in 0.4 to 3.1% of patients hospitalised for varicella infections. The risk of severe varicella is higher in immunocompromised individuals, infants and adults. Nevertheless, most complications, hospitalisations and deaths due to varicella occur in children who are immunologically healthy with no underlying medical conditions.

The comparative sero-epidemiology of varicella zoster virus in 11 countries in the European region

A. Nardone^{a,*}, F. de Ory^b, M. Carton^c, D. Cohen^d, P. van Damme^e, I. Davidkin^f, M.C. Rota^g,
 H. de Melker^h, J. Mossongⁱ, M. Slacikova^j, A. Tischer^k, N. Andrews^a, G. Berbers^h,
 G. Gabutti^l, N. Gay^a, L. Jones^m, S. Jokinen^f, G. Kafatos^a, M.V. Martínez de Aragónⁿ,
 F. Schneider^l, Z. Smetana^o, B. Vargova^j, R. Vranckx^p, E. Miller^a

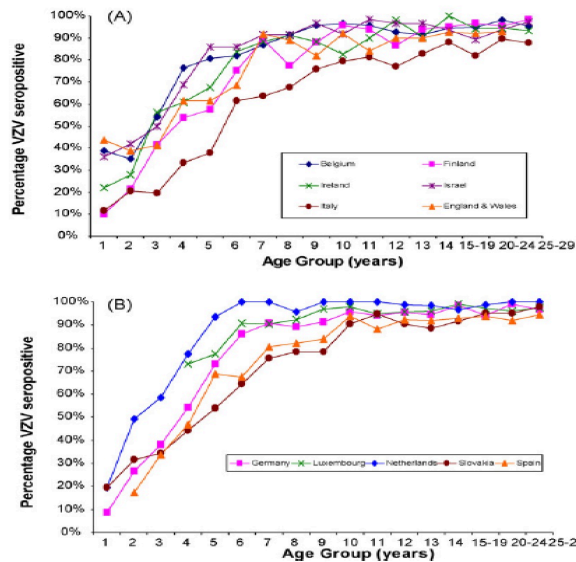


Fig. 1. Age-specific (<30 years of age) standardised sero-prevalence of VZV in 11 countries where samples were collected from either from residual sera (A) or from population sampling (B), 1995–2003.

Table 4
 Estimated base reproduction number (R_0) and herd immunity thresholds for VZV in 11 ESEN2 countries, 1995–2003

	Base reproduction number (95%CI)	Herd immunity threshold (95% CI)
Belgium	6.47 (5.62–7.55)	84.5 (82.2–86.8)
England and Wales	3.83 (3.32–4.49)	73.9 (69.9–77.7)
Finland	4.85 (3.89–6.04)	79.4 (74.3–83.4)
Germany	5.46 (5.16–5.76)	81.7 (80.6–82.6)
Ireland	5.22 (4.53–6.14)	80.8 (77.9–83.7)
Israel	7.71 (6.01–10.06)	87.0 (83.4–90.1)
Italy	3.31 (2.82–3.83)	69.8 (64.5–73.9)
Luxembourg	8.28 (6.74–10.42)	87.9 (85.2–90.4)
Netherlands	16.91 (11.5–24.18)	94.1 (91.3–95.9)
Slovakia	5.72 (4.72–6.81)	82.5 (78.8–85.3)
Spain	3.91 (3.53–4.38)	74.4 (71.7–77.2)

- La maggioranza di acquisizione di anticorpi verso VZV si verifica nei bambini
- Ampia variabilità nella trasmissibilità e immunità di gregge nei diversi Paesi



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

Vaccine 25 (2007) 7866–7872

Vaccine

www.elsevier.com/locate/vaccine

The comparative sero-epidemiology of varicella zoster virus in 11 countries in the European region

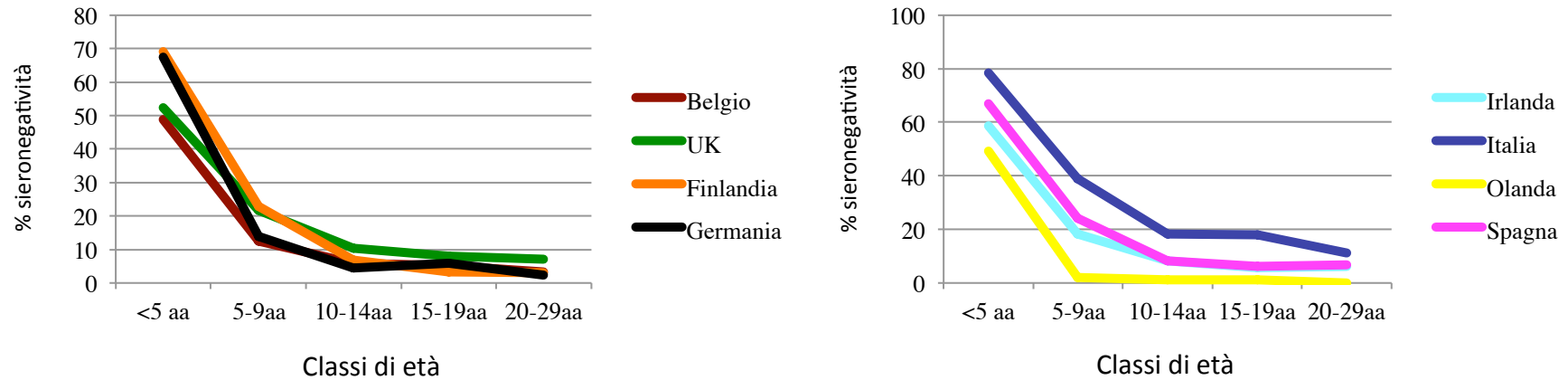
A. Nardone^{a,*}, F. de Ory^b, M. Carton^c, D. Cohen^d, P. van Damme^e, I. Davidkin^f, M.C. Rota^g, H. de Melker^h, J. Mossongⁱ, M. Slacikova^j, A. Tischer^k, N. Andrews^a, G. Berbers^h, G. Gabutti^l, N. Gay^a, L. Jones^m, S. Jokinen^f, G. Kafatos^a, M.V. Martínez de Aragónⁿ, F. Schneiderⁱ, Z. Smetana^o, B. Vargova^j, R. Vranckx^p, E. Miller^a

Comparazione del CV% per MPR nei bambini (2002) con Ro stimato e soglia per l'herd immunity per Varicella in Italia

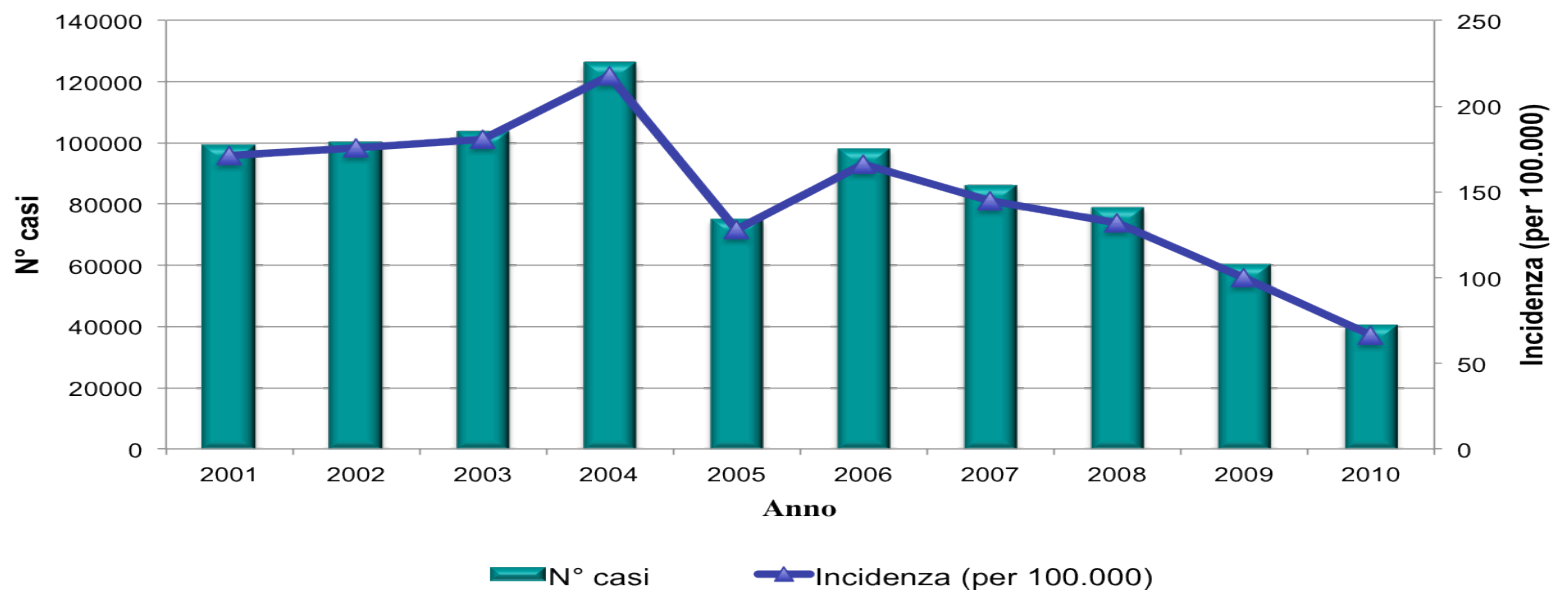
	Ro	Soglia per Herd immunity	MPR CV% nei bambini
Italia	3,31	69,8	77

Oltre il 95% della popolazione adulta europea è sieropositiva per anticorpi anti-VZV

Sieronegatività per VZV in alcuni paesi europei
(modificata da Nardone A et al, 2007)



Notifiche e tasso di incidenza per 100.000 abitanti in Italia, 2001-2010.



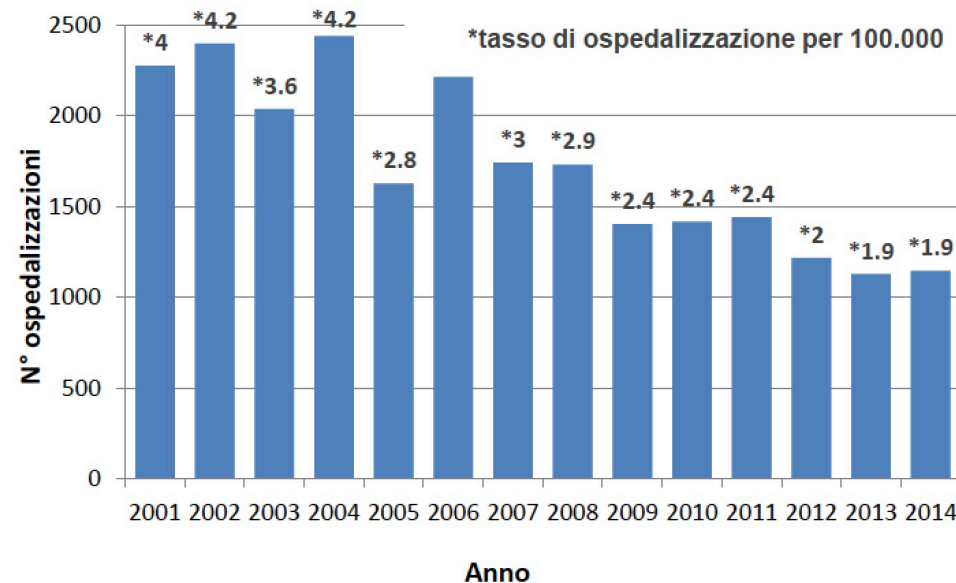
Media annua notifiche: 86.574

Incidenza media annua: 150,7/100.000

Età maggiormente coinvolta: 0-14 anni →88,8% dei casi (Inc. media 927,6/100.000)

Modificato da: Trucchi C, Gabutti G,, Rota MC, Bella A: The burden of varicella in Italy, 2001-2010; analysis of data from multiple sources
J Med Microbiol. 2015 Mar 26. pii: jmm.0.000061. doi: 10.1099/jmm.0.000061

SDO – numero e tasso di incidenza dei ricoveri per 100.000 abitanti in Italia, 2001-2014



N° ricoveri nel periodo considerato: 24.192

Media annua: 1.728

Tasso medio annuo 3/100.000

Decessi

**Nei periodi 2001-2003 e 2006-2010
33 decessi (4 /anno)**

Mortalità

**0,01/100.000 nella fascia di età 0-14 aa.
0,012/100.000 nella fascia di età >65 aa.**

Varicella

Efficacia dei vaccini

Vaccino Varicella ceppo OKA

Il vaccino anti-varicella è stato messo a punto da Takahashi e coll. al Biken Institute di Osaka, Giappone, all'inizio degli anni '70.

Vaccini varicella contenenti il ceppo OKA (vivo attenuato) sono attualmente prodotti da varie aziende farmaceutiche

Sono commercialmente disponibili sia vaccini **monocomponente** che vaccini **combinati MPRV**

Nel mondo sono state distribuite decine di milioni di dosi confermando l'eccellente profilo di sicurezza, tollerabilità ed immunogenicità

MPRV GSK vs MPRV Merck: Composizione

MPRV GSK		MPRV Merck*	
Schwarz measles*	$\geq 10^{3.0}$ CCID ₅₀	Enders Edmonston	$\geq 10^{3.0}$ CCID ₅₀
RIT 4385 (Jeryl Lynn-derived) mumps*	$\geq 10^{4.4}$ CCID ₅₀	Jeryl Lynn-derived	$\geq 10^{4.3}$ CCID ₅₀
Wistar RA 27/3 rubella†	$\geq 10^{3.0}$ CCID ₅₀	Wistar RA 27/3	$\geq 10^{3.0}$ CCID ₅₀
Oka varicella†	$\geq 10^{3.3}$ pfu	Oka/Merck	$\geq 10^{3.99}$ pfu

1995 pfu

vs

9772 pfu

CCID₅₀ = median cell culture infective dose;

pfu = plaque forming unit

* Propagated in chick embryo tissue cultures

† Propagated in MRC-5 human diploid cells

RCP di MMRV GSK, MMRV Merck

Correlato di protezione

- Sono disponibili diverse modalità per determinare la quantità di anticorpi anti-VZV: ELISA (a cellule intere o proteina g) e Immunofluorescenza (IFA, FAMA) e i risultati ottenibili **NON** correlano tra di loro
- Pertanto, non è stato ancora universalmente stabilito a livello internazionale un correlato di protezione per la varicella
- Di conseguenza, i risultati di studi di immunogenicità e i confronti tra studi che valutano l'immunogenicità dovrebbero essere valutati come *informativi* senza però trarre alcuna considerazione sulla loro efficacia clinica.
- **L'FDA ha stabilito che, mancando un correlato di protezione, l'efficacia può essere unicamente desunta dalle prove cliniche condotte con la formulazione in uso del vaccino in esame**

•<http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/varicella-guidance-2015.pdf>. Ultimo accesso: marzo 2015.

Anthony et al Annals of the New York Academy of Sciences, 1995;754:10–6.

Immunogenicità vaccini MPRV

Punti chiave

MPRV Merck

- Altamente immunogeno (sia come SC% che come GMT) in bambini di 12-23 mesi di età 6 settimane dopo la prima e la seconda dose ¹
- Altamente immunogeno (sia come SC% che come GMT) quando usato come seconda dose in bambini di 4-6 anni di età precedentemente immunizzati con MPR+V ²

MPRV GSK

- Elevati tassi di sieroconversione (SC%) e GMT dopo la seconda dose rispetto alla co-somministrazione di vaccino MPR+ V ³
- Immunogeno anche se co-somministrato con vaccino esavalente ⁴
- Altamente immunogeno quando usato come seconda dose in bambini di 4-6 anni di età precedentemente immunizzati con MPR ⁵
- Possibilità di utilizzo già a partire dal 9° mese di vita in situazioni epidemiologiche particolari ⁶

¹ Kuter B et al Human Vaccines 2006; 2:5, 205-14; ² Reisinger et al, Pediatrics 2006; ³ Knuf M et al, 2006;

⁴ Zepp F et al, 2007; ⁵ Vesikari T et al, 2007; ⁶ Goh P et al, 2007

ECDC PRELIMINARY GUIDANCE

Varicella vaccine in the European Union



Stockholm, April 2014

- After primary vaccination of seronegative healthy children in their second year of life with a single dose of monovalent varicella or MMRV vaccine, seroconversion rates against varicella of 85–100% were reported.
- **The response rates were comparable, irrespective of whether a single dose of monovalent varicella vaccine was given concomitantly with a single dose of MMR vaccine or subsequently (six weeks apart), or whether a single dose of combined MMRV vaccine was administered.**

Varicella vaccine in the European Union



Stockholm, April 2014

- Moreover, **the route of administration** (i.e. either subcutaneous or intramuscular injection) **had no impact on the immune response**
- Comparison of immune responses following a one or a two-dose vaccine regimen revealed that a significant increase in antibody levels (approx. 10–20-fold) and **higher seroconversion rates were elicited among the two-dose vaccine recipients** than in subjects receiving a single dose. **This booster effect was achieved irrespective of the time interval between administration of the first and second dose.** Comparable antibody levels and response rates were obtained regardless of whether the second vaccine dose was given 6–12 weeks or 3–6 years after the first dose.

ECDC PRELIMINARY GUIDANCE

Varicella vaccine in the European Union



Stockholm, April 2014

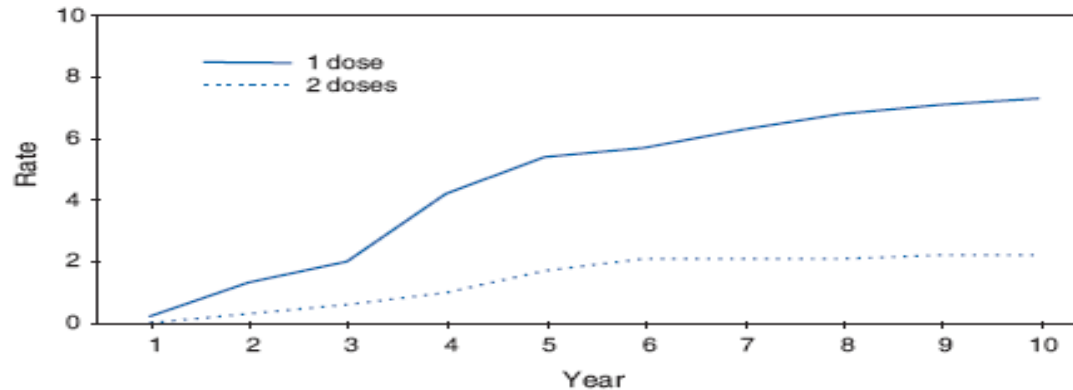
- There is growing evidence that monovalent and combined varicella vaccines are highly immunogenic, efficacious and safe in preventing varicella disease. **Higher vaccine efficacy has been reported with two-dose schedules.**

Gli insuccessi vaccinali: tipologia e motivazioni

- **Fallimento primario del vaccino (mancata risposta alla vaccinazione)**
- **Fallimento secondario del vaccino (decadimento dell'immunità)**

- **Vaccinazione in età prematura**
- **Impiego di steroidi orali**
 - **Aumento pari a sette volte del rischio di varicella breakthrough tra i bambini vaccinati affetti da asma**
 - **Aumento del rischio associato all'impiego di steroidi orali**

FIGURE 4. Cumulative breakthrough rates* for 1 and 2 doses of single-antigen varicella vaccine among children aged 12 months–12 years, by number of years after vaccination — United States, 1993–2003



Source: Kuter B, Matthews H, Shinefield H, et al. Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:132–7.

* Per 100 person-years at risk.

Perché 2 dosi?

- per completare il ciclo di immunizzazione
- ridurre il rischio di insuccessi vaccinali

Primary Versus Secondary Failure After Varicella Vaccination:
Implications for Interval Between 2 Doses

(*Pediatr Infect Dis J* 2013;32: e305–e313)

Paolo Bonanni, MD, Anne Gershon, MD,† Michael Gershon, MD,‡ Andrea Kulcsár, MD,§
Vassiliki Papaevangelou, MD, PhD,¶ Bernard Rentier, DSc, PhD,|| Catherine Sadzot-Delvaux, PhD,||
Vytautas Usonis, MD,** Timo Vesikari, MD, PhD,†† Catherine Weil-Olivier, MD,‡‡ Peter de Winter, PhD,§§
and Peter Wutzler, MD¶¶*

- **Schedula accelerata**

- Prevede la somministrazione della seconda dose a distanza di circa un mese dalla prima, rispettando comunque l'intervallo minimo previsto in scheda tecnica dai diversi vaccini in commercio
- Avrebbe il vantaggio di facilitare l'incremento dei tassi di copertura vaccinale, in quanto riducendo al massimo i tempi per la seconda dose si riduce la probabilità di perdere il contatto con i genitori ed il bambino stesso
- Negli USA questa opzione, pur non essendo quella consigliata, è permessa; usata in Germania

Primary Versus Secondary Failure After Varicella Vaccination:
Implications for Interval Between 2 Doses

(*Pediatr Infect Dis J* 2013;32: e305–e313)

Paolo Bonanni, MD,* Anne Gershon, MD,† Michael Gershon, MD,‡ Andrea Kulcsár, MD,§
Vassiliki Papaevangelou, MD, PhD,¶ Bernard Rentier, DSc, PhD,|| Catherine Sadzot-Delvaux, PhD,||
Vytautas Usonis, MD,** Timo Vesikari, MD, PhD,†† Catherine Weil-Olivier, MD,‡‡ Peter de Winter, PhD,§§
and Peter Wutzler, MD¶¶

- **Schedula standard**

- Opzione più utilizzata con una seconda dose somministrata in un intervallo di 1-6 anni, tipicamente nel quinto-sesto anno di vita
- Il vantaggio è legato alla migliore risposta immune legata all'aumento dell'intervallo di tempo tra le due somministrazioni; il rischio di questa opzione è quello di avere eventi breakthrough nel periodo compreso tra le due somministrazioni
- Consigliata negli USA e in molti paesi europei

Primary Versus Secondary Failure After Varicella Vaccination:
Implications for Interval Between 2 Doses

(*Pediatr Infect Dis J* 2013;32: e305–e313)

Paolo Bonanni, MD,* Anne Gershon, MD,† Michael Gershon, MD,‡ Andrea Kulcsár, MD,§
Vassiliki Papaevangelou, MD, PhD,¶ Bernard Rentier, DSc, PhD,|| Catherine Sadzot-Delvaux, PhD,||
Vytautas Usonis, MD,** Timo Vesikari, MD, PhD,†† Catherine Weil-Olivier, MD,‡‡ Peter de Winter, PhD,§§
and Peter Wutzler, MD¶¶

- **Schedula “lunga”**

- Prevede un intervallo lungo tra le dosi, in questo caso pari a 7-12 anni
- Il vantaggio è quello di ridurre la waning immunity nell’adolescenza e nell’età adulta dove il rischio di complicanze è maggiore, a scapito tuttavia di un evidente maggior rischio di eventi breakthrough nell’intervallo tra le dosi

Varicella

Sicurezza dei vaccini

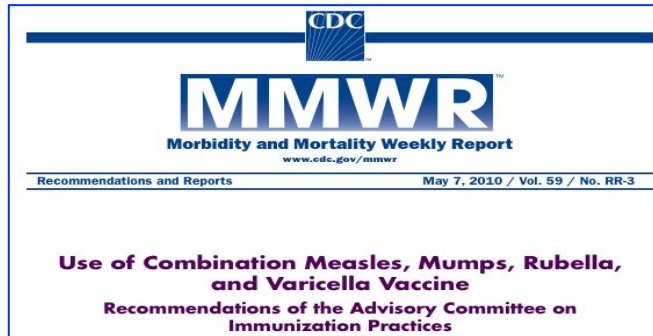


TABLE. Summary results from Vaccine Safety Datalink (VSD) and Merck-sponsored studies for febrile seizure after the first dose of measles, mumps, rubella and varicella vaccine (MMRV) compared with the first dose of measles, mumps, rubella vaccine (MMR) and varicella vaccine (V) administered at the same visit — United States, 2009

Characteristic	VSD*	Merck-sponsored†
Age/No. subjects, by vaccine	All aged 12–23 months MMRV: n = 83,107 MMR and V: n = 376,354	99% aged 12–23 months MMRV: n = 31,298 MMR and V: n = 31,298
Postvaccination interval		
Week 1–2	7–10 days§ RR: 2.0 (CI = 1.4–2.9) AR: 4.3 per 10,000 (CI = 2.6–5.6)	5–12 days§ RR: 2.2 (CI = 1.0–4.7) AR: 3.8 per 10,000 (CI = 0.3–7.4)
Week 1–6	0–42 days§ RR: 1.5 (CI = 1.1–1.9) AR: 6.2 per 10,000 (CI = 2.0–9.5)	0–30 days RR: 1.1 (CI = 0.7–1.7) AR: 1.3 per 10,000 (CI = -4.5–7.0)

RR = relative risk; AR = attributable risk; CI = 95% confidence interval.

* **Source:** Klein NP, Fireman B, Yih WK, et al. Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. *Pediatrics* 2010. In press.

† **Source:** Jacobsen SJ, Ackerson BK, Sy LS, et al. Observational safety study of febrile convulsion following first dose MMRV vaccination in a managed care setting. *Vaccine* 2009;27:4656–61.

§ Statistically significant at <0.05.

PEDIATRICS[®]

OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

Measles-Mumps-Rubella-Varicella Combination Vaccine and the Risk of Febrile Seizures

Nicola P. Klein, Bruce Fireman, W. Katherine Yih, Edwin Lewis, Martin Kulldorff, Paula Ray, Roger Baxter, Simon Hambidge, James Nordin, Allison Naleway, Edward A. Belongia, Tracy Lieu, James Baggs, Eric Weintraub and for the Vaccine Safety Datalink

Pediatrics 2010;126:e1-e8; originally published online Jun 29, 2010; DOI: 10.1542/peds.2010-0665

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/126/1/e1>

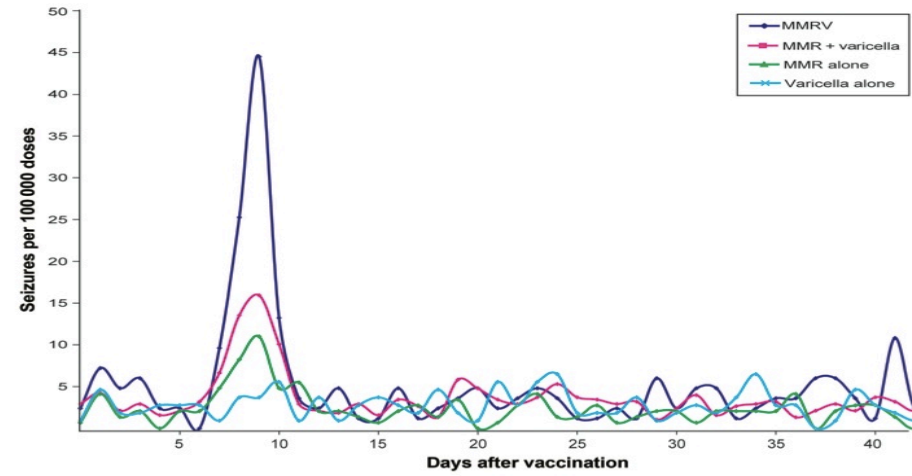


FIGURE 1
Postvaccination seizures among 12- to 23-month-olds according to vaccine received: VSD study population, 2000–2008.

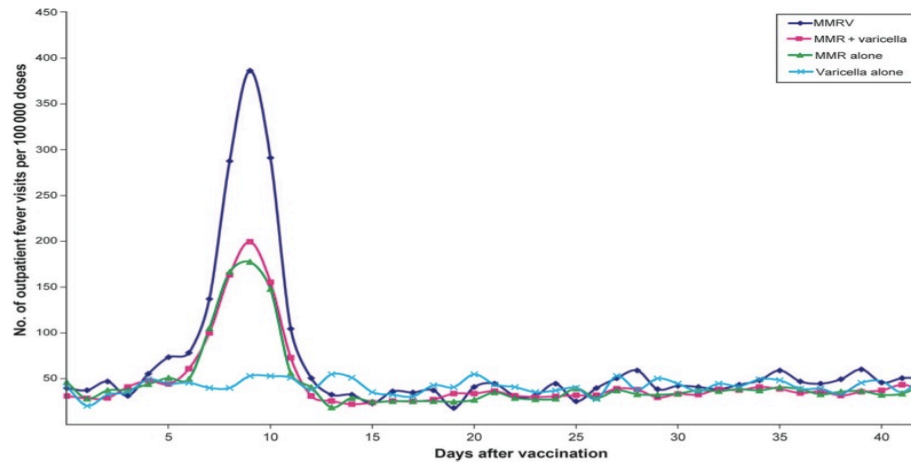


FIGURE 2
Postvaccination outpatient fever visits among 12- to 23-month-olds according to vaccine received: VSD study population, 2000–2008.

	MPRV Merck	
	Studio CDC	Studio Merck
Età alla somministrazione (mesi)	12-23	12-23
Arco di tempo post-vaccinale (giorni)	7-10	5-12
Numero di soggetti vaccinati MPRV	83.107	31.298
Tasso di convulsioni febbrili MPRV	8,5/10.000	7/10.000
Numero di soggetti vaccinati MPR+V	376354	31298
Tasso di convulsioni febbrili MPR+V	4,2/10000	3,2/10000



Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine



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 Predy^d, Giuseppe Stella^e, Mario Cuccia^f, Martine Douha^g, Paul Willems^g

Except for more frequent pain in the MMRV group (33.3% vs. 23.7%, $p = 0.043$), there were no differences in the incidence of local and solicited symptoms between groups. In children primed with MMR and varicella vaccine, MMRV had non-inferior immunogenicity and similar safety profiles as a second dose of licensed MMR and varicella vaccine administered concomitantly.

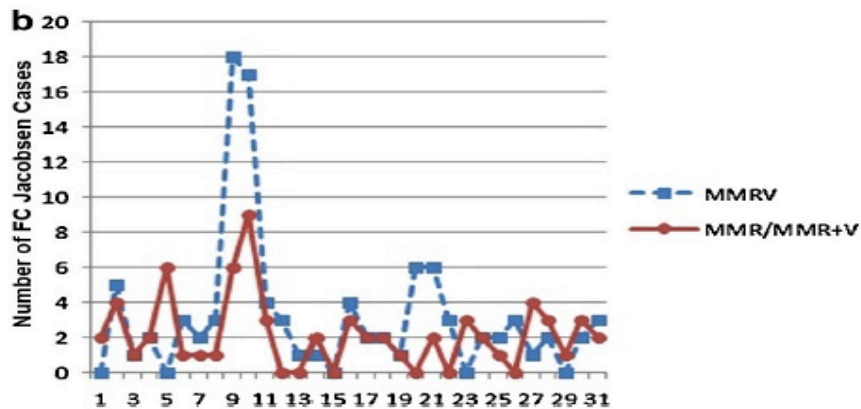
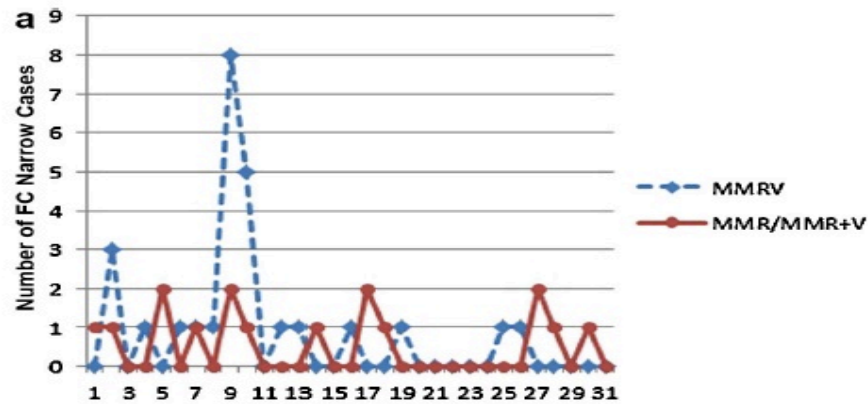


Fig. 1. Time of onset for (a) FC narrow cases and (b) FC Jacobsen cases in the measles-mumps-rubella-varicella vaccinated (MMRV) group ($n=82,564$, dotted line) compared to the combined group of children either vaccinated with measles-mumps-rubella (MMR) alone or MMR and varicella separately on the same day (MMR+V), indicated by the solid line ($n=82,564$).

G Model
JVAC-14924; No. of Pages 6

ARTICLE IN PRESS

Vaccine xxx (2014) xxx-xxx

Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine

Vaccine

Risk of febrile convulsions after MMRV vaccination in comparison to MMR or MMR+V vaccination

Tania Schink^{a,1}, Jakob Holstiege^{a,2}, Frank Kowalzik^{b,3}, Fred Zepp^{b,4}, Edeltraut Garbe^{a,*}

NNH

1 caso aggiuntivo di FC

ogni 4587 (MMRV vs MMR+V)

ogni 2874 (MMRV vs MMR)

ogni 2747 (MMRV vs MMR/MMR+V)

Sicurezza del vaccino

Distribuzione delle segnalazioni di evento avverso
per tipo di vaccino considerato singolarmente

Vaccino	Numero	% su vaccini (5044)	% su schede (3275)	Dosi somministrate
MPR	1520	30,1	46,4	42405
VARICELLA	1341	26,6	40,9	41853
MPRV	975	19,3	29,8	45506

**Segnalazioni di EAV
su 3275 schede**

Dosi somministrate: 1.445.816	
Tasso di segnalazione: 22,7/10.000 dosi	
Vaccini:	38,1% MPR+V 29,3% MPRV 6,5% Esavalente+PCV13 4,4% MPR 3,8% MPR+PCV13
84,2% età 1-5 anni	
88% prima dose	
44% intervallo 1-7 giorni	

modificato da: XVIII RELAZIONE SULL'ATTIVITA' DEL "CANALE VERDE"
dati relativi al 2014

Eventi avversi (convulsioni febbrili) correlabili a vaccinazioni, anno 2014, Regione Veneto.

EAV principale	N.	Vaccino somministrato	Esito
Convulsione febbrile	27	MPR+V (13), MPR (6), Esavalente+Men-C (3), MPRV (2), HAV+PCV13 (1), Esavalente+PCV13 (1), Esavalente+Men4coniugato (1)	Risolti (27)

Anno	Tasso/100.000
2008	2,2
2009	2,8
2010	2,2
2011	0,87
2012	3,37
2013	2,95
2014	0,44

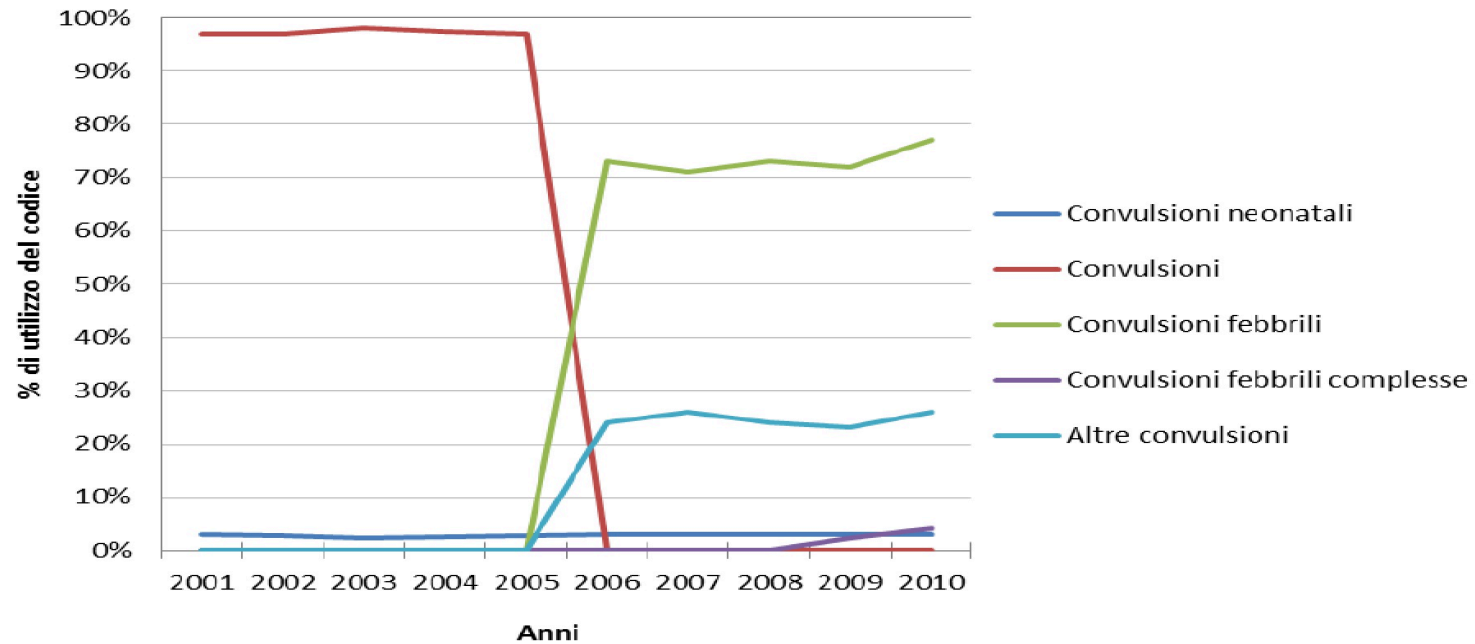
Tasso annuale di convulsioni febbrili da MPRV nella Regione Veneto

modificato da: XVIII RELAZIONE SULL'ATTIVITA' DEL "CANALE VERDE"
dati relativi al 2014

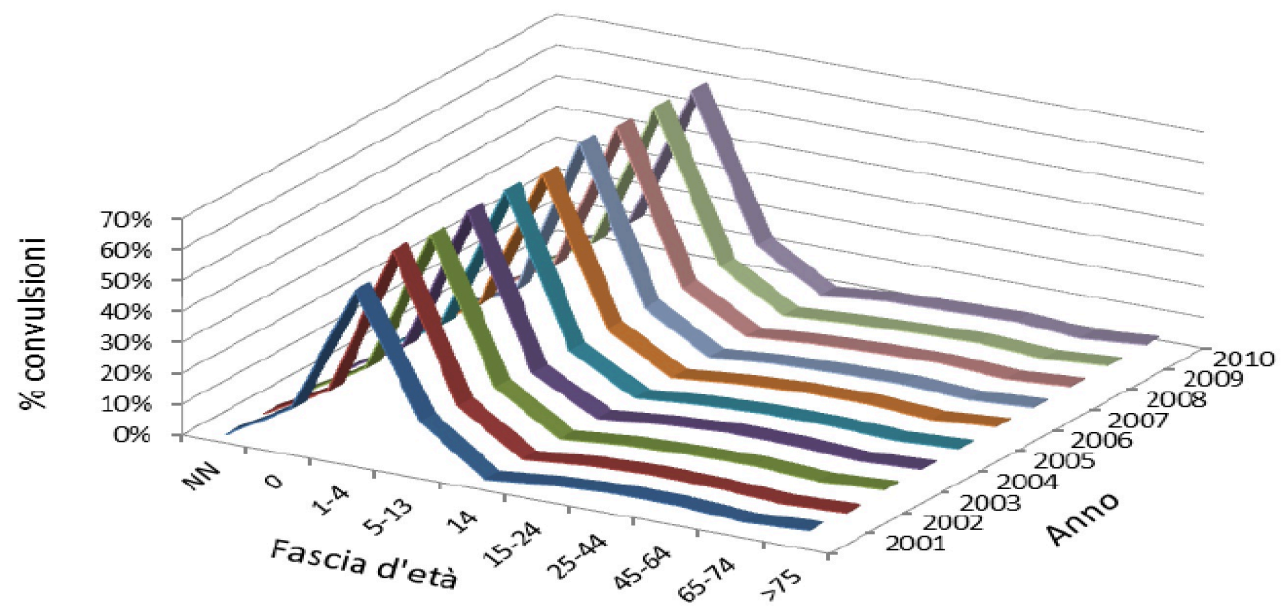
Convulsione febbrile - epidemiologia

- Le convulsioni febbrili rappresentano la forma più comune di disturbi convulsivi dell'infanzia con una prognosi uniformemente eccellente.
- Dipendono dall'età e raramente avvengono prima dei 9 mesi e dopo i 5 anni; **il picco d'insorgenza è tra i 14 – 18 mesi e l'incidenza raggiunge il 4-5% dei bambini piccoli**
- Le convulsioni febbrili raramente si trasformano in epilessia e inoltre scompaiono spontaneamente senza una terapia specifica
- Esistono spesso anamnesi familiare positiva per convulsioni febbrili in fratelli, sorelle, e genitori
- Gli studi sull'animale suggeriscono che il sistema arginina-vasopressina possa essere un importante mediatore nella patogenesi delle convulsioni indotte da ipertermia

Modifiche nel tempo dell'utilizzo dei codici di convulsione ICD9-CM nella popolazione pediatrica (anno 2001-2010)

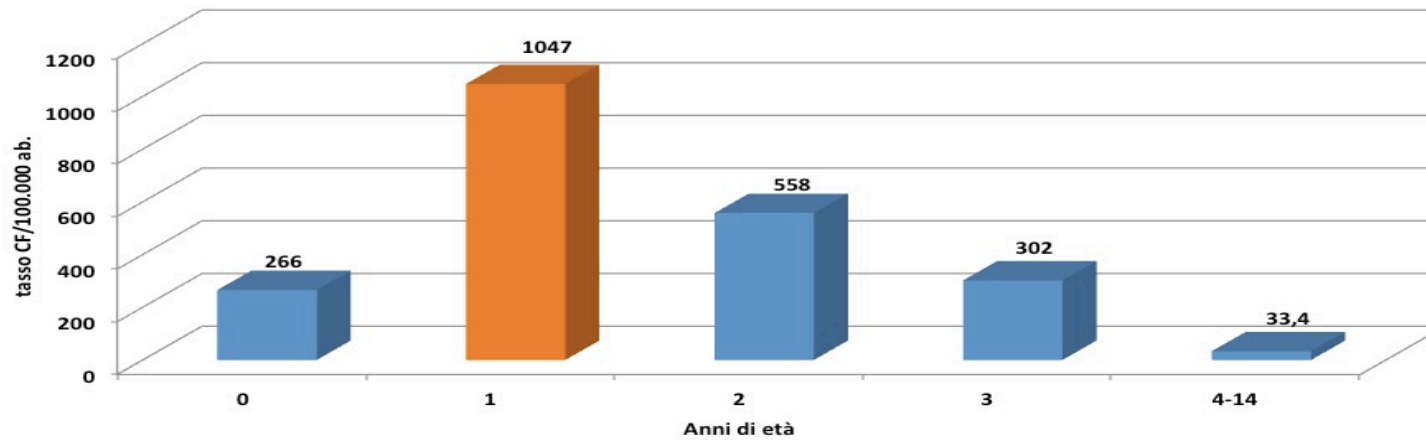


Distribuzione percentuale delle convulsioni in Italia negli anni 2001-2010



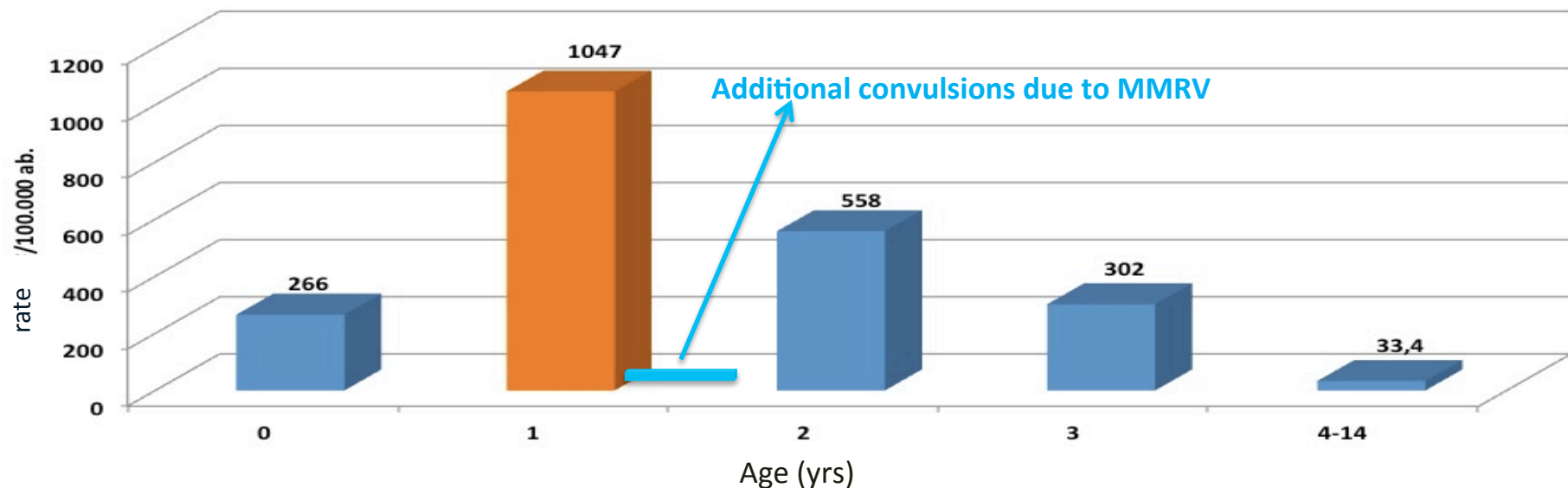
Gabutti G et al, J Neurol Sc, 2015; 36: 1667-73

Tassi di incidenza delle convulsioni febbrili (CF) in età pediatrica (0-14 Anni), Italia 2006-2010



Gabutti G et al, J Neurol Sc, 2015; 36: 1667-73

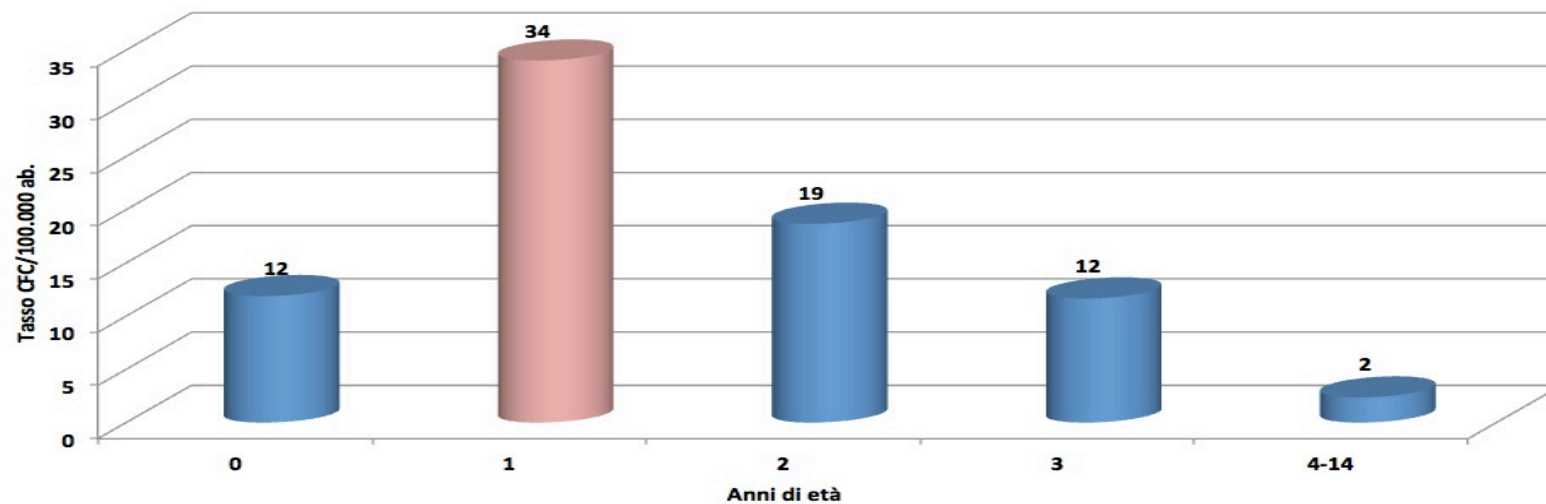
Incidence rates of febrile convulsions at pediatric age (0-14 years), Italy - 2006-2010



The additional febrile convulsions that would occur according to the BIPS study using MMRV instead of MMR+V would be 20-30/100,000 in the 2nd year of life on a baseline rate of 1047/100,000 due to other causes

modificata da: Gabutti G et al, J Neurol Sc, 2015; 36: 1667-73

Tassi di incidenza delle convulsioni febbrili complesse (CFC) in età pediatrica (0-14 Anni), Italia 2009-2010



Gabutti G et al, J Neurol Sc, 2015; 36: 1667-73

VZV: booster esogeno o endogeno?

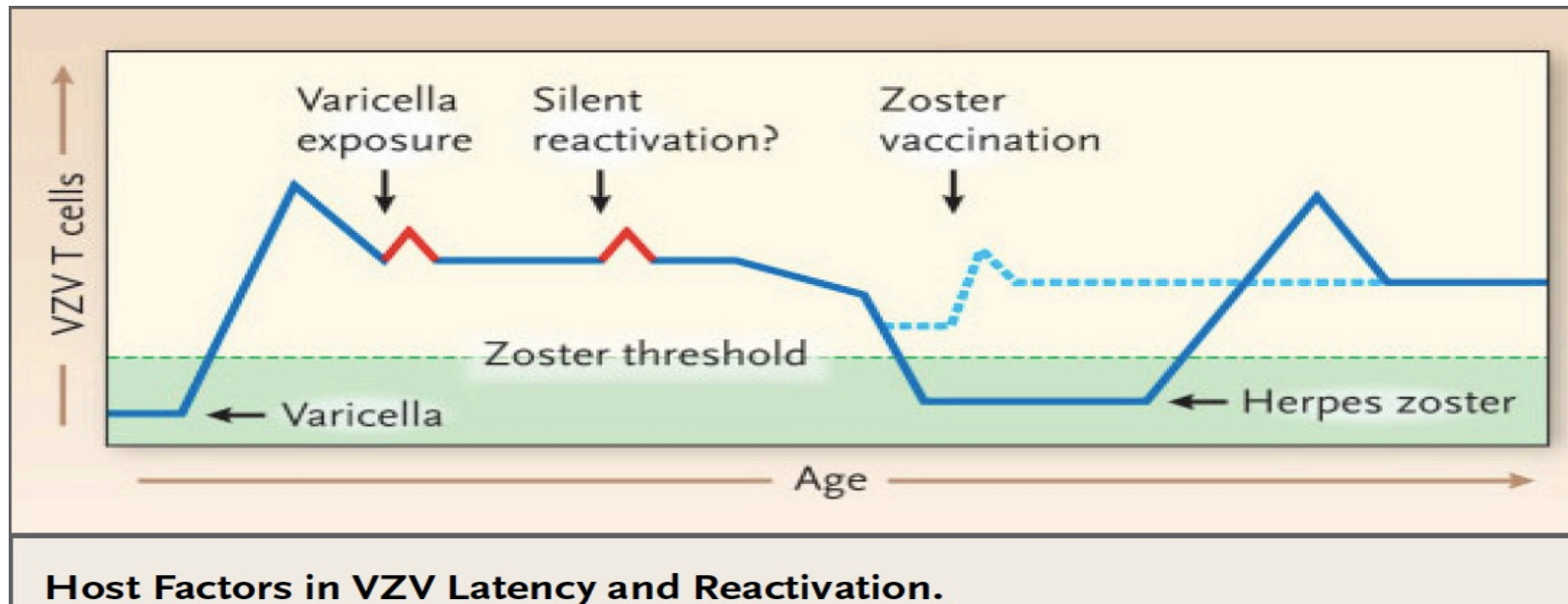


Figura 14. Herpes zoster pediatrico



Figura 15. Herpes zoster nell'adulto



Herpes zoster (HZ) in VZV vaccinees?

It has been demonstrated that varicella vaccination can reduce the risk of HZ in vaccinees.

The incidence of HZ after vaccination has been consistently lower in:

- Healthy immunocompetent vaccinees;
- Immunocompromised patients

than that in patients who experience natural infection

Esiste qualche evidenza di un incremento dell'incidenza di HZ dopo l'introduzione della vaccinazione universale per varicella?

External boosting hypothesis

Epidemiological risk studies. Adapted from Ogunjimi, 2013

Reference	Data and methods	Main results	Support hypothesis
Solomon et al, 1998 ⁹	Retrospective survey USA 1994-1995 Data: 1109 pediatricians, 1984 dermatologists & 462 psychiatrists Exposure: VZV exposure	The incidence of HZ varied significantly between pediatric, dermatology and psychiatry specialty groups with a highest incidence in groups with less exposure rates to patients with VZV	YES
Thomas et al, 2002 ¹⁰	Case-control study England 1997-1998 N=244 patients with HZ vs 485 controls Exposure: contacts with varicella or zoster in the past 10 years & social/occupational contact with children as proxies for varicella contacts	Protective effect of exposure to varicella or HZ, remaining significant with increasing contacts	YES
Chaves et al, 2007 ¹¹	Retrospective survey USA, 2004 Data: 3435 persons ≥65 years of age Exposure: close contact with varicella in past 10 years	7% reported exposure to children with varicella.	Inconclusive
Donahue et al, 2010 ¹²	Case-control study Wisconsin (USA) 2000-2005 Data : 633 cases of HZ vs 1149 control Exposure: contact with varicella or HZ in the past 10 years + settings	No evidence of a relationship between herpes zoster and exposure to VZV	NO
Wu et al, 2010 ¹³	Retrospective database analysis Taiwan 2000-2005 Exposure : 3 groups :dermatologists & paediatricians, other medical professionals, and general adults who are not Health care workers	No overall difference noted between groups	NO
Salleras et al, 2011 ¹⁴	Case-control study Barcelona, Spain 2007-2008 Data: dermatology department, 153 HZ cases vs 604 controls Exposure: contact with children in past 10 years	Contacts with children were significantly associated with a reduction on the risk of suffering HZ in adulthood.	YES
Gaillat et al, 2011 ¹⁵	National, multicenter, observational, exposed vs non exposed, comparative study France 2008-2009 Data: HZ incidence data from 920 members of contemplative monastic orders (CMO) vs 1533 members of French general population Exposure: normal contact with children vs low contact with children	This study failed to demonstrate an increased risk of HZ in CMO members , not exposed to VZV.	NO
Lasserre et al, 2012 ¹⁶	Case-control study France 2009-2010 Data: 250 cases of HZ vs 500 controls Exposure: number of children in close contact in the past 10 years	Unable to confirm a relationship of HZ with exposure to children	Inconclusive

External boosting hypothesis

Mathematical modeling studies. Adapted from Ogunjimi, 2013

Reference	Data and methods	Main results	Increase in HZ
Brisson et al, 2000 ²⁷	Simplified, age-structured model Transmission: WAIFW ²⁸ matrix to simulate transmission of varicella and zoster before and after vaccination using Canada as an example	Overall (natural and breakthrough) incidence and morbidity of varicella would likely to be reduced by mass vaccination of 12-month old children. Adding a catch-up campaign in the first year for 1-11 year olds seems to be the most effective strategy to reduce both varicella incidence and morbidity (in short and long-terms), though with the possible detrimental effect of increasing the incidence of HZ.	+/-
Brisson et al, 2002 ²⁸	Simplified, age-structured model similar to previous Brisson's model ¹ No transmission matrix Objective: explore the boosting exposure hypothesis UK case	Exposure varicella is estimated to boost cell-mediated immunity for an average of 20 years (95%CI: 7 to 41). Mass vaccination is expected to cause a major epidemic of HZ, affecting more than 30% of those aged 10-44 years at the vaccine introduction.	YES
Bonmarin et al, 2008 ²⁹	Simplified model from Brisson et al ¹ Transmission: WAIFW matrix French case	Zoster incidence will increase over a number of decades followed by a decline to below prevaccination levels. With a VCR at 90%, a HZ peak (+10% vs strategy without vaccination) is observed 13 year after varicella vaccine introduction.	YES
Brisson et al, 2010 ³⁰	Simplified model from Brisson et al ¹ Transmission: empirical social contact matrix from overall EU mixing patterns Objective: model the impact of 1 vs 2-dose varicella vaccine on the epidemiology of varicella and zoster Canadian case	Assuming 90%VCR, the base case model predicts that 1-dose vaccination will reduce varicella and zoster cases by 64% (4-96%) and 3%(-2-22%) over 80 years. Most varicella cases prevented by the second dose are breakthrough infections. Adding a second dose may help guarantee high-population effectiveness. However the incremental benefit of a second dose is highly dependent on the effectiveness of the first dose and its impact on zoster. The base-case model (age-specific boost and 24 year immunity predicts that cases of HZ will increase in the first 30 years following vaccination.	YES
Van Hoek et al, 2011 ³¹	Simplified model from Brisson et al ¹ Transmission: England empirical social contact matrix Objective: investigate 2-dose varicella childhood vaccination programmes and assess the combined impact of varicella vaccination in childhood and HZ vaccine in elderly UK case	Childhood vaccination is expected to increase the incidence of HZ for more than 40 years after introduction of the programme, the magnitude of this increase being influenced primarily by the duration of boosting following exposure to VZV. (increase by up to 20% (12-36%)) Though this increase in HZ incidence can be partly offset by vaccination of the elderly, the effectiveness of the combined strategy is limited. (median increase of 10% (5.6 to 23%))	YES
Karhunen et al, 2010 ³²	Simplified model Transmission: Bayesian modeling Finnish case. THL project	A childhood varicella programme will increase the incidence of HZ by one to more than 2 thirds (30 to 83%) in the next 30 years.	YES
Blicke et al, 2013 ³	Age-structured transmission dynamic model Objective: explore different options for the timing of the second dose, results with and without exogenous natural boosting and investigate additional benefit of HZ vaccination for 50 or 60+ Belgian case	If exogenous boosting exists, a net loss in QALYs is expected for several decades after implementing a universal varicella vaccination programme, due to an increase of HZ mainly in 50-80. (between 387,000 up to over one million over a time horizon of 100 years) The impact of vaccinating older adults with a HZ booster on this predicted increase is limited. If it is not true and assuming long-term protection against HZ in recipients of primary VZV vaccine, a universal childhood VZV vaccination programme results in decreasing zoster incidence when vaccine recipients grow older.	YES and NO (depending on exogenous boosting hypothesis)
Poletti et al, 2013 ⁴	Simultaneous, multi-country model of VZV transmission and reactivation to evaluate the possible impact of vaccine-related parameters Case for UK, Italy, Finland ECDC granted project	Increase in HZ is likely to occur in countries where the incidence rate is lower in absence of immunization, possibly due to a higher force of boosting (e.g Finland) whereas increase might be minor where the force of boosting is milder (eg UK) Unlike previous model-based evaluations, increase of HZ is not a certain fact, rather depends on the presence or absence of factors promoting a strong boosting intensity and which might or not be heavily affected by changes in varicella circulation due to mass immunization.	YES and NO (depending on country)

WAIFW: Who-Acquired-Infection-From-Whom

External boosting hypothesis

Mathematical modeling studies.

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS ONE

Perspectives on the Impact of Varicella Immunization on Herpes Zoster. A Model-Based Evaluation from Three European Countries

Piero Poletti^{1,2*}, Alessia Melegaro², Marco Ajelli¹, Emanuele del Fava³, Giorgio Guzzetta¹, Luca Faustini⁴, Giampaolo Scalia Tomba⁵, Pierluigi Lopalco⁶, Caterina Rizzo⁷, Stefano Merler¹, Piero Manfredi⁸

Unlike previous model-based evaluations, our investigation shows that **after varicella immunization an increase of HZ incidence is not a certain fact**, rather depends on the presence or absence of factors promoting a strong boosting intensity and which might or not be heavily affected by changes in varicella circulation due to mass immunization.

**Varicella zoster virus (VZV) infects and establishes latency
in enteric neurons**

Jason J. Chen · Anne A. Gershon · Zhishan Li ·
Robert A. Cowles · Michael D. Gershon

The presence of VZV as a common pathogen in the human ENS suggests that enteric zoster, which would not be suspected clinically because of the absence of an accompanying rash, probably occurs in humans.

The manifestations of enteric zoster have yet to be identified but because reactivation is lethal to the neurons in which it occurs, these manifestations may include multiple intestinal disorders of unknown pathogenesis.

It is also possible that low asymptomatic reactivations of VZV in the gut, the largest lymphoid organ in the body, stimulates immunity to VZV intermittently, leading to long-term protection and maintenance of resistance to infection.

Enteric zoster may thus be beneficial if it remains benign and below a clinical threshold. Whether that is so, or whether enteric zoster is an unsuspected cause of distress remains to be determined.

Evidence of increase of HZ in countries with a universal varicella vaccination programme is **not consistent**

Table 1. HZ incidence changes in countries where universal vaccination has been implemented.

Study	Country	Year of implementation of vaccination	Author's conclusions	Increase in HZ incidence
Goldman [2005]	USA	1995	No increase seen in HZ incidence pre- and post-varicella vaccination licensure	No
Jumaan <i>et al.</i> [2005]	USA	1995	No increase seen in HZ incidence following vaccination-associated decrease in varicella	No
Carville <i>et al.</i> [2010]	Australia	2005	HZ hospitalization rates increased before the introduction of the varicella vaccine	No
Leung <i>et al.</i> [2011]	USA	1995	Increase in HZ incidence seen prior to varicella vaccination program introduction	No
Tanuseputro <i>et al.</i> [2011]	Canada	2000	No increase seen in HZ incidence for the overall population, a decrease for children <9 years.	No
Yih <i>et al.</i> [2005]	USA	1995	Increase in HZ incidence; widespread varicella vaccination one of several possible explanations	Yes
Patel <i>et al.</i> [2008]	USA	1995	Increase in HZ-related hospital discharges due to varicella universal vaccination	Yes
Civen <i>et al.</i> [2009]	USA	1995	Increase in HZ incidence in 10–19 year olds following varicella URV	Yes
Rimland and Moanna [2010]	USA	1995	Increasing incidence of HZ among veterans	Yes
Nelson <i>et al.</i> [2010]	Australia	2005	Evidence of increasing frequency of HZ management in Australian general practice since the introduction of a varicella vaccine	Yes
Jardine <i>et al.</i> [2011]	Australia	2005	Increasing trends in HZ may contributed directly to varicella immunization program	Yes
Ultsch <i>et al.</i> [2011]	Germany	2004	Increase in HZ incidence; needed to monitor the impact of VZV vaccinations	Yes

HZ, herpes zoster, URV, universal vaccination.

Papaloukas O, Giannouli G, Papaevangelou V. Successes and challenges in varicella vaccine. *Ther Adv Vaccines* 2014;2:39-55

Hospitalization with varicella and shingles before and after introduction of childhood varicella vaccination in Germany

Anette Siedler* and Marleen Dettmann

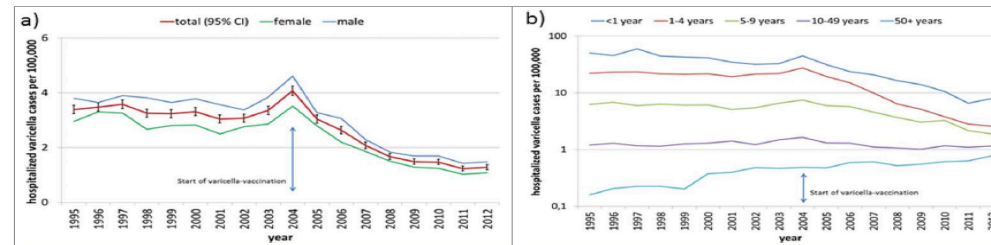


Figure 1. (a) Age-adjusted hospitalization incidence (HI) of varicella (hospitalized cases per 100,000 standard population) in total and by gender from 1995–2012 in Germany (b) Age-specific hospitalization incidence (HI) of varicella (hospitalized cases per 100,000) from 1995–2012 in Germany (y-axis: logarithmic scale).

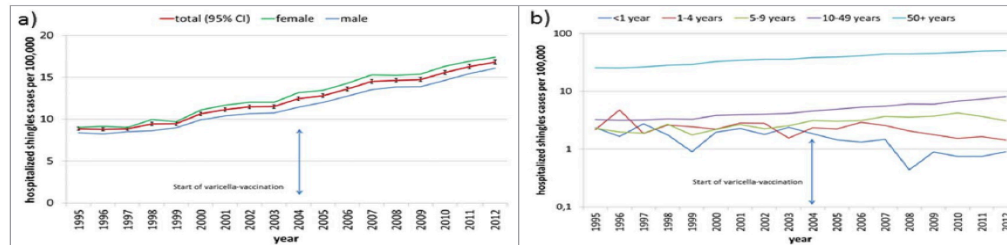


Figure 2. (a) Age-adjusted hospitalization incidence (HI) of shingles (hospitalized cases per 100,000 standard population) in total and by gender from 1995–2012 in Germany (b) Age-specific hospitalization incidence (HI) of shingles (hospitalized cases per 100,000) from 1995–2012 in Germany (y-axis: logarithmic scale).

RESEARCH ARTICLE

Increasing Trends of Herpes Zoster in Australia

Raina MacIntyre^{1,2*}, Alicia Stein³, Christopher Harrison⁴, Helena Britt⁴, Abela Mahimbo¹, Anthony Cunningham⁵

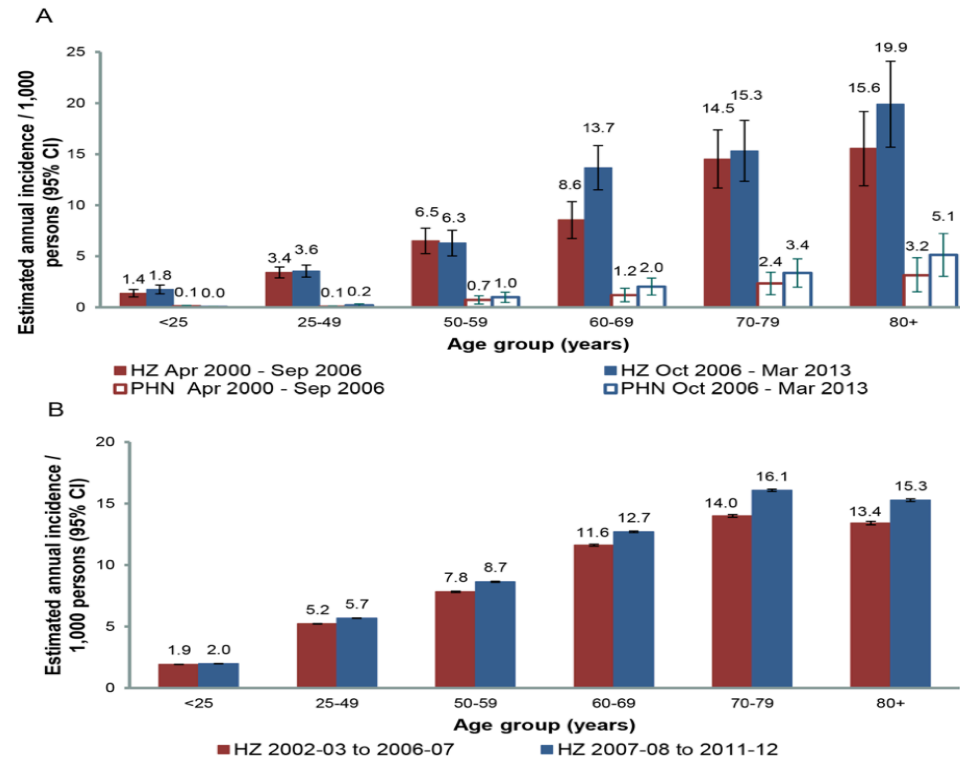


Fig 1. Age dependent incidence of herpes zoster and PHN over two consecutive time periods.

Varicella

**Effectiveness/Fattibilità della somministrazione
dei vaccini nei programmi UMV**

Effectiveness of vaccination against varicella in children under 5 years in Puglia, Italy 2006–2012

Silvio Tafuri¹, Francesca Fortunato², Maria Giovanna Cappelli¹, Vanessa Cozza^{2,3}, Angela Bechini⁴, Paolo Bonanni⁴, Domenico Martinelli², and Rosa Prato^{2,*}

Varicella vaccine effectiveness

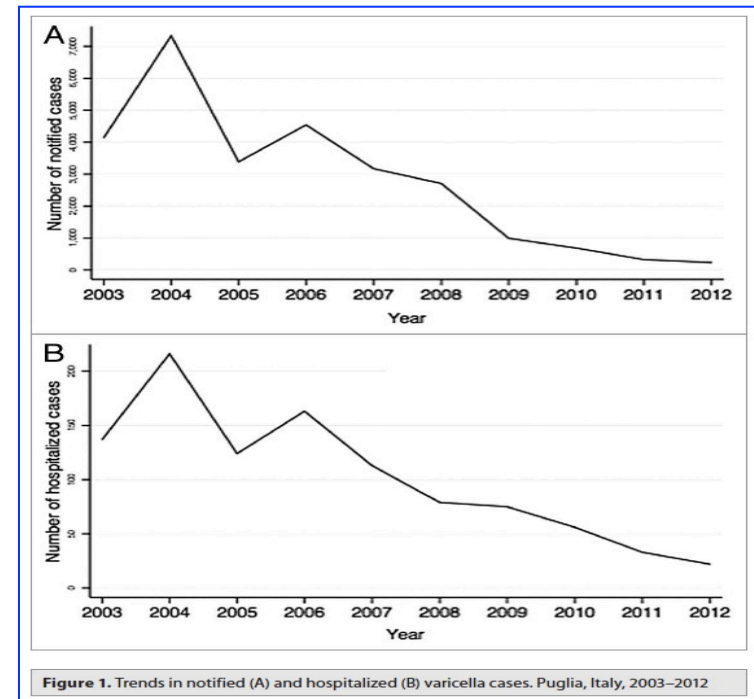
PPV in the birth cohorts 2006–2010 was 75%.

From 2006 to 2012, 1178 cases of varicella were notified among children aged <72 mo, 41 of them had received one dose of vaccine ≥ 42 d before the disease onset (PCV = 3.4% -- vaccination failures).

One-dose VE against varicella of any severity was 98.8%.

In the 2006–2012 period, 73 children aged <72mo were hospitalized with a diagnosis of varicella. Two children had received one dose of vaccine ≥ 42 d before the hospital admission (PCV = 2.9% -- vaccination failures).

One dose VE against severe varicella was 99%.

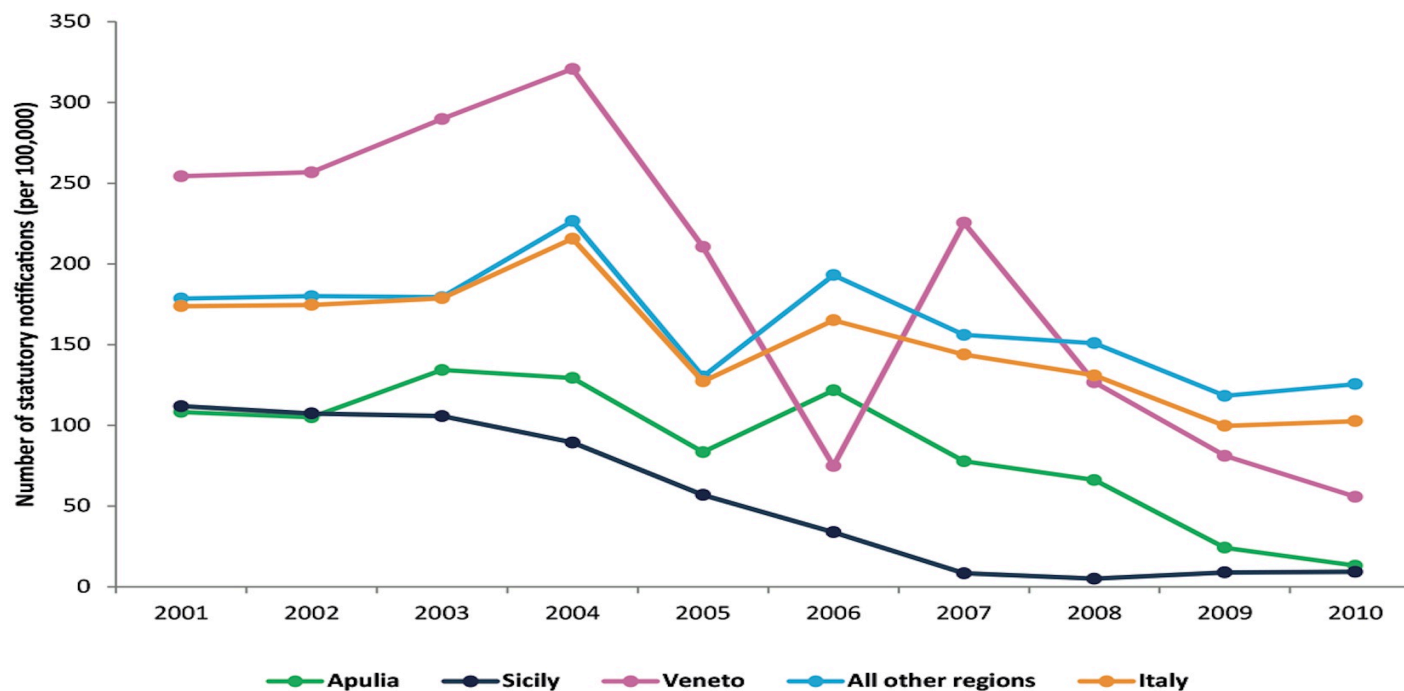


Journal of Medical Microbiology

The burden of varicella in Italy, 2001-2010: analysis of data from multiple sources and assessment of universal vaccination impact in three pilot regions.

--Manuscript Draft--

Cecilia Trucchi^a, Giovanni Gabutti^b, Maria Cristina Rota^c, Antonino Bella^c



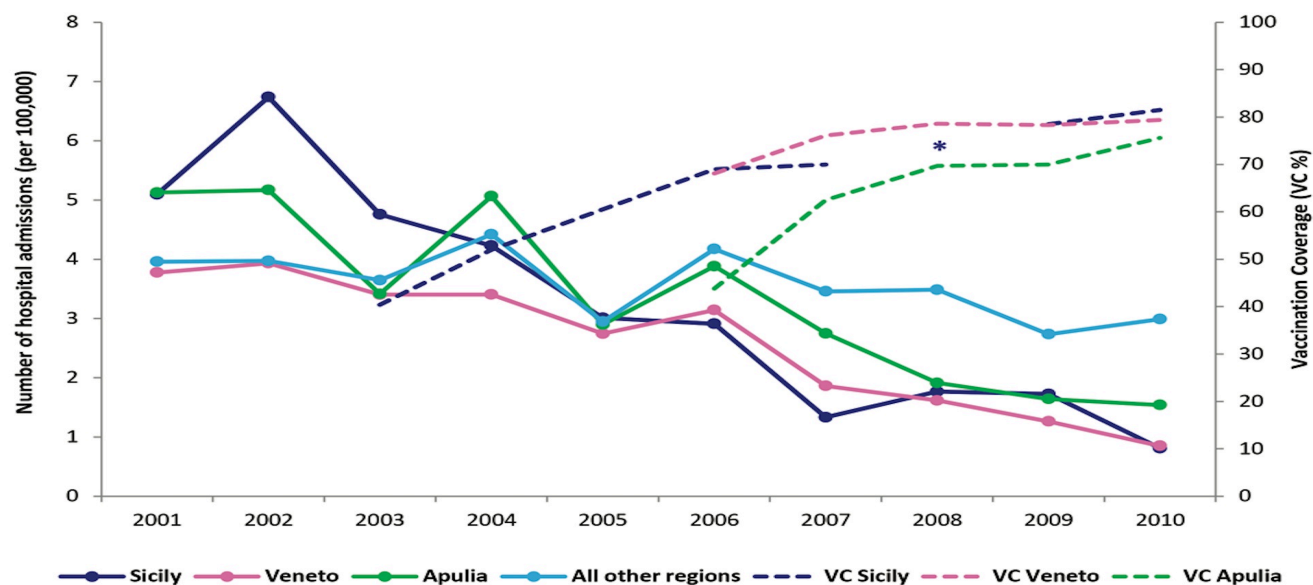
**Varicella incidence rate per 100,000 population.
Italy, three pilot regions and all other regions 2001-2010**

Journal of Medical Microbiology

The burden of varicella in Italy, 2001-2010: analysis of data from multiple sources and assessment of universal vaccination impact in three pilot regions.

--Manuscript Draft--

Cecilia Trucchi^a, Giovanni Gabutti^b, Maria Cristina Rota^c, Antonino Bella^c



* Sicily VC data not available for the year 2008

Varicella hospitalizations per 100,000 population and vaccination coverage in Sicily, Veneto and Apulia and in the remaining 13 regions that have not introduced UMV, 2001-2010

Impact of universal vaccination against varicella in Italy

Experiences from eight Italian Regions

Angela Bechini¹, Sara Boccalini¹, Vincenzo Baldo², Silvia Cocchio², Paolo Castiglia³, Tolinda Gallo⁴, Sandro Giuffrida⁵, Francesco Locuratolo⁵, Silvio Tafuri⁷, Domenico Martinelli⁸, Rosa Prato⁶, Emanuele Amodio², Francesco Vitale⁹, and Paolo Bonanni^{1,*}

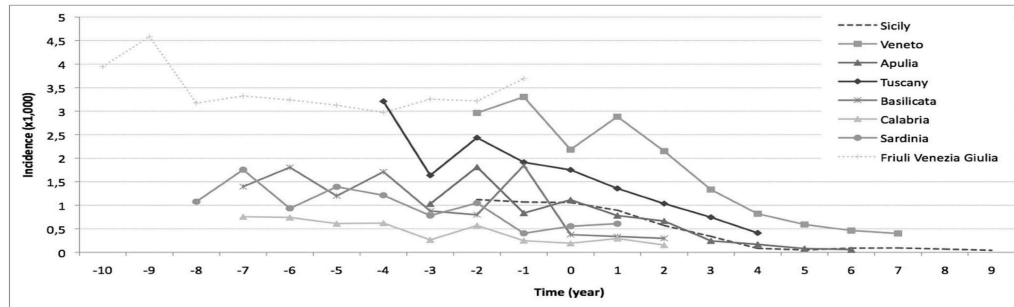


Figure 1. Varicella incidence rates (x1000) in 8 Italian Regions, before and after the time “zero” of Universal Varicella Vaccination introduction (time “zero” being the year of start of varicella vaccination implementation, which is different in the different Regions).

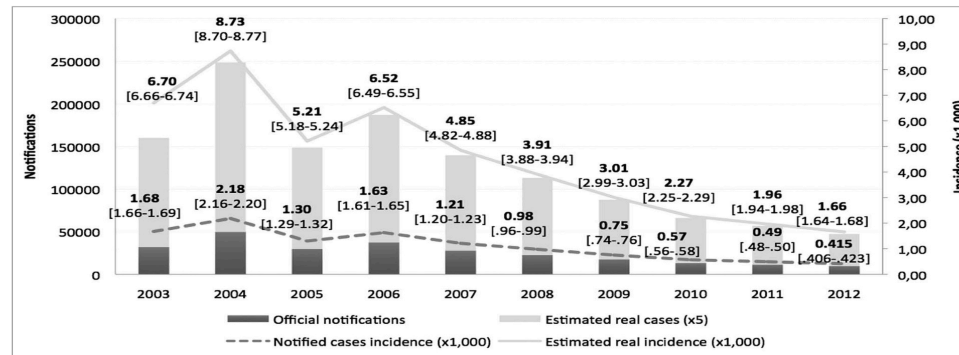


Figure 2. Varicella notifications, incidence rates and estimated incidence rates, assuming a 5-fold underreporting rate in the IGTV Regions (2003–2012). (Note: 95% CI for estimated incidence rates are reported in square brackets).

Impact of universal vaccination against varicella in Italy

Experiences from eight Italian Regions

Angela Bechini¹, Sara Boccalini¹, Vincenzo Baldo², Silvia Cocchio², Paolo Castiglia³, Tolinda Gallo⁴, Sandro Giuffrida⁵, Francesco Locuratolo⁵, Silvio Tafuri⁷, Domenico Martinelli⁸, Rosa Prato⁸, Emanuele Amodio⁹, Francesco Vitale⁹, and Paolo Bonanni^{1,*}

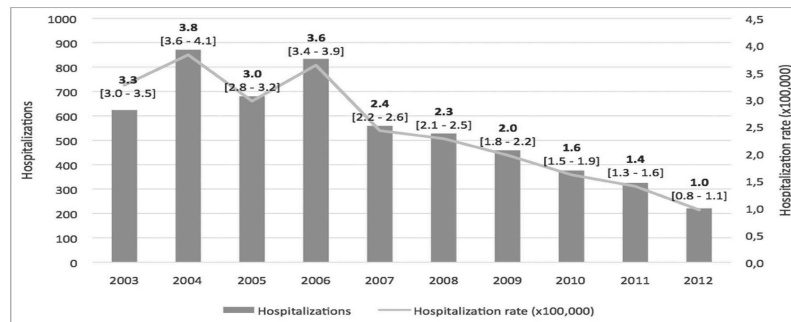


Figure 3. Hospitalizations and annual hospitalization rates due to varicella complications (x100 000) in 8 Italian Regions (2003–2012). [Tuscany: data not available for 2003; Calabria: data not available for 2003 and 2004] (Note: 95% CI for hospitalization rates are reported in square brackets).

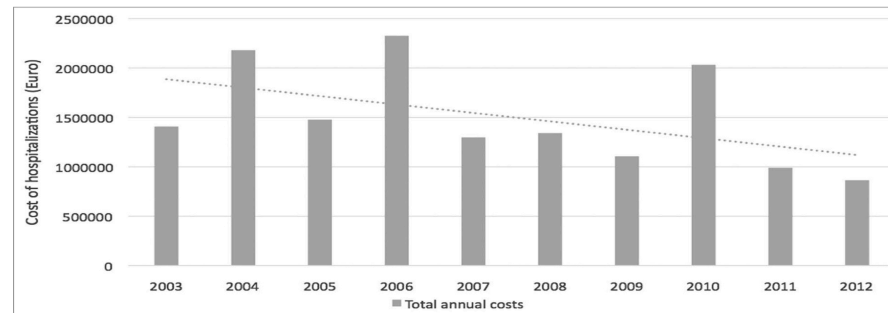


Figure 4. Total annual costs of hospitalizations due to varicella, as primary and secondary diagnoses, in 6 Italian Regions (2003–2012) (Tuscany and Veneto: data not available for 2003; Sardinia and Calabria: data not available for the entire period).

Sieroepidemiologia dell'infezione da VZV in Italia: valutazione dell'impatto della vaccinazione estensiva

Sero-epidemiology of VZV infection in Italy: impact evaluation of extensive vaccination

Giovanni Gabutti,¹ Maria Cristina Rota,² Antonella De Donno,³ Marcello Guido,³ Antonino Bella,² Adele Idolo,³ Silvia Lupi,¹ Giordana Brignole⁴ e il Gruppo di studio sulla sieropidemiologia⁵

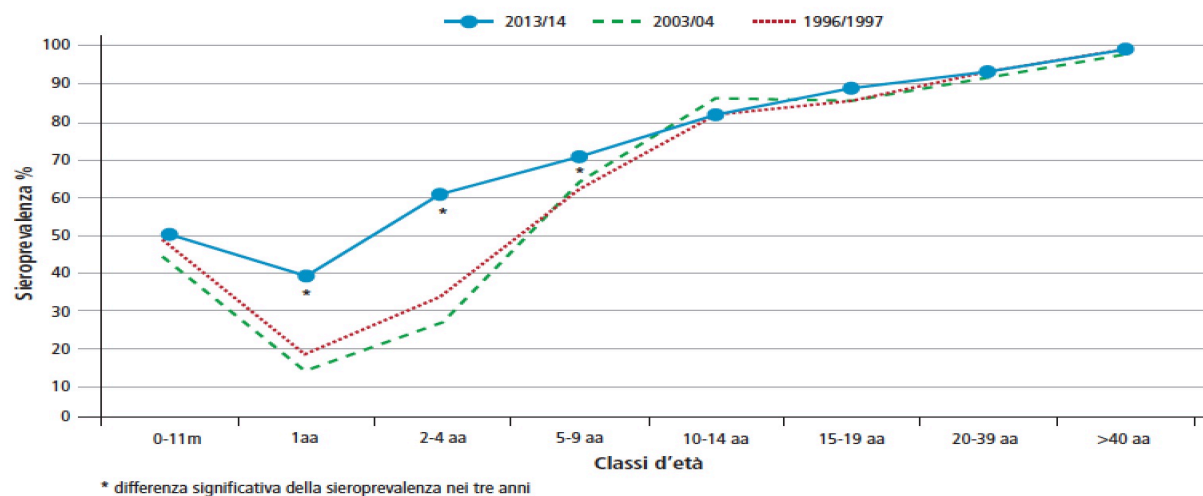
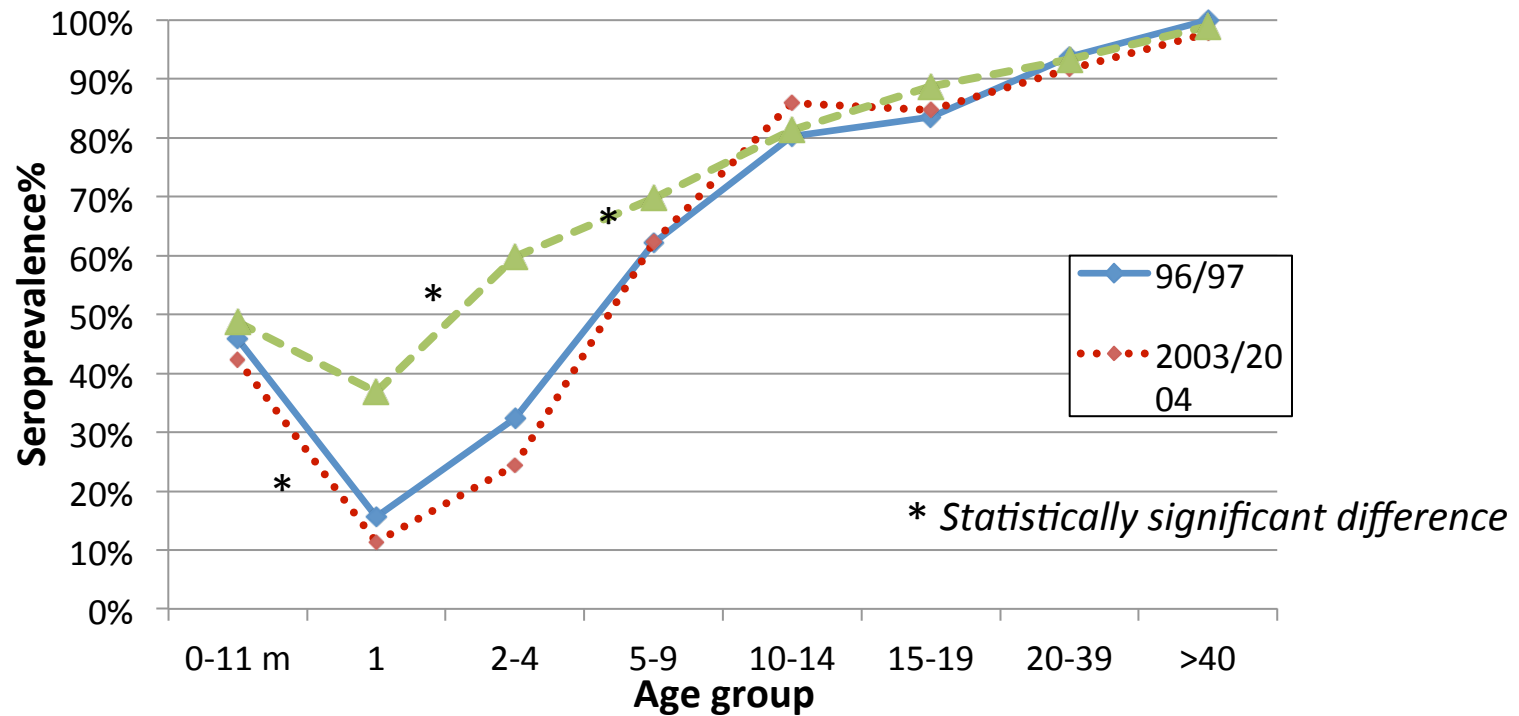


Figura 2. Sieroepidemiologia della varicella nelle 8 Regioni "pilota", stratificata per fascia di età: confronto fra tre indagini condotte nei periodi 1996/97, 2003/04 e 2013/14.

Figure 2. Varicella: seroepidemiology in 8 "pilot" Regions, stratified by age class: comparison between three surveys performed in 1996/97, 2003/04 and 2013/14.

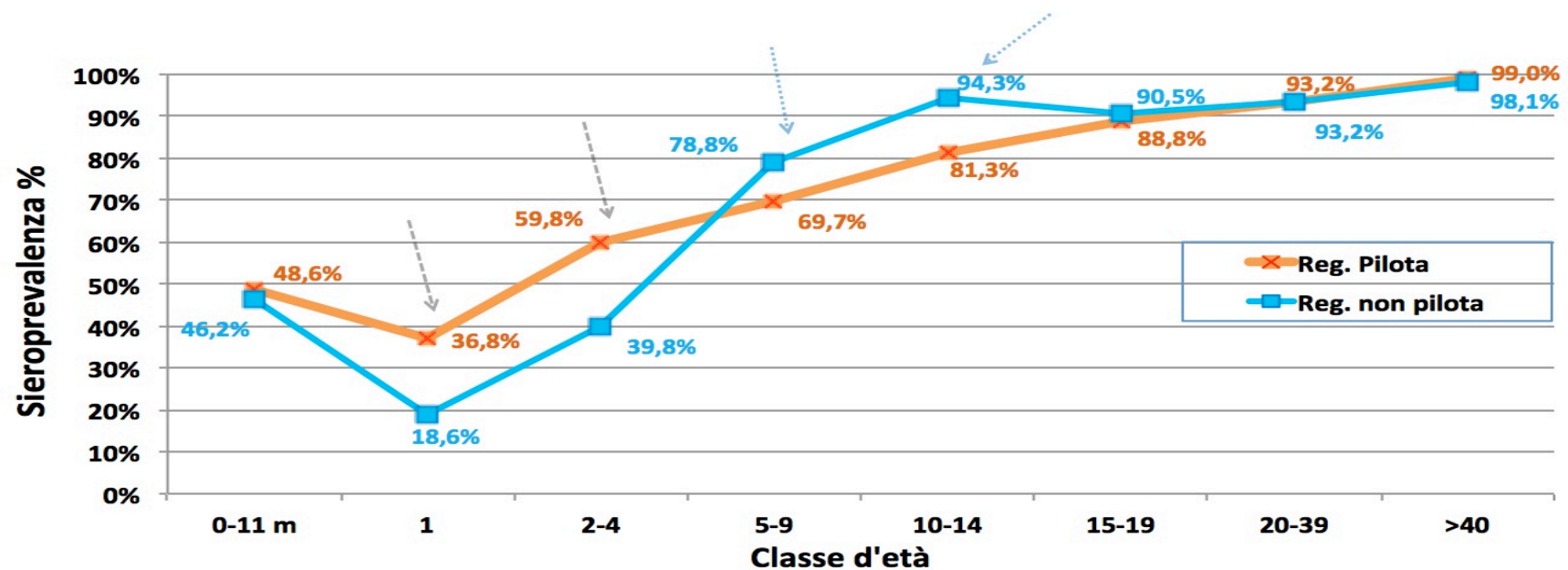
Sieroepidemiologia nelle 8 Regioni «pilota», stratificata per classi di età



Modified from: Gabutti G et al. Sero-epidemiology of VZV infection in Italy: impact evaluation of extensive vaccination. E&P 2014; 38 (6 Suppl 2):57-61

Sieroprevalenza in Italia, 2013/2014

Regioni “pilota” vs Regioni “non pilota”



Varicella
Evidenze a favore della vaccinazione
universale in Italia

Calendario Vaccinale per la Vita 2016 (SItI, SIP, FIMP, FIMMG)

(vedere testo per le raccomandazioni specifiche relative a ciascuna vaccinazione)

Vaccino	Ogg - 30gg	3° mese	4° mese	5° mese	6° mese	7° mese	11° mese	13° mese	15° mese	Σ	6° anno	12°-18° anno	19-49 anni	50-64 anni	> 64 anni
DTPa		DTPa		DTPa			DTPa				DTPa**	dTPaIPV	1 dose dTpa*** ogni 10 anni		
IPV		IPV		IPV			IPV			IPV					
Epatite B	EpB - EpB*	EpB		EpB*			EpB						3 Dosi: Pre Esposizione (0, 1, 6 mesi) 4 Dosi: Post Esposizione (0, 2, 6 sett. + booster a 1 anno) o Pre Esposizione imminente (0, 1, 2, 12)		
Hib		Hib		Hib			Hib								
Pneumococco		PCV		PCV			PCV		PPCV			PCV/PPV			PCV
MPRV								MPRV			MPRV				
MPR								MPR			oppure	MPR	MPR + V oppure MPR + V	2 dosi MPR**** + V (0-4/8 settimane)	
Varicella								V			MPR + V				
Meningococco C								Men C o MenACWY coniugato	Men C o MenACWY coniugato			MenACWY coniugato 1 dose			
Meningococco B		Men B	Men B		Men B			Men B	Men B			Men B	Men B		
HPV												HPV: 2-3 dosi (in funzione di età e vaccino); fino ad età massima in scheda tecnica			
Influenza								Influenza**				1 dose all'anno	1 dose all'anno		
Herpes Zoster															1 dose#
Rotavirus		Rotavirus##													
Epatite A											EpA###	EpA###	2 dosi (0-6-12 mesi)		

<table border="1"> <tr> <td style="background-color: #ffffcc; width: 20px;"></td> <td>Cosministrare nella stessa seduta</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #ffcc99; width: 20px;"></td> <td>Somministrare in seduta separata</td> </tr> </table>		Cosministrare nella stessa seduta		Somministrare in seduta separata	<table border="1"> <tr> <td style="background-color: #ffffcc; width: 20px; border: 1px dashed black;"></td> <td>Opzioni di cosministrazione nella stessa seduta o somministrazione in sedute separate</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #cccccc; width: 20px;"></td> <td>Vaccini per categorie a rischio</td> </tr> </table>		Opzioni di cosministrazione nella stessa seduta o somministrazione in sedute separate		Vaccini per categorie a rischio
	Cosministrare nella stessa seduta								
	Somministrare in seduta separata								
	Opzioni di cosministrazione nella stessa seduta o somministrazione in sedute separate								
	Vaccini per categorie a rischio								

Calendario per la Vita 2016

La disponibilità del vaccino tetravalente MPRV permette di agevolare il raggiungimento dei seguenti obiettivi:

- raggiungere coperture $\geq 70\%$, per impedire la comparsa dell'“effetto perverso”, cioè lo spostamento dell'età d'insorgenza della malattia verso l'adolescenza e l'età del giovane adulto, quando sono più frequenti le forme complicate (la bassa contagiosità del virus della varicella in Italia rende più agevole il raggiungimento della soglia di immunità di gregge - in quanto più bassa – il che evita lo spostamento dell'età di infezione);
- somministrare sempre due dosi, qualunque sia l'età del soggetto da vaccinare.

Calendario per la Vita 2016

Uno dei vantaggi della vaccinazione MPRV risiede anche nel fatto che l'aggiunta della vaccinazione contro la varicella non richiede un aumento delle sedute vaccinali da parte dei servizi di vaccinazione. L'utilizzo del vaccino MPRV (comunque preferenziale per la somministrazione della seconda dose a 5-6 anni) deve essere condiviso con i genitori attraverso un'adeguata informazione per la prima dose a 13-15 mesi di vita, dato l'incremento del rischio relativo di convulsioni febbrili rispetto alla somministrazione di MPR+V, specie per soggetti con storia familiare positiva, rischio che è tanto più contenuto quanto più precocemente viene eseguita la vaccinazione. Va tuttavia rimarcato che in termini assoluti i casi rimangono rari, che l'evoluzione delle convulsioni febbrili è benigna con risoluzione in breve tempo.

I vantaggi dell'utilizzo del vaccino quadrivalente in termini di raggiungimento di più elevate coperture, conseguente maggiore riduzione dei casi di varicella, e maggiore riduzione dei casi di convulsioni febbrili nei soggetti predisposti provocati dalla varicella naturale rendono l'uso del vaccino MPRV comunque preferibile in un'ottica di sanità pubblica rispetto alla somministrazione separata di MPR+V, che deve in ogni caso essere garantita quale scelta alternativa.

Calendario per la Vita 2016

E' ormai ampiamente dimostrato che la vaccinazione di un suscettibile non si accompagna mai a una diffusione nell'ambiente dei virus vivi attenuati del vaccino, per cui:

- Può essere vaccinato con MPR, MPRV o V il figlio di una madre suscettibile in stato di gravidanza
- Può essere vaccinato con MPR, MPRV o V un bambino, convivente con un soggetto immunocompromesso (addirittura con AIDS) senza che questo comporti alcun incremento del rischio.

Il rischio di diffusione ai contatti di virus vivo attenuato vaccinale contro la varicella è evento teoricamente possibile, ma considerato eccezionale.

***La vaccinazione universale contro la varicella in Italia:
una questione di equità***

*Giovanni Gabutti¹, Chiara Azzari², Paolo Bonanni³, Michele Conversano⁴,
Susanna Esposito⁵, Rosa Prato⁶, Rocco Russo⁷, Alberto Eugenio Tozzi⁸,
Giovanni Vitali Rosati⁹, Alessandro Zanetti¹⁰, Gianvincenzo Zuccotti¹¹,
Elisabetta Franco¹²*

- Il vaccino anti-varicella offre elevati margini di sicurezza ed è efficace e applicabile su larga scala.
- I dati delle regioni pilota in Italia hanno mostrato risultati soddisfacenti in termini di accettabilità ed efficacia dell'intervento. Sono stati raggiunti livelli di copertura sufficienti ad avere un impatto sull'epidemiologia della malattia e a ridurre l'incidenza e le ospedalizzazioni.
- Le regioni "late adopters" per la vaccinazione anti-varicella rappresentano circa i 2/3 della popolazione italiana e ferve la discussione sul tipo di vaccino da adottare e sulle migliori strategie da implementare, in modo che si raggiunga al più presto l'uniformità sul territorio nazionale.

***La vaccinazione universale contro la varicella in Italia:
una questione di equità***

*Giovanni Gabutti¹, Chiara Azzari², Paolo Bonanni³, Michele Conversano⁴,
Susanna Esposito⁵, Rosa Prato⁶, Rocco Russo⁷, Alberto Eugenio Tozzi⁸,
Giovanni Vitali Rosati⁹, Alessandro Zanetti¹⁰, Gianvincenzo Zuccotti¹¹,
Elisabetta Franco¹²*

- Tenendo presente che tutte le Regioni, ai sensi della normativa vigente, dovrebbero aver mantenuto il filtro delle vaccinazioni dell'adolescente per immunizzare i soggetti suscettibili, occorrerebbe intervenire sulle coorti dei primi 10-12 anni di vita, al momento solo parzialmente protette.
- Oltre all'introduzione della profilassi per tutti i bambini nel secondo anno di vita con una schedula a due dosi, una possibilità potrebbe essere l'offerta di una prima dose di vaccino varicella alla coorte del 5° anno seguita da una seconda dose dopo almeno 4-6 settimane, mantenendo un'ulteriore possibilità di recupero al 12° anno.
- Questa strategia potrebbe rispondere ad esigenze di velocità nel conseguimento dei risultati in termini di controllo della patologia e ad un bisogno di equità in termini di protezione dalla varicella della popolazione pediatrica di tutte le regioni italiane.



WORK *For*
PROGRESS
in pediatric immunization

Giovanni Gabutti

