

Efficacia globale del vaccino antivariella: una meta-analisi

Marin M, Marti M, Kambhampati A, et al.

Global Varicella Vaccine Effectiveness: A Meta-analysis

Pediatrics 2016;137(3):e20153741

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Metanalisi per valutare l'efficacia post-marketing, del vaccino contro la varicella in bambini sani.

Popolazione

Studi sull'efficacia dose-specifica del vaccino antivariella che riguardano bambini dai 12 mesi ai 18 anni immunocompetenti. Sono stati esclusi gli studi sulla profilassi post-esposizione. Gli articoli sono stati cercati in Medline, Embase, Cochrane libraries e CINAHL. Dei 105 articoli potenzialmente rilevanti, 42 sono stati inclusi nella metanalisi: 27 di coorte retrospettivi, 2 coorte retrospettivi su database elettronico, 10 caso-controllo, 1 di coorte prospettico, 1 riguardante i contatti domestici, 1 serie storica. Gli studi sono stati condotti negli USA (23), Cina (4), Germania (3), Israele (3), Italia (2), Spagna (2) Taiwan (2), Australia (1), Turchia (1), Uruguay (1).

Esposizione

Somministrazione di una o due dosi di qualsiasi vaccino antivariella, monovalente e, in uno studio, combinato (MMRV).

Outcome/Esiti

Varicella, con diagnosi clinica o laboratoristica (5 studi). La gravità della varicella viene definita nella maggior parte degli studi in base al numero di lesioni (lieve < 50 lesioni, moderata 50-500 e grave > 500 lesioni), in alcuni in base ad altro numero di lesioni o ad altri parametri (giorni di febbre, complicanze, ospedalizzazione).

Tempo

Dal 1995 (anno di commercializzazione del vaccino) al 2014.

Risultati principali

L'efficacia complessiva di 1 dose di vaccino è stata dell'81% (IC 95% 78%, 84%) per ogni tipo di varicella e del 98% (IC 95% 97%, 99%) per la varicella moderata-grave, senza significative differenze in base al tipo di vaccino e al disegno di studio. L'efficacia verso la varicella grave è stata del 100%.

Per 2 dosi di vaccino l'efficacia complessiva contro ogni tipo di varicella era del 92% (IC95% 88%, 95%), con risultati simili nei diversi disegni di studio. Da sottolineare che la valutazione dell'efficacia vaccinale è stata effettuata in tempi diversi, mediamente entro 10 anni dalla vaccinazione.

Conclusioni

Una dose di vaccino antivariella è moderatamente efficace nel prevenire qualunque tipo di varicella e altamente efficace nel prevenire la varicella moderata-grave, senza nessuna differenza significativa rispetto al tipo di vaccino. La somministrazione di una seconda dose aumenta l'efficacia preventiva verso qualsiasi manifestazione clinica di varicella.

Altri studi sull'argomento

Uno studio pubblicato nel mese di marzo 2016 revisiona casi pediatrici in bambini di 1-4 anni che dal 2009 al 2014 ricevevano due dosi di vaccino, con la seconda dose offerta da 4 settimane dopo la prima fino a poco prima del secondo compleanno [1]. La seconda dose offre un forte effetto addizionale specie se offerta precocemente. In un secondo studio pubblicato il mese successivo condotto su 533 pazienti la schedula con due dosi offriva maggiore protezione contro la trasmissione in comunità rispetto a quella a singola dose [2]. Uno studio condotto in Germania, dove la vaccinazione viene fatta dal 2004 e dal 2009 vengono somministrate due dosi, verifica l'efficacia del vaccino in 1.4 milioni di bambini, con un follow-up di 8 anni. L'efficacia risulta per 1 dose 81.9% (IC 95% 81.4, 82.5) e per due dosi 94.4% (IC 95% 94.2, 94.6). L'efficacia di una dose si riduce al 32.2% (IC 95% 10.4, 48.6) se somministrata a distanza di 1-27 giorni dal vaccino anti-morbillo. I bambini non vaccinati hanno un rischio doppio di contrarre la malattia nelle zone con basso tasso di copertura [3]. Uno studio caso controllo condotto in Corea del Sud, dove la vaccinazione con una sola dose è attiva dal 2005, riscontra una efficacia globale del 75.8% (IC 95% 22.8, 92.4) ad un anno dalla vaccinazione, per poi abbassarsi progressivamente sino a -7.2% (IC 95% -130.9, -59.2) a distanza di 4 anni [4]. Una metanalisi del 2017 raccoglie 27 articoli che si occupano dei casi di varicella nei vaccinati e conclude che 2 dosi sono più efficaci di una dose e l'efficacia si mantiene alta a 3-4 anni dalla vaccinazione [5]. Uno studio caso controllo condotto in Giappone tra settembre 2015 e settembre 2016 rileva che una dose di vaccino Oka/Biken è insufficiente per una buona protezione (efficacia 76%, IC 95% 58.6%, 86.9%, p<0.001) mentre due dosi hanno una efficacia del 94.2% (IC 95% 85.7%, 97.6%, p<0.001) [6]. Uno studio caso controllo condotto in Australia, dove la vaccinazione con una dose a 18 mesi è stata introdotta nel 2005, riscontra una riduzione del tasso annuo di ospedalizzazione da 5.7 (anni 2000-2003) a 1.6 per 100.000 residenti [7].

Che cosa aggiunge questo studio

È la prima metanalisi che si pone l'obiettivo di valutare sul campo l'efficacia del vaccino anti-varicella. Una valutazione

post-marketing ha ricadute più significative sia dal punto di vista clinico che nella pianificazione di interventi e politiche di sanità pubblica, con possibili importanti vantaggi di salute ed economici.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: l'articolo riporta in maniera chiara i limiti dello studio. E' presente una importante eterogeneità ($I^2 > 75\%$) tra i vari studi: la definizione di varicella lieve/moderata/grave è differente, così come il tempo trascorso tra la vaccinazione e la valutazione dell'efficacia. Non è stata valutata la qualità dei lavori inseriti nello studio ed è stato riscontrato un bias di pubblicazione. La strategia di ricerca è ben definita; non è chiaro tuttavia se i due autori che hanno selezionato i lavori hanno lavorato indipendentemente. Manca un numero di registrazione della revisione.

Esiti: non sono ben definiti, a causa della già citata variabilità nella definizione di varicella lieve, moderata o grave. Per quanto riguarda la rilevanza degli esiti considerati, questa è tuttora discussa e per valutarla è necessario chiarire quali sono gli obiettivi che si vogliono raggiungere (limitare tutti i casi di varicella, o ridurre i casi gravi di varicella). I periodi di follow-up considerati nei diversi studi sono ancora brevi.

Conflitto di interesse: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interesse; un autore per questo lavoro ha ricevuto fondi da Oak Ridge Institute for Science and Education del Dipartimento USA per l'Energia in accordo con il Centers for Disease Control and Prevention.

Trasferibilità

Popolazione studiata: è del tutto sovrapponibile a quella del nostro territorio.

Tipo di intervento: è fattibile e di fatto già iniziato.

1. Siedler A, Rieck T, Tolksdorf K. Strong Additional Effect of a Second Varicella Vaccine Dose in Children in Germany, 2009–2014. *J Pediatr*. 2016;173:202–206.e2
2. Perella D, Wang C, Civen R, et al. Varicella Vaccine Effectiveness in Preventing Community Transmission in the 2-Dose Era. *Pediatrics*. 2016;137(4):e20152802
3. Rieck T, Feig M, An der Heiden M, et al. Assessing varicella vaccine effectiveness and its influencing factors using health insurance claims data, Germany, 2006 to 2015. *Euro Surveill*. 2017;22(17). pii: 30521
4. Lee YH, Choe YJ, Cho SI, et al. Effectiveness of Varicella Vaccination Program in Preventing Laboratory-Confirmed Cases in Children in Seoul, Korea. *J Korean Med Sci*. 2016;31(12):1897-1901
5. Zhu S, Zeng F, Xia L, et al. Incidence rate of breakthrough varicella observed in healthy children after 1 or 2 doses of varicella vaccine: Results from a meta-analysis. *Am J Infect Control*. 2017 Sep 18, pii: S0196-6553(17)30945-8
6. Hattori F, Miura H, Sugata K, et al. Evaluating the effectiveness of the universal immunization program against varicella in Japanese children. *Vaccine*. 2017;35(37):4936-4941
7. Sheridan SL, Quinn HE, Hull BP, et al. Impact and effectiveness of childhood varicella vaccine program in Queensland, Australia. *Vaccine*, 2017;35(27):3490-3497

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Modena:

Bosi Roberta, Bussetti Chiara, Chiarolanza Jennifer, Cionini Roberto, Denti Sara, Giubbarelli Francesca, Guaraldi Nicola, Latorraca Angela, Mangialavori Claudio, Marchi Silvia, Massari Maila, Prodi Miriam, Rosafio Cristiano, Tediosi Giulia.