

# Terza dose di vaccino MMR per controllare un focolaio epidemico di parotite: i dati di uno studio osservazionale americano

Cardemil CV, Dahl RM, James L et al.

Effectiveness of a Third Dose of MMR Vaccine for Mumps Outbreak Control

N Engl J Med. 2017;377(10):947-956

## Metodo

### Obiettivo (con tipo studio)

Stabilire l'efficacia della somministrazione di una terza dose di vaccino morbillo-parotite-rosolia (MMR) nel controllo di un'epidemia di parotite avvenuta tra gli studenti vaccinati della Iowa University e valutare il calo nel tempo dell'immunità post vaccinale. Studio osservazionale.

### Popolazione

20.496 studenti di età compresa tra i 18 ed i 24 anni della Iowa University, USA. Sono stati esclusi dalle analisi gli studenti con sierologia positiva e coloro per i quali i documenti vaccinali non erano richiesti dall'università (studenti part-time, non residenti nel campus o che avevano prestato servizio militare).

### Esposizione

Epidemia di parotite epidemica e campagna vaccinale per 3° dose vaccino MMR. La vaccinazione è stata condotta in 8 cliniche per 10 giorni durante il corso dell'epidemia. La vaccinazione MMR è stata offerta gratuitamente a tutti gli studenti al di sotto dei 25 anni.

### Outcome/Esiti

Parotite epidemica probabile o confermata secondo la definizione di caso del "Council of State and Territorial Epidemiologists".

### Tempo

Periodo epidemico dal 24 Agosto 2015 al 13 Maggio 2016 (i primi casi si erano registrati in luglio). Campagna vaccinale inizio novembre 2015.

## Risultati principali

Nell'intera coorte, prima dell'epidemia, il 98.1% degli studenti (20.107) aveva ricevuto almeno due dosi di vaccino. Durante il periodo epidemico 4.783 studenti (24.3%) hanno ricevuto una terza dose. L'incidenza di parotite è stata di 12.6 casi/1.000; l'incidenza è stata più bassa tra coloro che avevano ricevuto 3 dosi rispetto a coloro che ne avevano ricevute solo due (6.7 vs 14.5 casi/1000,  $p < 0.001$ ). L'efficacia della vaccinazione a due dosi era correlata all'anno di esecuzione della seconda dose: da un'efficacia del 89.4% tra gli studenti che ricevevano la 2° dose entro 13

anni dall'epidemia al 31.8% tra quelli che ricevevano la 2° dose oltre i 13 anni di distanza. L'incremento di efficacia della terza dose rispetto alla seconda passava dal 60% (IC 95% 38.4, 74.0) dopo 7 giorni dal vaccino fino al 78.1% (IC 95% 60.9, 87.8) dopo 28 giorni.

## Conclusioni

I dati suggeriscono che campagne vaccinali per la terza dose di vaccino MMR in corso di epidemia di parotite aiuterebbero a controllare la diffusione del virus. Lo studio conferma che una delle ragioni dell'insorgenza delle epidemie in popolazioni vaccinate è ascrivibile al decadimento nel tempo dell'immunità.

## Altri studi sull'argomento

Il CDC ha fornito una linea guida ai dipartimenti sanitari consigliando una terza dose di vaccino in comunità, come scuole o strutture correzionali, dove sia presente un'alta percentuale di malattia (>5 casi x 1.000 abitanti) e con trasmissione in progresso, anche se il tasso di copertura vaccinale a 2 dosi è superiore al 90% [1]. Una revisione sistematica Cochrane valuta l'efficacia e gli effetti avversi associati con il vaccino MMR nei bambini fino a 15 anni e riporta l'efficacia di almeno una dose di MMR (con ceppo Jeryl Lynn) nella prevenzione della parotite in età pediatrica tra il 69 e l'81% e con il ceppo Urabe tra il 70 ed il 75% [2]. Negli ultimi anni diversi paesi hanno presentato un incremento delle epidemie di parotite. In Francia è stato effettuato uno studio multicentrico caso-controllo in cui sono stati considerati tutti i casi di parotite notificati in alcune regioni [3]. È stato evidenziato come il calo della risposta immunitaria a distanza di anni dalla vaccinazione potrebbe essere alla base dell'insorgenza di focolai epidemici e che quindi un terzo richiamo vaccinale dovrebbe essere preso in considerazione durante i focolai epidemici in soggetti vaccinati da più di 10 anni. Uno studio condotto tra giugno 2009 e giugno 2010 nella Orange County, una comunità chiusa del nord-est degli USA, ha valutato l'utilizzo di una terza dose di vaccino MMR per il controllo di un'epidemia di parotite in una popolazione già precedentemente vaccinata con due dosi [4]. Dei 2265 studenti eleggibili, 2178 (96.2%) avevano precedentemente ricevuto due dosi di vaccino e 1.755 (80.6%) hanno accettato di ricevere una terza dose. L'incidenza globale di parotite per gli studenti tra il 6° e il 12° grado si è ridotta dal 4.93%, prima dell'introduzione del vaccino, allo 0.13% dopo l'introduzione dello stesso ( $p < 0.001$ ). Complessivamente nella comunità

l'incidenza si è ridotta del 75.6% dopo l'intervento. La riduzione si è osservata in tutte le fasce di età, ma è stata particolarmente significativa nella fascia di età tra gli 11 ed i 17 anni (96.0%), fascia di età target per l'intervento vaccinale. È stata studiata un'epidemia di parotite tra studenti in Scozia per verificare l'effetto delle precedenti vaccinazioni sull'infezione ed eventuali variazioni genotipiche. Su 371 casi, il 79% era di età 18-24 anni. Lo stato vaccinale era disponibile per 278 casi, di cui l'84% aveva ricevuto almeno una dose e il 62% due dosi. Il tasso di complicanze è risultato del 5.3% (principalmente orchite) e l'1.2% è stato ricoverato. Il 97% dei virus isolati analizzati con sequenziamento genetico è stato classificato come genotipo G. Sono stati identificati due distinti cluster del genotipo G, uno circolante prima dell'epidemia e l'altro successivo, suggerendo che il virus responsabile dell'epidemia fosse geneticamente differente da quello in circolazione prima. Secondo gli autori, anche se la scarsa efficacia del vaccino può essere attribuita al calo nel tempo dell'immunità, un fattore aggiuntivo potrebbe essere la minor efficacia degli attuali vaccini verso alcuni genotipi [5]. L'opportunità di riconsiderare l'attuale componente parotite del vaccino MMR emerge anche dallo studio delle differenze negli epitopi antigenici dei virus circolanti nelle epidemie americane e olandesi rispetto al ceppo vaccinale Jeryl-Lynn 5. Si confermerebbe pertanto la necessità di disporre di un vaccino polivalente per la parotite [6].

### Che cosa aggiunge questo studio

Questo studio aggiunge informazioni sul decadimento nel tempo dell'immunità da vaccino antiparotite e sulla possibilità di aumentarne l'efficacia con una terza dose in fase epidemica.

### Commento

#### Validità interna

**Disegno dello studio:** la popolazione studiata ed i criteri di arruolamento nello studio sono ben definiti. Non sono riportati dati relativi alla gravità e complicanze dei casi di malattia né un'analisi dei costi. Non è riportato il tipo di vaccino utilizzato e non sono riportati i casi di effetti collaterali o indesiderati e gli eventuali danni causati dal vaccino.

**Esiti:** rilevanti.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato supportato da finanziamenti del CDC. Non vengono dichiarati conflitti di interessi da parte degli autori.

#### Trasferibilità

**Popolazione studiata:** la popolazione osservata, composta da studenti dai 18 ai 25 anni, presentava un tasso di copertura per 2 dosi di MMR molto elevato rispetto alla media italiana, probabilmente per l'obbligo previsto dal 2012 per l'iscrizione all'università. In Italia l'attuale calendario vaccinale obbligatorio prevede la vaccinazione MMR+Varicella a 13-15 mesi con un richiamo a 6 anni; la copertura media nazionale all'età di 5-6 anni è risultata del 84% nel 2013 (coorte 2006) e del 81.98% nel 2016 (coorte 2009) [dal sito web del Ministero della Salute - Vaccinazioni dell'età pediatrica e dell'adolescente - Coperture vaccinali]. Sarà da valutare l'impatto della recente introduzione dell'obbligo vaccinale sui tassi di copertura.

**Tipo di intervento:** l'intervento potrebbe essere replicato nella nostra realtà. Per quanto riguarda i casi di parotite in Italia gli

ultimi dati attualmente disponibili sul sito web EpiCentro si riferiscono al periodo 1996 – 2009: l'andamento mostra una serie di oscillazioni, con un numero massimo di quasi 65 mila casi riportati nel 1996 e dal 2009 un calo continuo del numero dei casi di parotite registrati in assenza di focolai epidemici.

1. Parker Fiebelkorn A, Barskey A, Hickman C, et al. In: Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2012
2. Demicheli V, Rivetti A, Debalini MG, Di Pietrantonj C. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. Cochrane Database Syst Rev. 2012;(2):CD004407
3. Vygen S, Fischer A, Meurice L, et al. Waning immunity against mumps in vaccinated young adults, France 2013. Euro Surveill. 2016;21(10):30156
4. Ogbuanu IU, Kuty PK, Hudson JM, et al. Impact of a third dose of measles-mumps-rubella vaccine on a mumps outbreak. Pediatrics. 2012;130(6):e1567-74
5. Willocks LJ, Guendiain D, Austin HI, et al. An outbreak of mumps with genetic strain variation in a highly vaccinated student population in Scotland. Epidemiol Infect. 2017;145(15):3219-3225
6. May M, Rieder CA, Rowe RJ. Emergent lineages of mumps virus suggest the need for a polyvalent vaccine. Int J Infect Dis. 2018;66:1-4

#### Scheda redatta dal gruppo di lettura di Milano:

*Riccardo Cazzaniga, Gian Piero Del Bono, Lucia Di Maio, Marta Gozzi, Alessandra Lazzarotti, Giuseppe Lietti, Laura Martelli, Maria Luisa Melzi, Maria Antonietta Pelagatti, Ambrogina Pirola, Ferdinando Ragazzon, Patrizia Rogari, Claudio Ronconi, Alessandra Sala, Elisabetta Sala, Francesca Sala, Federica Zanetto.*