

NUOVI VACCINI:
CARATTERISTICHE TECNICHE E
FATTORI DETERMINANTI LA
VACCINAZIONE

Dr. Rosanna Giordani

Dipartimento Cure Primarie

AUSL Bologna Sud

Da: Brian Ward: "Vaccine events in the new millennium: is there reason for concern?"
Bull. Wld. Health Org., 78: 205-215, 2000

Probabilmente i vaccini
sono il più efficace
degli interventi in campo
medico mai inventati
dall'uomo

Determinanti di vaccinazione

Individuali

⇒ innocuità del
vaccino

⇒ efficacia del
vaccino

Popolazione

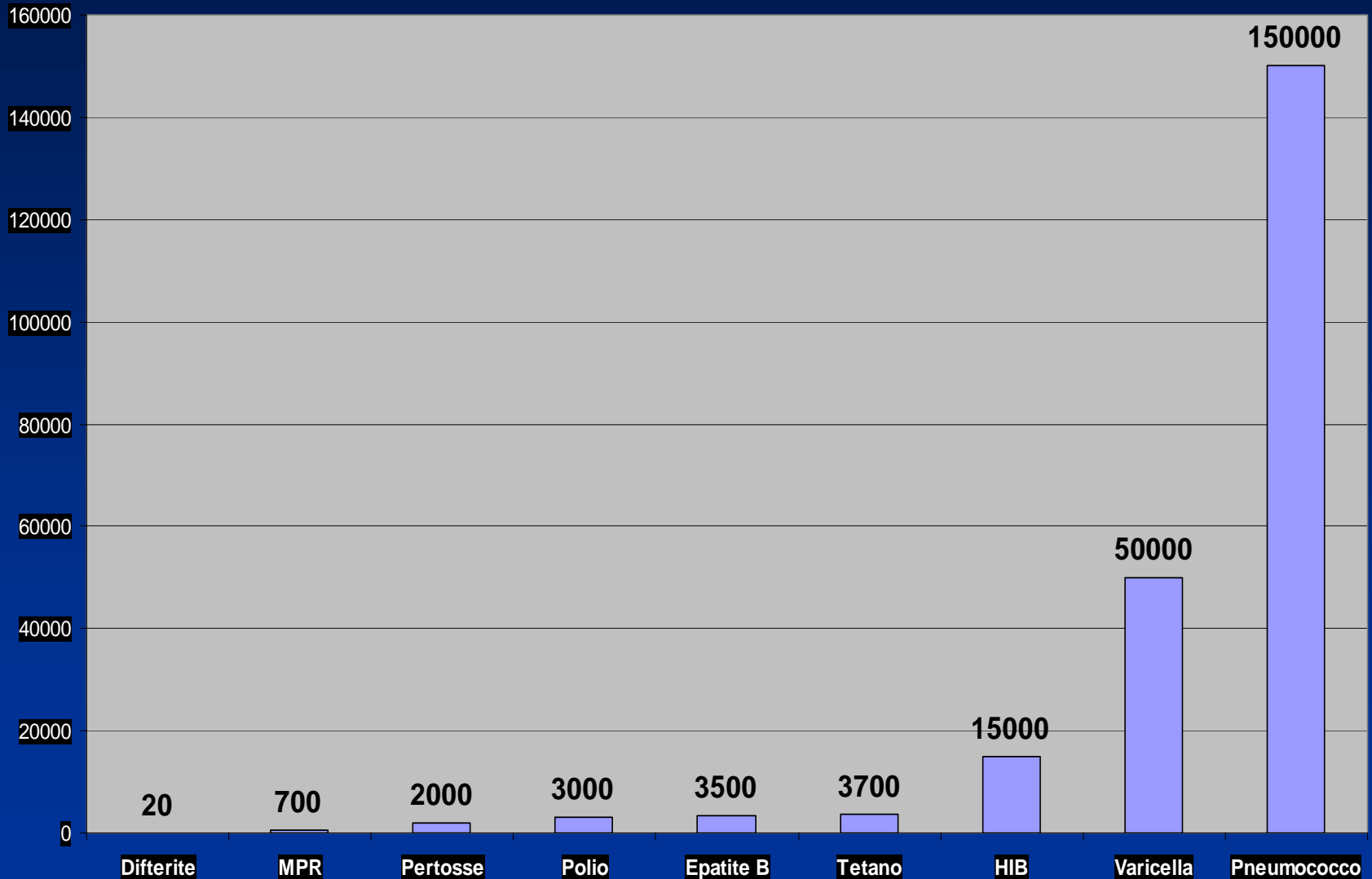
⇒ innocuità del vaccino

⇒ efficacia del vaccino

⇒ incidenza della
malattia

⇒ impatto sulla
trasmissione
dell'infezione

NNT. Numero di persone da vaccinare per evitare un decesso, per alcune vaccinazioni



Fattori che condizionano la risposta immune ad un vaccino

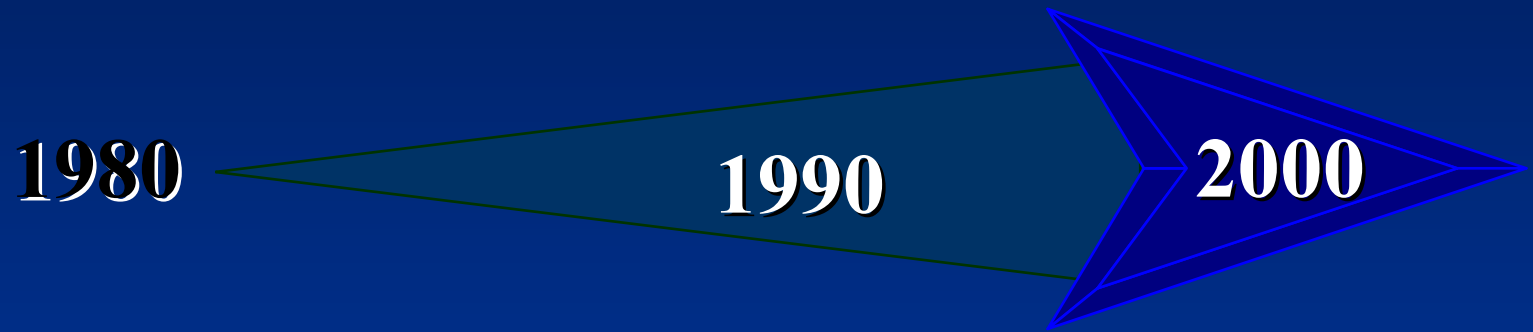
Fattori dipendenti dall'ospite

1. età
2. sesso
3. HLA
4. Molecole di trasporto
(TAP)
5. Immunodeficit primitivi
e secondari
6. Alimentazione

Fattori dipendenti dal vaccino

1. Tipo di vaccino
2. dose
3. associazioni
4. Via di
somministrazione
5. Adjuvanti
6. Altri

Il mondo è cambiato...



... anche le disponibilità dei vaccini...

... e la produzione si sta rivelando una
sfida:

- **Numero di valenze più elevato (HB, HA, acP...)**
- **Nuove tecnologie (orale, nasale, tecnologia congiunta)**
- **Vaccini combinati**
- **Aumento della domanda**

ALCUNE DATE STORICHE IN VACCINOLOGIA

- ⚡ 1796: primo vaccino vero e proprio (Jenner – vaiolo in uomo)
- ⚡ 1925: prima dimostrazione dell'effetto adiuvante di sostanze diverse da quelle antigeniche (Ramon – agar , lecitina, saponina con tossoide tetanico e difterico in cavallo)
- ⚡ 1926: prima dimostrazione dell'effetto adiuvante dell'allume (Glenny – con tossoide difterico)
- ⚡ 1937: preparazione dell'adiuvante completo di Freund (Freund - olio di paraffina con micobatteri)
- ⚡ 1990: prime ricerche sui recettori dell'immunità innata (Janeway)
- ⚡- 2000-2002: comprensione approfondita dei meccanismi d'azione degli adiuvanti vaccinali (aa. vari)

Evoluzione delle vaccinazioni negli anni più recenti

Vaccini inseriti in strategie di massa

∟ Anni '60: DT+polio orale

∟ anni '70: DT+Polio orale+antirubeolica a 12 aa.

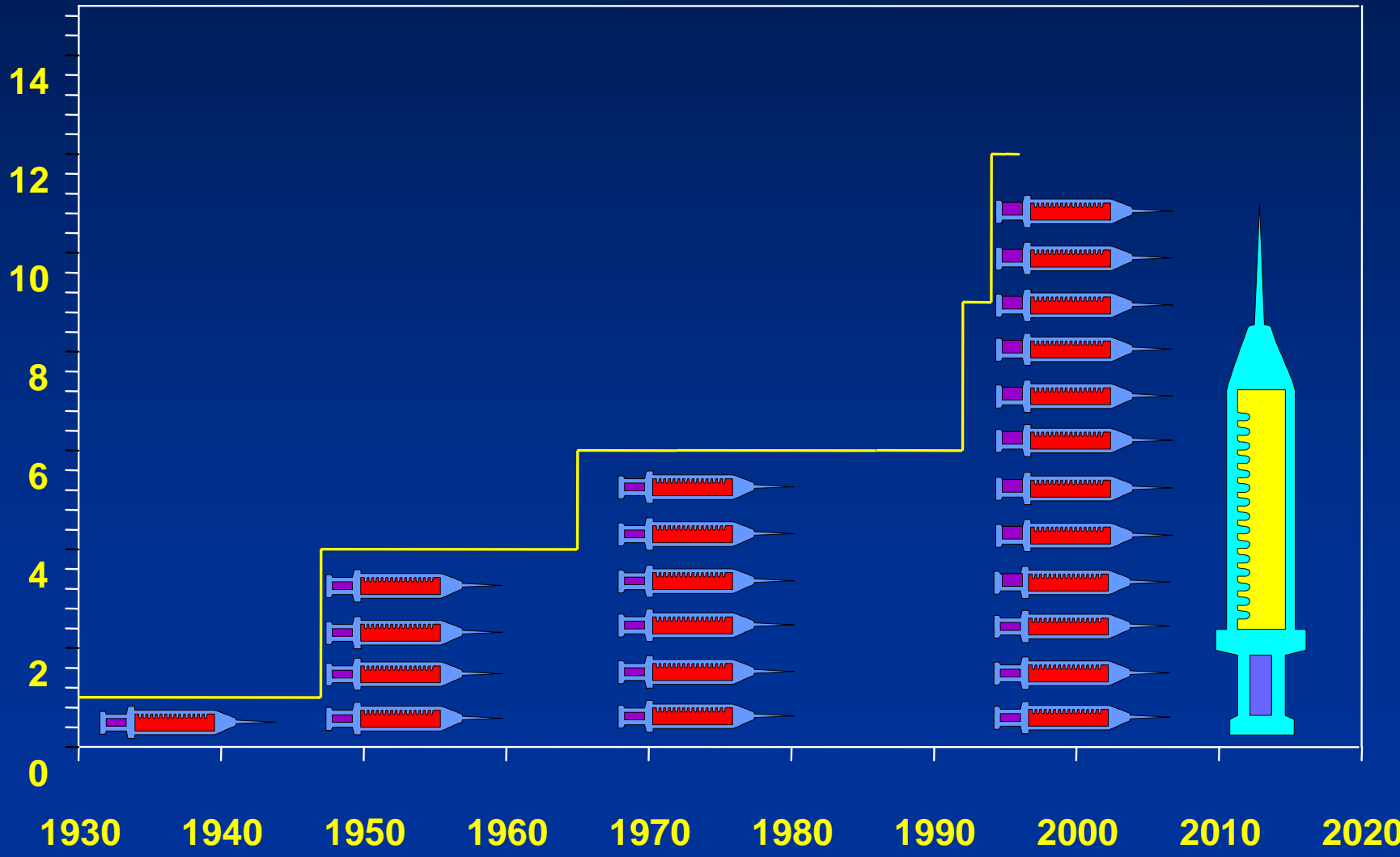
∟ Anni '80: DT+Polio orale+antimorbillo+antirubeolica a 12 aa.

∟ Anni 90: DTP/Pa+Polio orale+antiepatiteB+MPR

∟ Anno 1999: DTPa+Polio Salk/sabin+antiepatite B+antiHIB+MPR

∟ futuro: DTPa+Polio Salk+antiepatite B+anti HIB(c)pneumo(c)meningo(c)+MPRV?????

Iniezioni di vaccino nei primi due anni di vita 1930-2000



....Vaccini combinati: i vantaggi

- ⚡ **Maggiore accettazione da parte di bambini, genitori e medici**
- ⚡ **Procurano meno dolore e meno stress**
- ⚡ **Sono di più semplice somministrazione e riducono i costi logistici**
- ⚡ **Aumentano la 'compliance' e l'accettazione di nuove immunizzazioni**
- ⚡ **Più malattie infettive possono essere controllate o eliminate, con miglioramento della salute pubblica**

....Vaccini combinati: i limiti

- ⚡ **Difficoltà di valutazione diretta di efficacia per la riduzione/scomparsa delle malattie prevenute**
- ⚡ **Difficoltà in caso di effetti collaterali gravi di identificare la componente responsabile**
- ⚡ **Valutazione di immunogenicità che prevede il confronto solo con la combinazione precedente**

Correlati di protezione dei vaccini

Anatossina tetanica	>0.1 IU/ml
Anatossina difterica	>0.01 IU/ml
Pertosse intero	Titolo agglutinine >1.32
Pertosse acellulare	Sconosciuto
Polio	>1:8
Morbillo	>1:8
Parotite	>1:8
Rosolia	>1:8

Correlati di protezione dei vaccini

Epatite B	>10 mIU/ml
Epatite A	>30 mIU/ml
Varicella	Titolo FAMA 1:10
Hib non coniugato	>1 µg/ml
Hib coniugato	Sconosciuto
Pneumo non coniugato	>1.5 µg/ml
Meningo non coniugato	>2.0 µg/ml
Pneumo o meningo coniugati	Sconosciuto

EFFICACY

“Does it work ?”

EFFECTIVENESS

“How well does it work in the real world ?”

EFFICIENCY

“How do the costs relate to the effectiveness?”

Vaccini esavalenti DTPa/E/Hib/IPV

Infanrix Exa

- D >30 UI
- T >40 UI
- Pa
 - PT 25mcg
 - FHA 25 mcg
 - pertactina 8mcg
- Polio
 - 1 40u
 - 2 8u
 - 3 32u
- E HBsAg r 10mcg
- Hib PRP-T 10mcg
- fosfato di Al 1.45 mg
- Al ossido idrato 0.95 mg
- neomicina polimixina b tracce non dosabili
- fenossietanolo 2.5 mg
- tiomersale non presente

Hexavac

- D >20 UI
- T >40 UI
- Pa
 - PT 25mcg
 - FHA 25 mcg
- Polio
 - 1 40u
 - 2 8u
 - 3 32u
- E HBsAg r 5 mcg
- Hib PRP-T 12 mcg
- Al ossido idrato 0.30 mg
- neomicina streptomicina polimixina b tracce non dosabili
- tiomersale non presente

Conclusioni dell'analisi comparativa di 9 trials clinici di vaccini anti-pertosse acellulari

(Edwards, Decker, Mortimer. In 'Vaccines', Plotkin & Orenstein eds., Saunders, Philadelphia, 1999, pag. 334)

“Quando consideriamo i risultati degli studi di efficacia e la credibilità che il disegno dello studio conferisce ai dati dei singoli trials, possiamo concludere che i vaccini a tre e cinque componenti valutati negli studi di Stoccolma 1992, Stoccolma 1993 e in Italia sono probabilmente i più efficaci. I vaccini valutati a Monaco e in Senegal [2 componenti] si possono collocare in una fascia intermedia, mentre i rimanenti vaccini sono meno efficaci. Comunque, viste le limitazioni legate ai disegni degli studi, non possiamo escludere la possibilità che i vaccini nelle fasce intermedia e bassa siano equivalenti (o anche che quelli nelle fasce intermedia e alta siano equivalenti)....”

Analisi delle differenze tra

INFANRIX HEXA ed HEXAVAC (1)

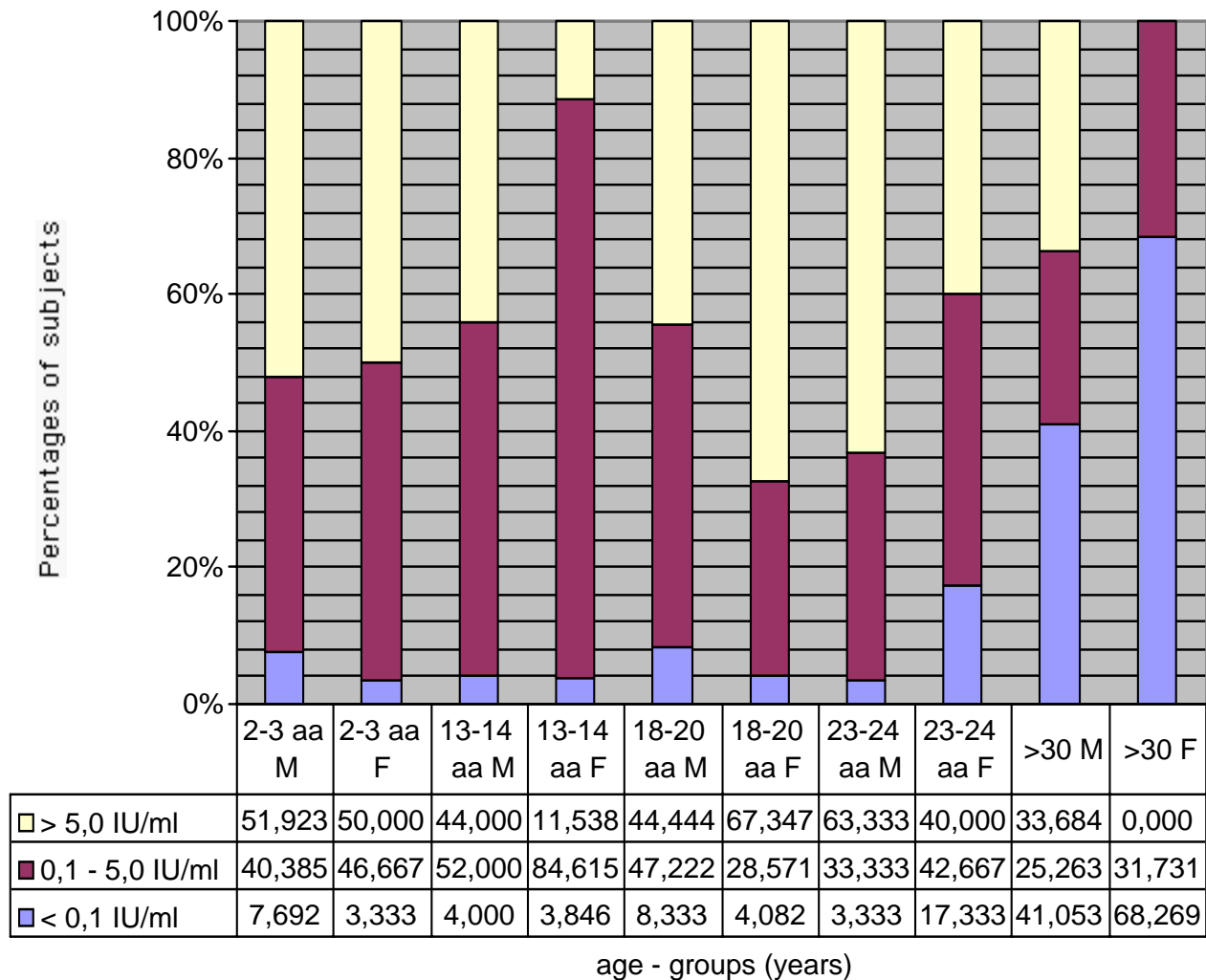
- Solo Infanrix Hexa è utilizzabile per il completamento del ciclo vaccinale in nati da madre HBsAg positiva
- Anche se il contenuto dichiarato di anatossina difterica di Hexavac è ≥ 20 UI, i lotti che superano il controllo di stato devono contenere ≥ 30 UI per soddisfare la Farmacopea Ufficiale Italiana
- La concomitante presenza nella stessa siringa di PRP e idrossido di alluminio è alla base dell'aumento del 20% della dose in Hexavac rispetto a Infanrix Hexa

Conclusioni

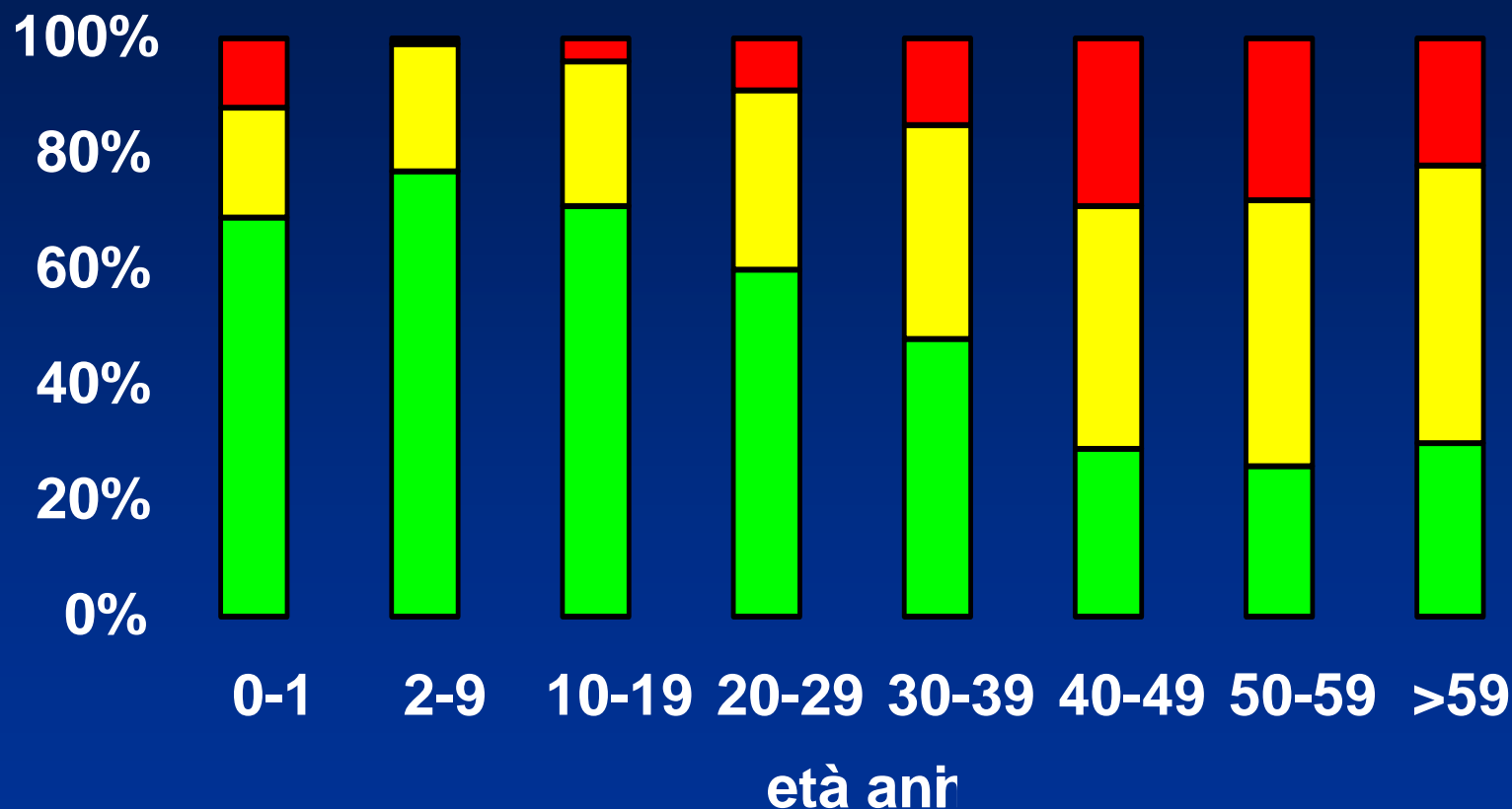
- Il vaccino esavalente consente di minimizzare il numero di iniezioni necessarie a proteggere i bambini contro importanti malattie infettive. Con le recenti modifiche del calendario vaccinale, tale vaccino consente l'uso di 3 sole iniezioni nel primo anno di vita
- Pur presentando alcune differenze tra di loro per numero e dosi di antigeni, i preparati disponibili hanno dimostrato negli studi finora eseguiti buona sicurezza ed immunogenicità e interscambiabilità.
- La perdita di potere antigenico della componente Hib e HB non appare clinicamente rilevante
- In prospettiva futura, tale vaccino potrà essere affiancato da altri vaccini, MPR-Var e vaccino coniugato contro le meningiti

Difterite Tetano Pertosse: lo stato dell'arte

Sieroepidemiologia per Tetano in Italia

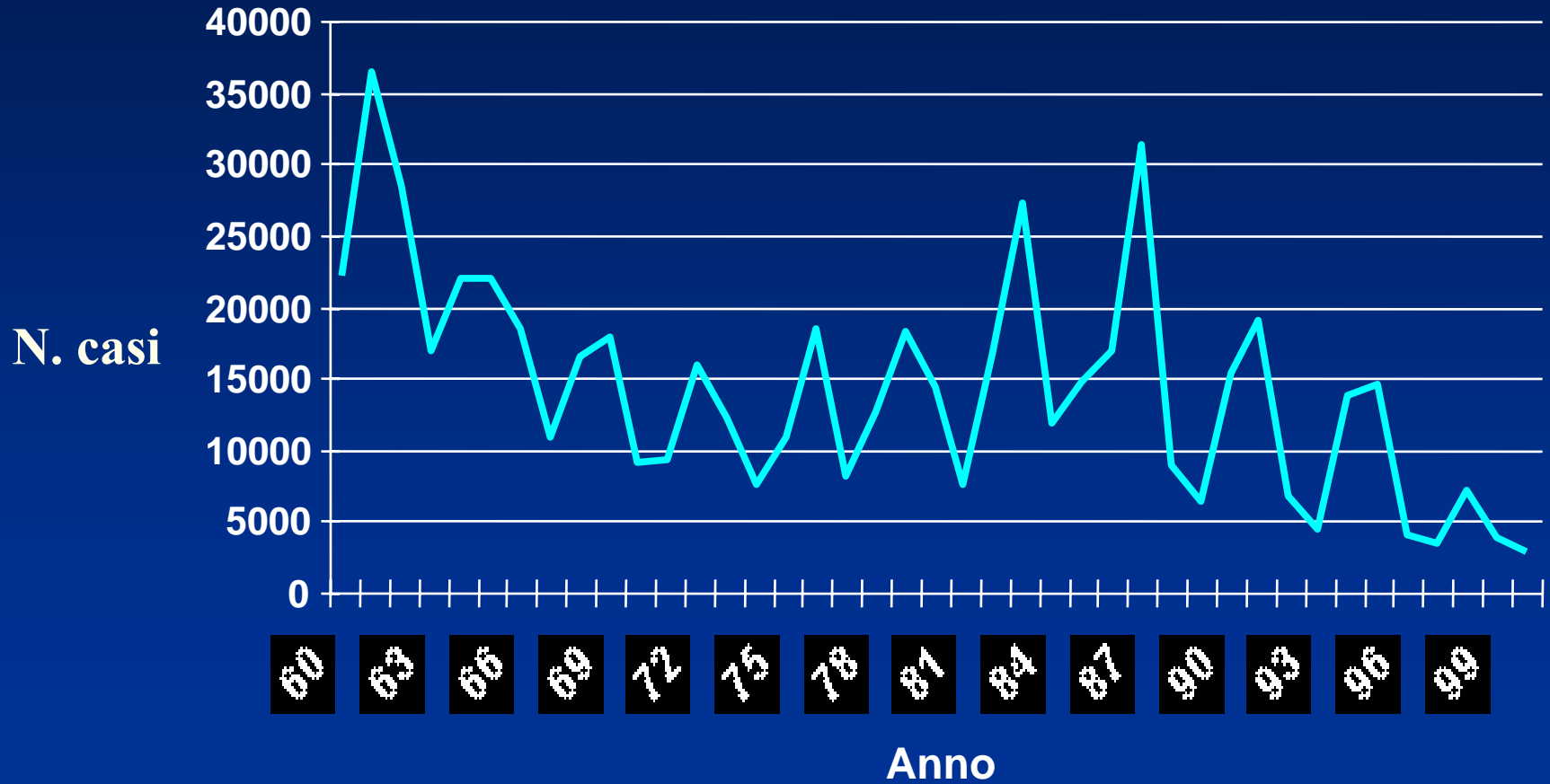


Sieroprevalenza per Difterite in Italia, 1996/97



■ >=0,1 U ■ >=0,01-0,00 ■ <0,01

Pertosse in Italia: 1960-2000



Pertosse:...quello che si sa

- **La copertura immunitaria tende a ridursi dopo 3-5 anni e scompare circa 10-12 anni dopo la vaccinazione**
- **La riduzione della copertura immunitaria comporta una quota crescente di adolescenti ed adulti suscettibili alla pertosse ed una conseguente aumentata incidenza nei soggetti di queste fasce di età**
- **Diverso pattern epidemiologico nei Paesi con elevato o basso tasso di copertura vaccinale in età pediatrica**

...e quello che non si sa

- ↗ **Quanto dura la copertura immunitaria dopo booster in età giovanile-adulta**

Pertosse: effetti della copertura vaccinale pediatrica sull'epidemiologia

Nessuna vaccinazione/ Bassa copertura vaccinale pediatrica



Alta incidenza nei primi anni di vita



Booster naturali frequenti



Immunità negli adolescenti/adulti



Malattia predominante nei bambini piccoli

Alta copertura vaccinale pediatrica



Bassa incidenza



Booster naturali meno frequenti



Perdita dell'immunità in Adolescenti/adulti



Malattia più frequente nei lattanti (<6 mesi) e negli adolescenti/adulti

Pertosse: clinica

- **Bambini**
 - incubazione: rinorrea, febbricola, tosse lieve
 - Stadio parossistico: tosse parossistica, sibilo inspiratorio, cianosi, vomito, apnea
 - convalescenza: tosse non parossistica
- **Adolescenti ed adulti:** tosse persistente, malattia lieve
 - La malattia spesso non viene diagnosticata a causa dei sintomi lievi e/o aspecifici
 - Studi sieroepidemiologici e valutazione delle forme con tosse persistente suggeriscono una elevata incidenza

Nuovo vaccino contro tetano, difterite e pertosse acellulare a basso dosaggio antigenico (BOOSTRIX)

- ↓ 2 U.I. tossoide difterico
- ↓ 20U.I. tossoide tetanico
- ↓ 8 mcg □PT
- ↓ 8 mcg FHA
- ↓ 2.5 mcg pertactina

↓ Eccipienti


- sali di alluminio (adiuvanti)
- 2-fenossietanolo (conservante)
- cloridrato di sodio (per mantenere l'osmolarità)
- H₂O per iniezioni


↓ Formulazione e stoccaggio

- sospensione bianca
- in provetta monodose o siringa pre-riempita
- conservare a +2°C to +8°C
- non congelare
- emivita 2 aa.

Efficacia protettiva del nuovo vaccino dtap

 **La sicurezza è paragonabile ai vaccini Td
correntemente in uso**

 **L'immunogenicità delle componenti d e t
comparabile a quella dei vaccini Td correntemente in
uso**

 **I titoli anti-pertosse ottenuti con il nuovo vaccino
dTap sono risultati superiori a quelli ottenuti dopo il
ciclo primario con DTaP**

..... TUTTAVIA

Nuovo vaccino dtap

..... Tuttavia

 **DOBBIAMO AVERE UNA STRATEGIA DEFINITA**

→ IN BASE ALL'OBIETTIVO

✓ contenimento o eliminazione?

→ IN BASE ALLE RISORSE

✓ di tempo denaro e personale

→ IN BASE ALLE PRIORITA'

→ IN BASE ALLE CONOSCENZE EPIDEMIOLOGICHE

Altri vaccini utilizzabili negli adolescenti/adulti

Vaccino	Produttore	Registrato
Td-IPV	AP	Francia (ogni 10aa) In Italia solo per militari
dTap(5)-IPV	AP	Germania
dTap(5)	AP	Canada (>12aa)

Varicella

Varicella

→ Incidenza: in Italia 500.000 casi/anno

→ **Immuni:**

» 12 m. 10%

» 2-4 a. 26%

» 5-9 a. 62%

» 10-14 a. 82%

Complicanze

☐ **Sovrainfezione batterica delle lesioni cutanee**

☐ **Manifestazioni a carico del SNC:**

✉ **sindrome di Reye**

✉ **atassia cerebellare (1/4.000 casi)**

✉ **encefalite (1.7/100.000)**

☐ **Polmonite (rara nei bambini)**

✉ **1 ricovero/400 casi negli adulti**

1519 ricoveri nel 1999

Varicella

Più grave e ad alto rischio di complicanze:

- ☐ Neonato (se malattia mamma 5 gg prima o 2 gg dopo il parto 30% letalità)
- ☐ Immunocompromesso
- ☐ Adolescente
- ☐ Adulti sani (27% dei ricoveri del 1999 sono oltre 24 anni)

Il vaccino

- ▣ Virus vivo attenuato dal ceppo Oka in cellule umane diploidi
- ▣ Sviluppato dal 1974
- ▣ Elevatissimi livelli di sieroconversione
- ▣ Pochi effetti collaterali
- ▣ Efficacia preventiva del 93%
- ▣ Estensivamente utilizzato in Giappone, Corea, USA
- ▣ Efficacia sul campo in USA: 71%-86%

Vaccino Antivaricella (VARILIX, VARIVAX)

- Dosaggio
 - < 13 anni: 1 dose unica
 - > 13 anni: 2 dosi (intervallo 4-8 settimane)

Si può somministrare simultaneamente con MPR,
DTP, Hib, OPV, IPV, Hep B

Antivaricella

- Efficacia nel prevenire la malattia : 70-90%
- Efficacia nel prevenire le forme medio-gravi > 97-100%
- Se somministrato nei bambini entro 3 gg dal contatto previene nel 95% la malattia

Antivaricella

→ INDICAZIONI

- ❖ **Circ. 1992 Min. San.:** solo a persone con situazioni di rischio in caso di malattia ; operatori sanitari in reparti ad alto rischio

Antivaricella

2002 : quale strategia?

➤ **VACCINAZIONE UNIVERSALE:**

➤ *12-15 mesi (+MPR) + Adolescenti suscettibili*

CRITICITA': *deve essere raggiunta subito una copertura >70% per non spostare l'età di prima infezione in avanti con conseguenti maggiori rischi di complicazioni.*

Antivaricella

2002 : quale strategia?

➤ **VACCINAZIONE GRUPPI TARGET:**

➤ *Personale sanitario*

➤ *Donne suscettibili in età fertile*

➤ *Militari*

➤ *Operatori scolastici*

➤ *Adolescenti suscettibili?*

➤ *Contatti?*

Conclusioni

- ↙ **La varicella è un'infezione molto contagiosa**
- ↙ **A livello individuale, il vaccino è efficace e sicuro**
- ↙ **Perché sia efficace a livello di popolazione bisogna avere coperture vaccinali elevate**
- ↙ **Se le coperture sono basse si rischiano effetti paradossi**

Ipotesi di aggiornamento del calendario delle vaccinazioni per l'infanzia - (In discussione alla Commissione Nazionale Vaccinazioni)

Vaccino	Nascita	3° mese	5° mese	11° mese	12° mese	15°-18° mese	3° anno	5-6 anni	12 anni	15 anni
Difterite-Tetano-Pertosse		DTaP	DTaP	DTaP				DTaP(IPV)	dTpa	
Epatite B	HB *	HB	HB	HB					HB **	
Polio virus		IPV	IPV	IPV			IPV			
Haemophilus Influenzae b		Hib	Hib	Hib						
Morbillo, Parotite, Rosolia						MRP 1		MRP 2 MRP	MRP	
Varicella										Varicella ***

*** nei soggetti suscettibili (anamnesi negativa per la malattia)

Incertezze

- Quanto dura la protezione vaccinale, con ridotta circolazione virale?
- Come si modifica la distribuzione dello zoster, in assenza di booster naturali?
- Quanto costano i casi adulti, che aumenteranno in futuro?
- Qual è lo scenario di copertura più verosimile?

Vaccinazione antimeningococcica

Antimeningococco

→ Vaccini disponibili

→ Polisaccaridico tetravalente: ceppi
A,C,Y,W135

→ Coniugato (CRM 197) monovalente, ceppo C

Antimeningococcica

Tetravalente, polisaccaridico

Ceppi A C Y W135

Menomune AP , Mencevax GSK

- Efficace > 2 anni
- Non determina memoria immunologica
- Protettivo dopo 10-14 giorni
- Durante epidemia protegge il vaccinato, ma non ferma epidemia
- 1 sola dose protettiva per almeno 3 anni

Antimeningococcica

Monovalente ceppo C coniugato

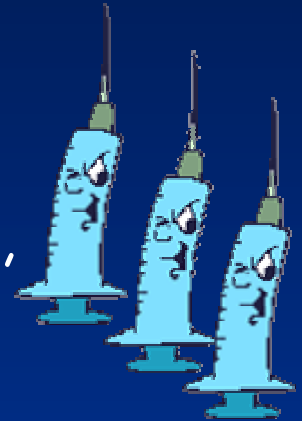
- **Immunogenicità: più elevata**
- **Efficacia: 88% bambini**
96% adolescenti
- **Stimola memoria immunitaria**
- **Diminuisce portatori asintomatici**

Antimeningococcica

- Coniugati disponibili in Italia:
Menjugate (Chiron)
Meningitec (Lederle)
- Sicurezza:
 - Maggior parte delle reazioni comuni e non gravi
 - Anafilassi 1/500.000 dosi
 - Rare porpora, eritema multiforme, artrite e artropatia

Quale schema vaccinale?

bambini < 12 mesi: 3 dosi da 0,5 ml ciascuna,
con un intervallo di almeno 1 mese



bambini > 12 mesi e adulti: 1 dose da 0,5 ml



...un altro vaccino pediatrico ?!

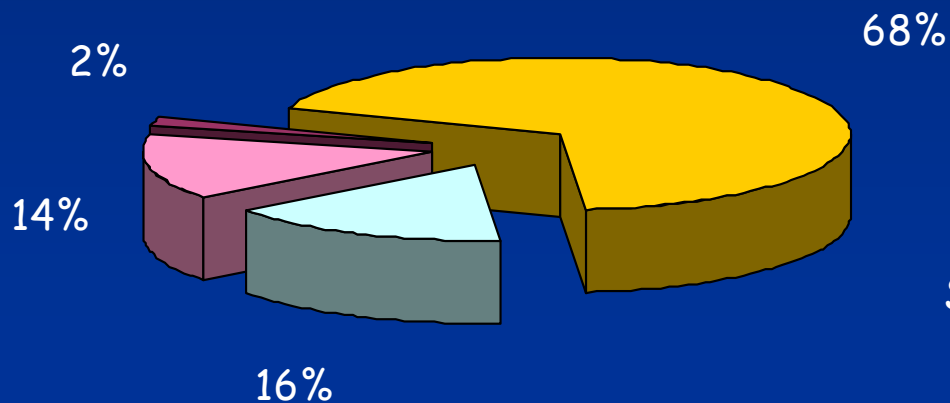
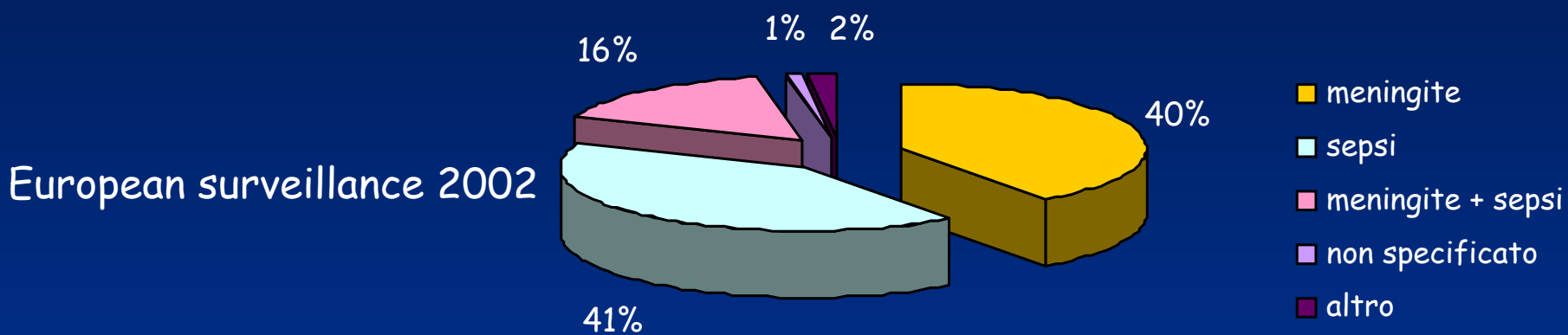


Priorità

Costi

Benefici

Quadro clinico delle malattie invasive da meningococco



Segnalazioni per quadro clinico riportato di malattie da N. meningitidis in **Italia** 1994-2001

Quale è il tasso di letalità della malattia meningococcica?

- Mortalità della malattia invasiva: 7-19%

Plotkin 1999

- C 14%, B 6%

CCDR, 15 October 2001, vol 27

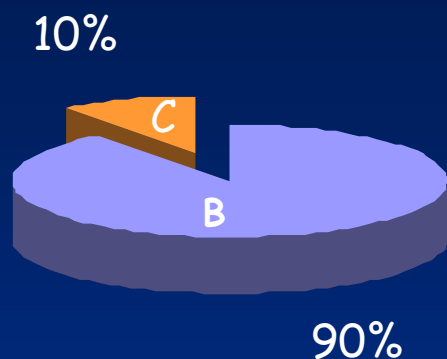
- Mortalità della sepsi meningococcica: 18- 53%

Plotkin 1999

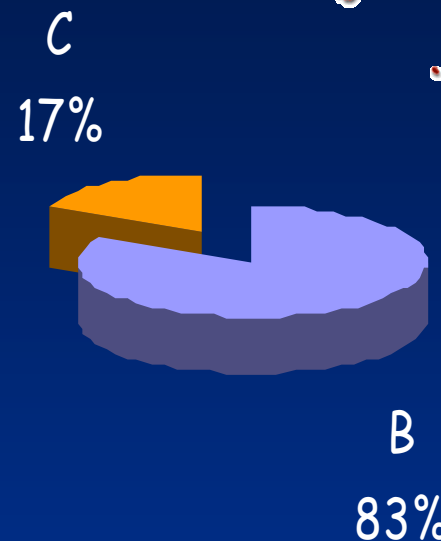
Percentuale per ciascun sierotipo nella classe 0-4 anni



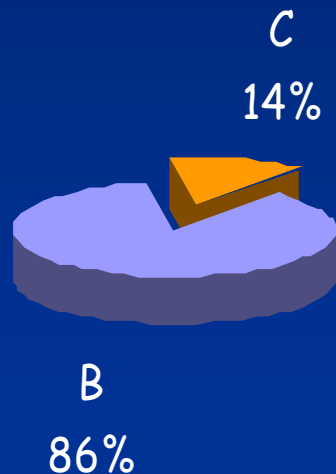
1999



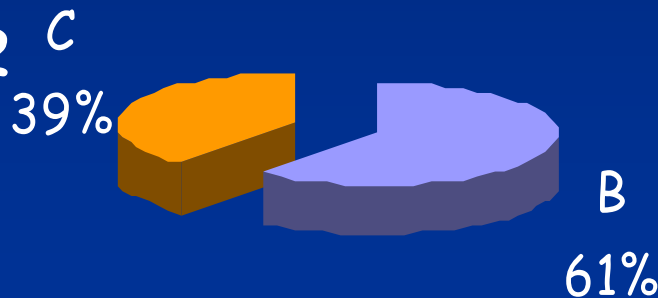
2000



2001

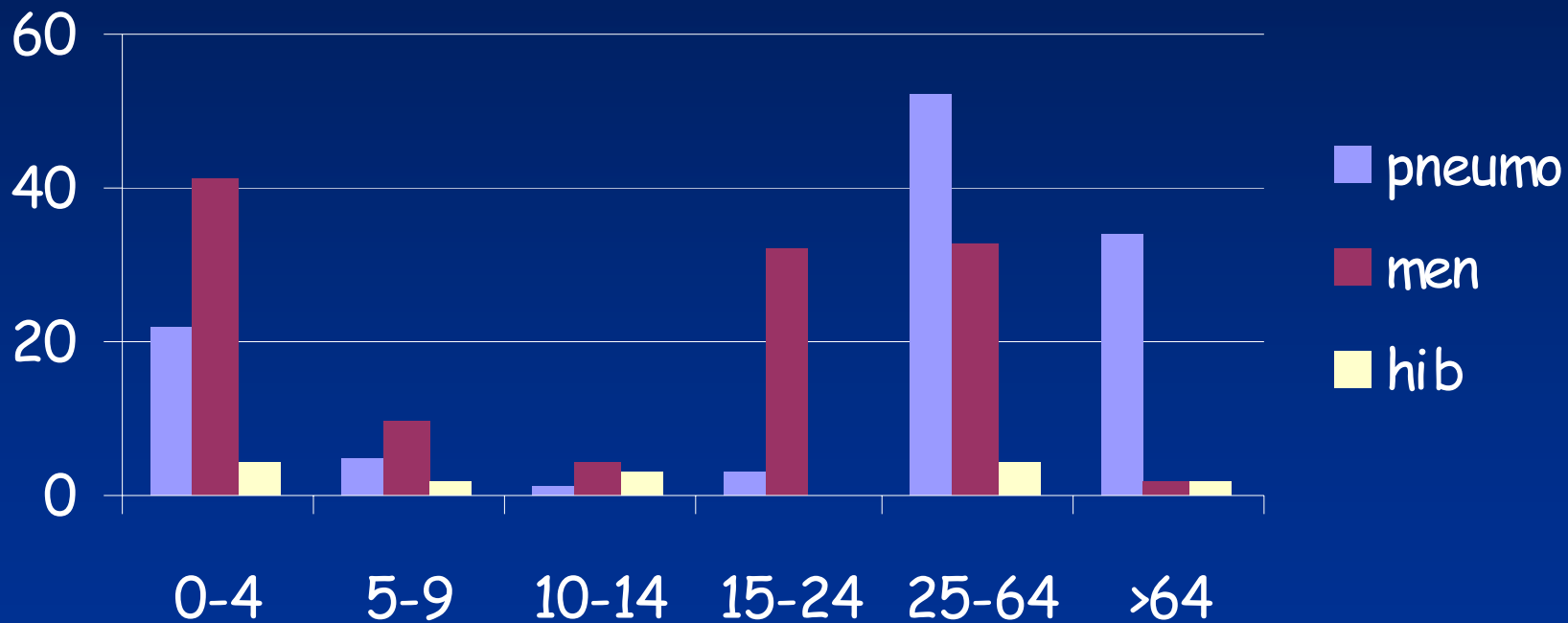


2002



Vaccinare i lattanti, i bambini, o gli adolescenti ???

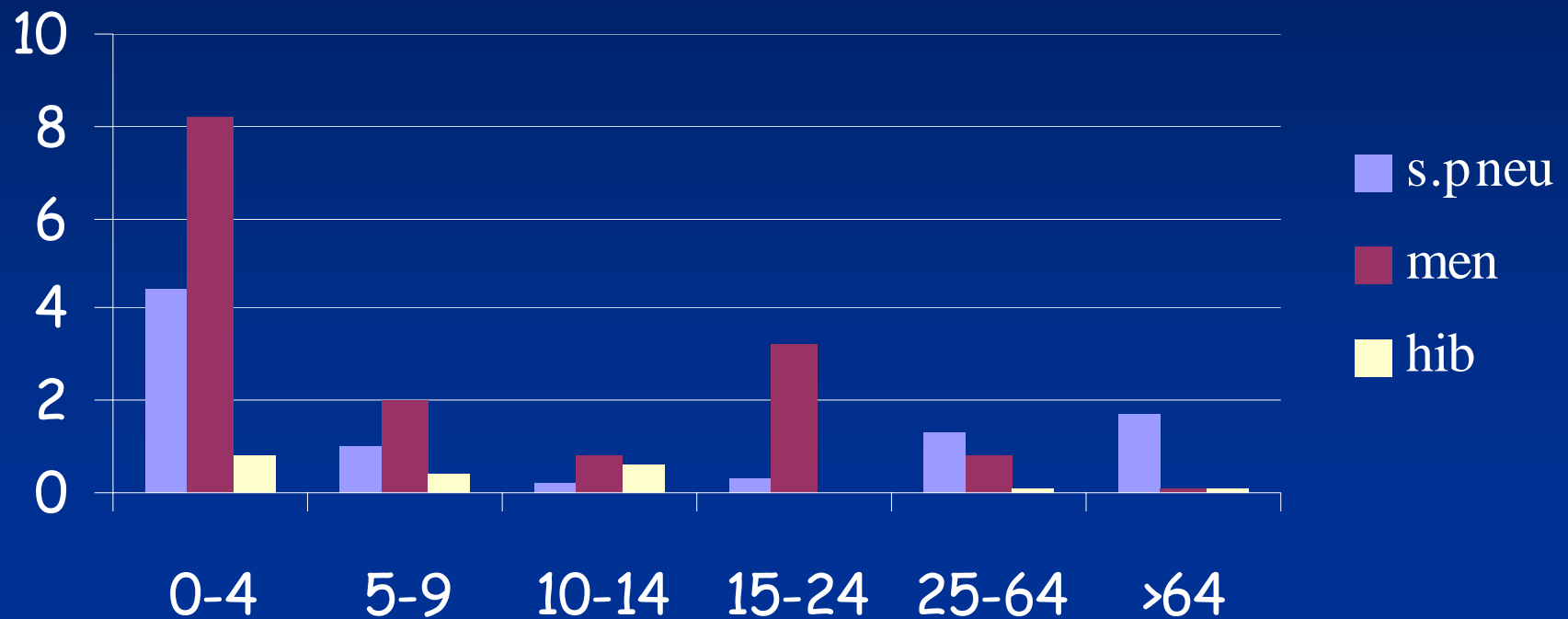
Dati SIMI 2002



Vaccinare i lattanti, i bambini, o gli adolescenti ???

Dati SIMI 2002

Casi per ciascuna coorte



...un altro vaccino pediatrico?...

fattori da considerare per una strategia
di massa

- Gravità della malattia
- Terapia poco efficace
 - Efficacia della vaccinazione



- Costo del vaccino
- Priorità di Sanità
Pubblica
- Effetti avversi

...un altro vaccino pediatrico?...

in attesa delle considerazioni precedenti
chi vaccinare?

- soggetti con asplenia anatomica o funzionale
- soggetti con deficit dei fattori del complemento
- soggetti esposti (conviventi o contatti) in associazione alla chemioterapia
- reclute al momento dell'arruolamento
- viaggiatori internazionali
- tutti i soggetti che vivono in zone iperendemiche (>10 casi/100000 in 3 mesi)

Da considerare caso per caso se usare solo coniugato o polisaccaridico o entrambi

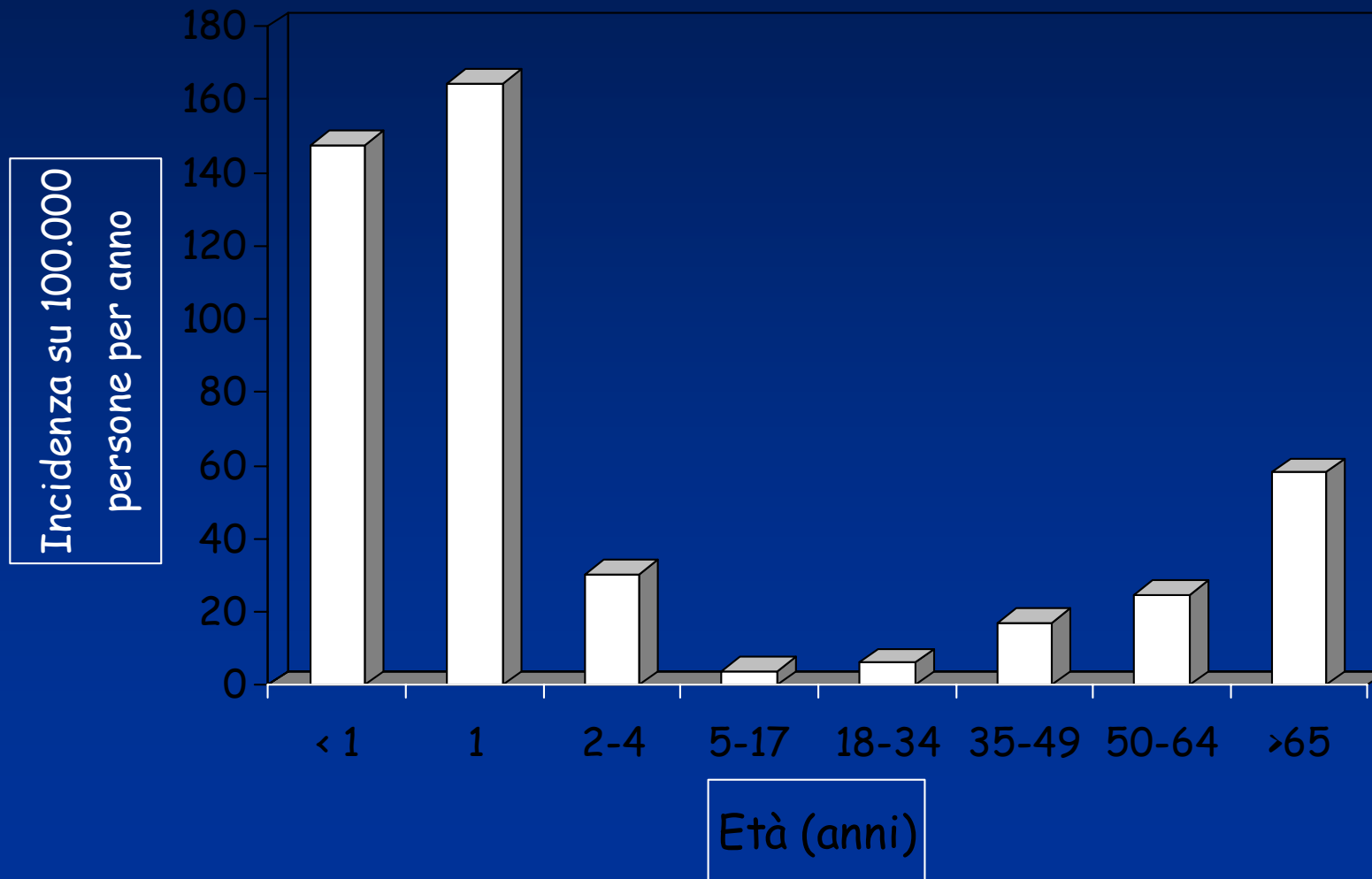
Vaccinazione antipneumococcica

STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE

- Una grossa causa di mortalità e morbidità nel mondo:
 - più di 1 milione di decessi all'anno dovuti a polmonite
- L'incidenza delle infezioni varia nel mondo
- I gruppi di età a maggior rischio per la malattia sono:
 - lattanti e bambini < 2 anni di età
 - adulti > 65 anni di età

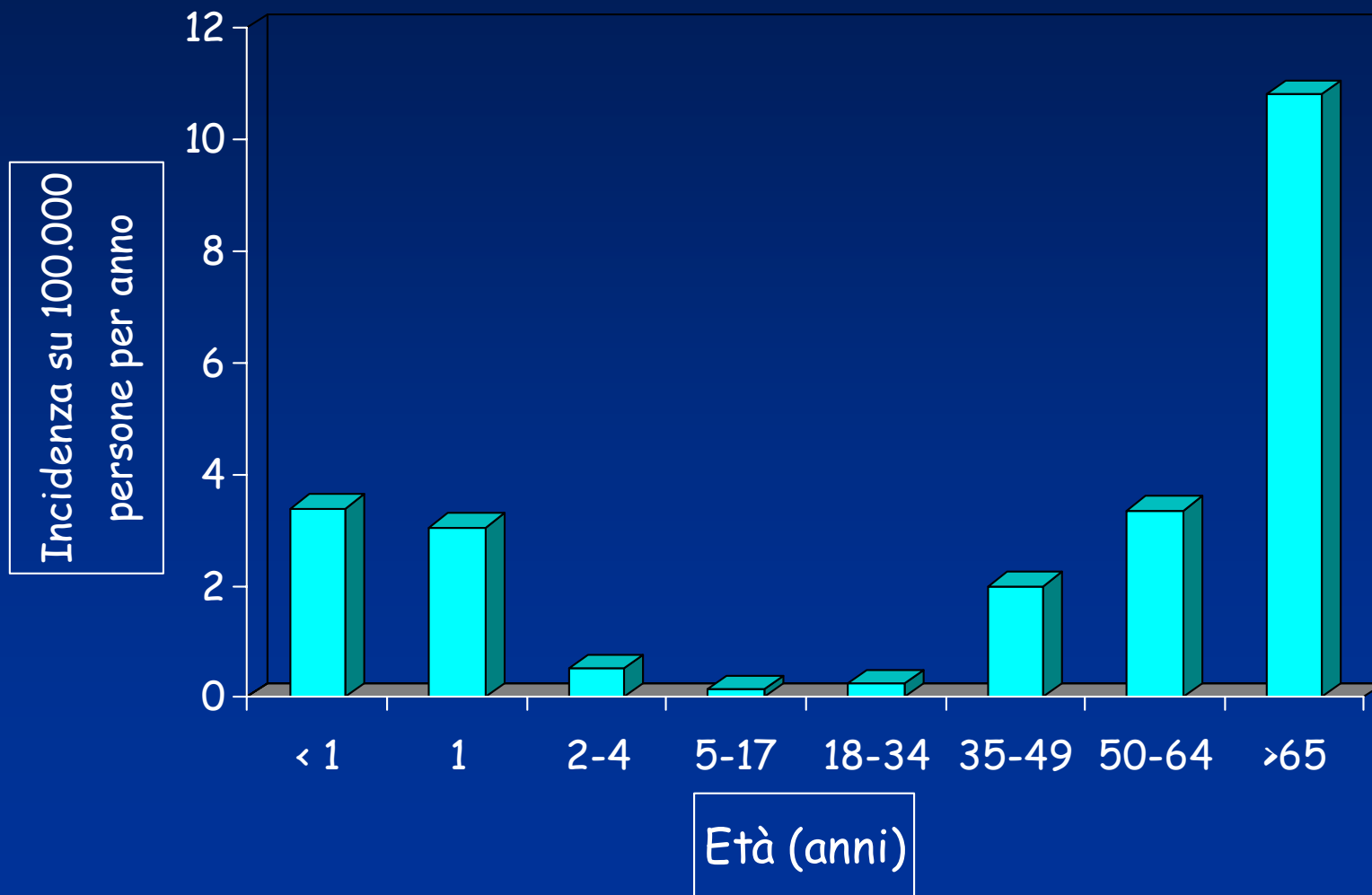
MALATTIA PNEUMOCOCCICA INVASIVA: CASI

Active Bacterial Core Surveillance - CDC, Giugno 2001



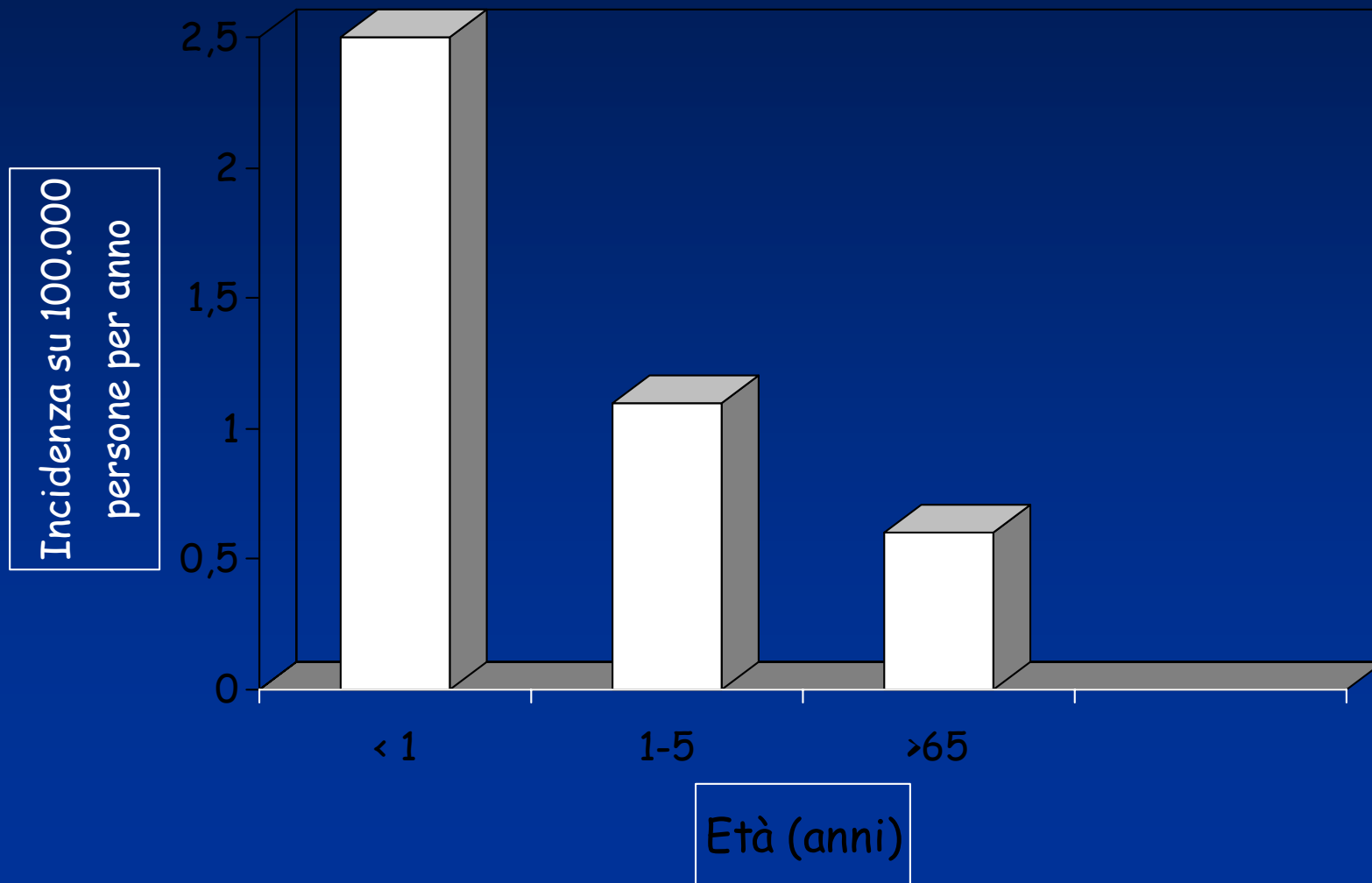
MALATTIA PNEUMOCOCCICA INVASIVA: DECESSI

Active Bacterial Core Surveillance - CDC, Giugno 2001



MALATTIA PNEUMOCOCCICA INVASIVA: CASI DI MENINGITE

ISS 1994-1998 ITALIA



STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE (PNEUMOCOCCO)

- **POLISACCARIDI CAPSULARI**

- ☞ formano gel idrofilico sulla superficie dell'organismo

- ☞ sono responsabili di virulenza ed invasività

- ☞ si distinguono immunologicamente in:

48 sierogruppi (es, 19) ≥ 90 sierotipi (es, 19A, 19C, 19F)

Sierogruppi prevalenti in Italia: 23, 14, 6, 4, 3, 9
il vaccino coniugato ne copre il 60-70% rispetto al 83-85% USA

Vaccini antipneumococco

Pneumo 23 Streptopur

- Poliosidi purificati
0.025 mcg di ognuno
dei sierotipi:
1, 2, 3, 4, **6B**, 7F, 8,
9N, **9V**, 10A, 11A,
12F, **14**, 15B, 17F,
18C, 19A, **19F**, 20,
22F, **23F**, 33F,
- fenolo 1.25 mg
- **IMMUNOGENO
DOPO I 2 ANNI**

Prevenar

- Polisaccaridi coniugati
a CRM₁₉₇ tipo:

4	2mcg
6B	4mcg
9V	2mcg
14	2mcg
18C	2 mcg
19F	2 mcg
23F	2mcg
- fosfato di Al 0.50 mg
- **IMMUNOGENO
DAL 3° MESE**

VACCINAZIONE ANTI-PNEUMOCOCCICA

Vaccino Coniugato 7V

- più costoso
- più immunogeno (opsonizzazione, memoria immunologica)
- maggior durata anticorpi
- riduzione portatori naso-faringee
- protezione più ristretta

Vaccino polisaccaridico 23V

- meno costoso
- più ampia protezione (23 sierotipi)
- protezione completa età > 5 anni
- protezione parziale età < 5 anni
- non determina risposta T

Condizioni nelle quali sono fortemente raccomandate le vaccinazioni antipneumococcica e antimeningococcica

- ” Anemia falciforme
 - ” asplenia funzionale o anatomica
 - ” immunodeficit congeniti ed acquisiti
 - ” immunosoppressione grave (tumori, trapianti ecc.)
 - ” insuff. renale, sindrome nefrosica
 - ” disturbi cardiovascolari cronici
 - ” malattie polmonari croniche
 - ” perdite liquorali
 - ” diabete
 - ” malattie epatiche croniche
- PRIMA DEI 2-3 ANNI VACCINO CONIUGATO
- DOPO I DUE ANNI VACCINO POLISACCARIDICO