

**IL PIANO NAZIONALE  
VACCINAZIONI  
2010-2012  
e le nuove frontiere  
della ricerca  
in ambito vaccinale**

seconda edizione

**Como**  
(Montano Lucino)

**24** settembre 2011

**SEDE DELL'EVENTO: HOTEL CRUISE**  
Via Carducci, 3  
Montano Lucino (Como)

**Focus sullo stato dell'arte e le novità in ambito vaccinale**

Giorgio Bartolozzi, Firenze

**Proposta di Calendario Vaccinale per l'Età Pediatrica e Adolescenziale  
(0-18 anni) a cura di SItI-FIMP-SIP VERSIONE FINALE APPROVATA IL 8.7.2010**

Vaccino	Ogg - 30gg	3° mese	5° mese	7° mese	11° mese	13° mese	15° mese	5°-6° anno	12°-18° anno
DTPa		DTPa	DTPa		DTPa**			DTPa**	dTpa***
IPV		IPV	IPV		IPV			IPV	
Epatite B	EpB-EpB'	Ep B	Ep B		EpB				
Hib		Hib	Hib		Hib				
MPRV o MPR + V						MPRV o MPR + V		MPRV o MPR+V	MPR**** o MPR + V ^
PCV ^^		PCV13	PCV13		PCV13				
Men C						Men C §			Men C §
HPV									HPV°
Influenza					Influenza**				
Rotavirus		Rotavirus #							
Epatite A							EpA ##		EpA ##

**INTERPRETAZIONI DELLE ETA DI OFFERTA DEL CALENDARIO**

3° mese si intende dal 61° giorno

5°-6° anno si intende dal 4° compleanno ai 6 anni (5 anni e 364 giorni)

7° mese sta ad indicare da 6 mesi e 1 giorno fino a 6 mesi e 29 giorni

12° anno da 11anni e 1 giorno fino al 12° compleanno

**Legenda**

DTPa = vaccino antidifterite-tetano-pertosse acellulare

IPV = vaccino antipolio inattivato

Ep B = vaccino contro il virus dell'epatite B

Hib = Vaccino contro le infezioni invasive da *Haemophilus influenzae* tipo b

dTpa = vaccino antidifterite-tetano-pertosse acellulare formulazione per adulto

MPRV= Vaccino tetravalente per morbillo, parotite, rosolia e varicella

MPR= Vaccino trivalente per morbillo, parotite, rosolia

V = Vaccino contro la varicella

PCV13 = Vaccino pneumococcico coniugato 13-valente

MenC = Vaccino contro il meningococco C coniugato

HPV = Vaccino contro i papilloma virus

Influenza = Vaccino trivalente contro l'influenza stagionale

Rotavirus = Vaccino contro i rotavirus

Ep A = Vaccino contro l'epatite A

Vaccini contenuti  
nell'esavalente

# 5 sono i vaccini nuovi di cui merita parlare

- vaccino tredicivalente, coniugato con CRM<sub>197</sub> contro lo pneumococco
- vaccino tetravalente (A,C,W135, Y) coniugato contro il meningococco
- vaccino bi-(16, 18) e tetra-valente (6, 11,16, 18) contro i papillomavirus
- vaccino tetravalente MPRV (morbillo, parotite, rosolia e varicella)
- vaccino trivalente, vivo attenuato, per via nasale contro l'influenza

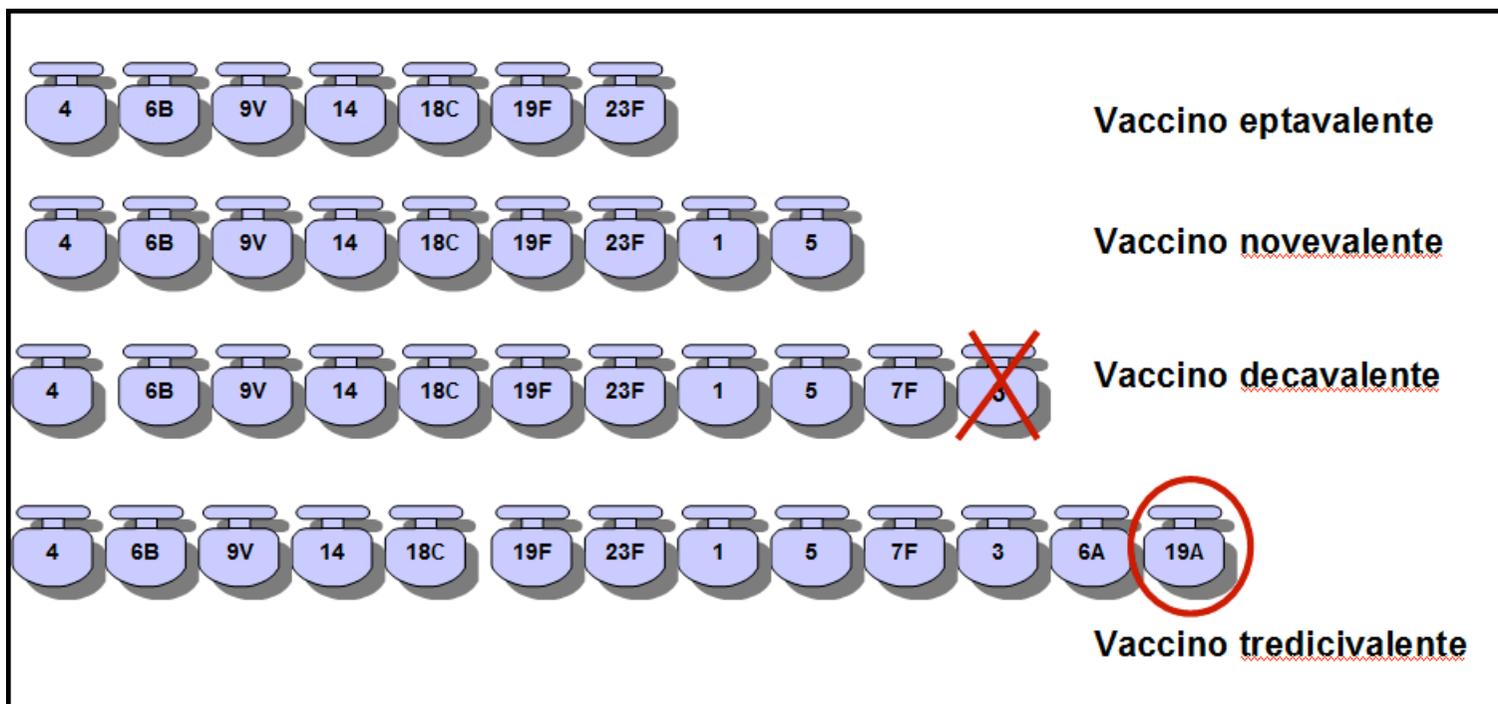
***I primi quattro sono già disponibili, il quinto lo sarà fra qualche mese***

**Vaccino tredicivalente  
coniugato contro  
lo pneumococco**

**Probabilità di accertamento diagnostico**



# Vaccino tredicivalente, coniugato con CRM<sub>197</sub>, contro lo pneumococco



# Prevenar 13

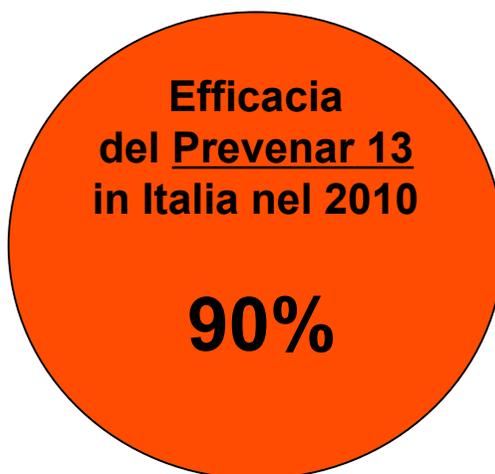
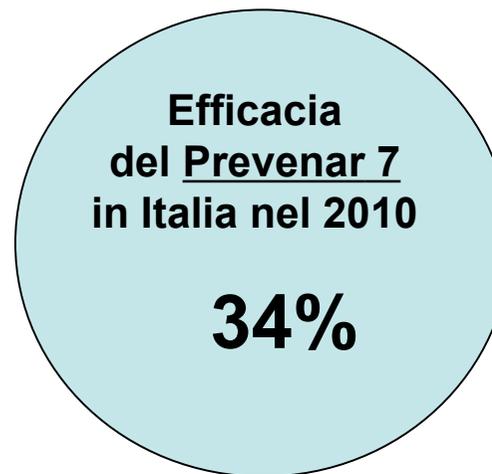
# **3 dosi insieme all'esavalente**

- **prima dose nel terzo mese (61° giorno - 90° giorno)**
- **seconda dose nel quinto mese**
- **terza dose intorno ai 12 mesi**

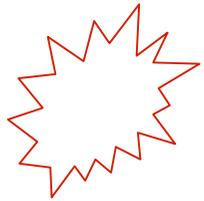
# Evoluzione dell'efficacia del Prevenar



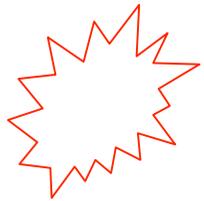
**Fenomeno  
della sostituzione** →



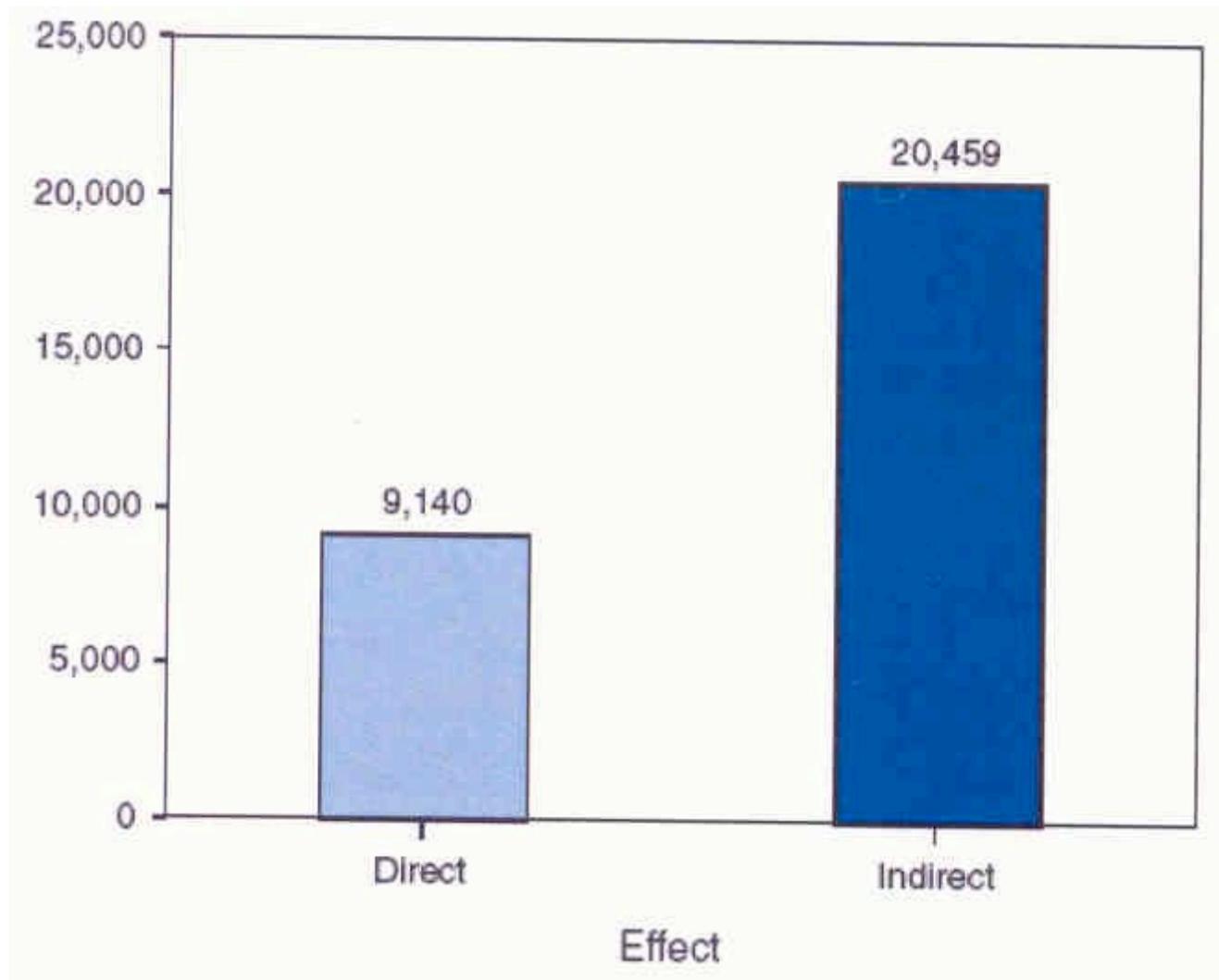
# Gli effetti del Prevenar



**Effetti diretti nei vaccinati**

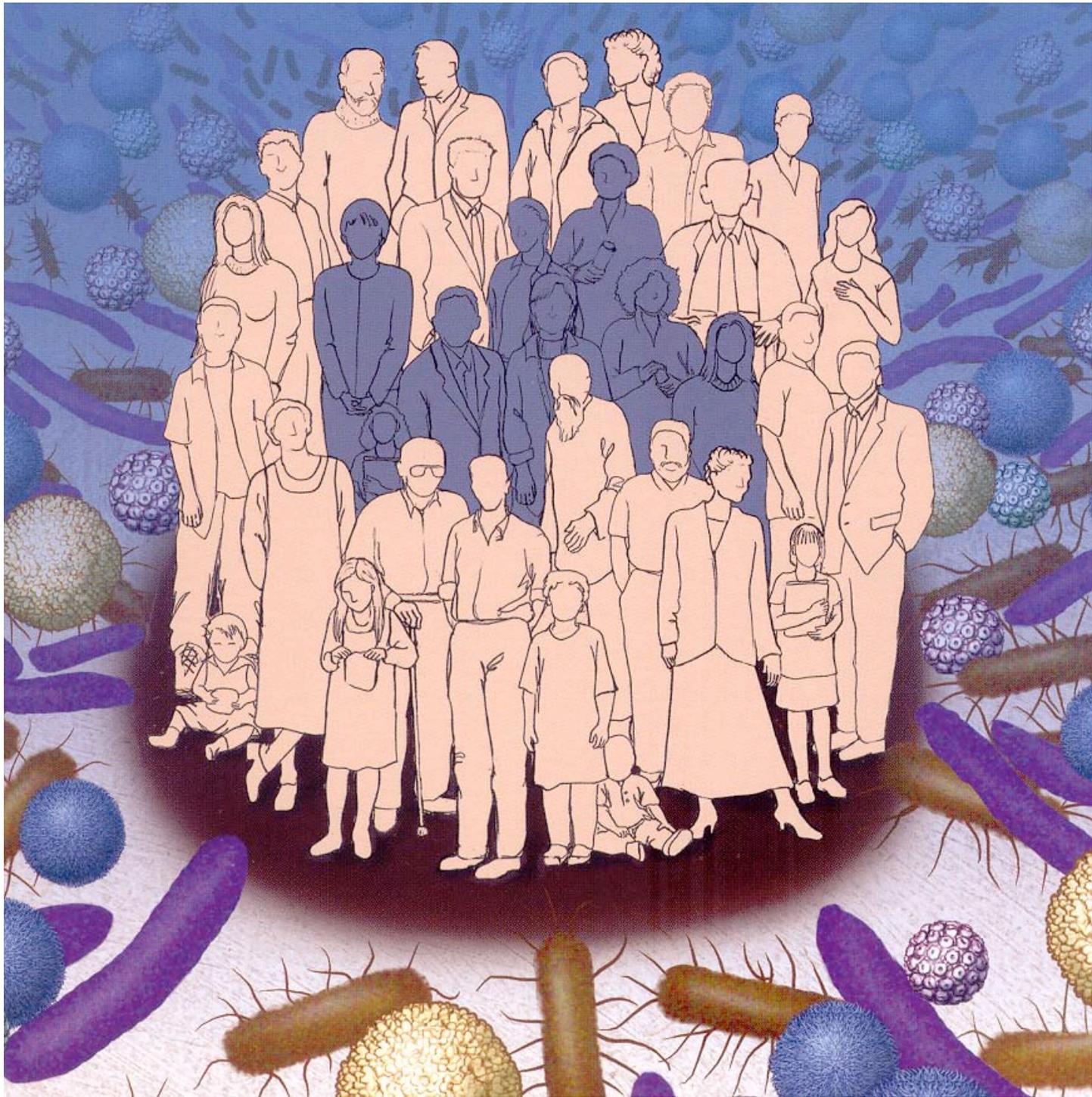


**Effetti indiretti nella popolazione non vaccinata (*herd immunity*)**



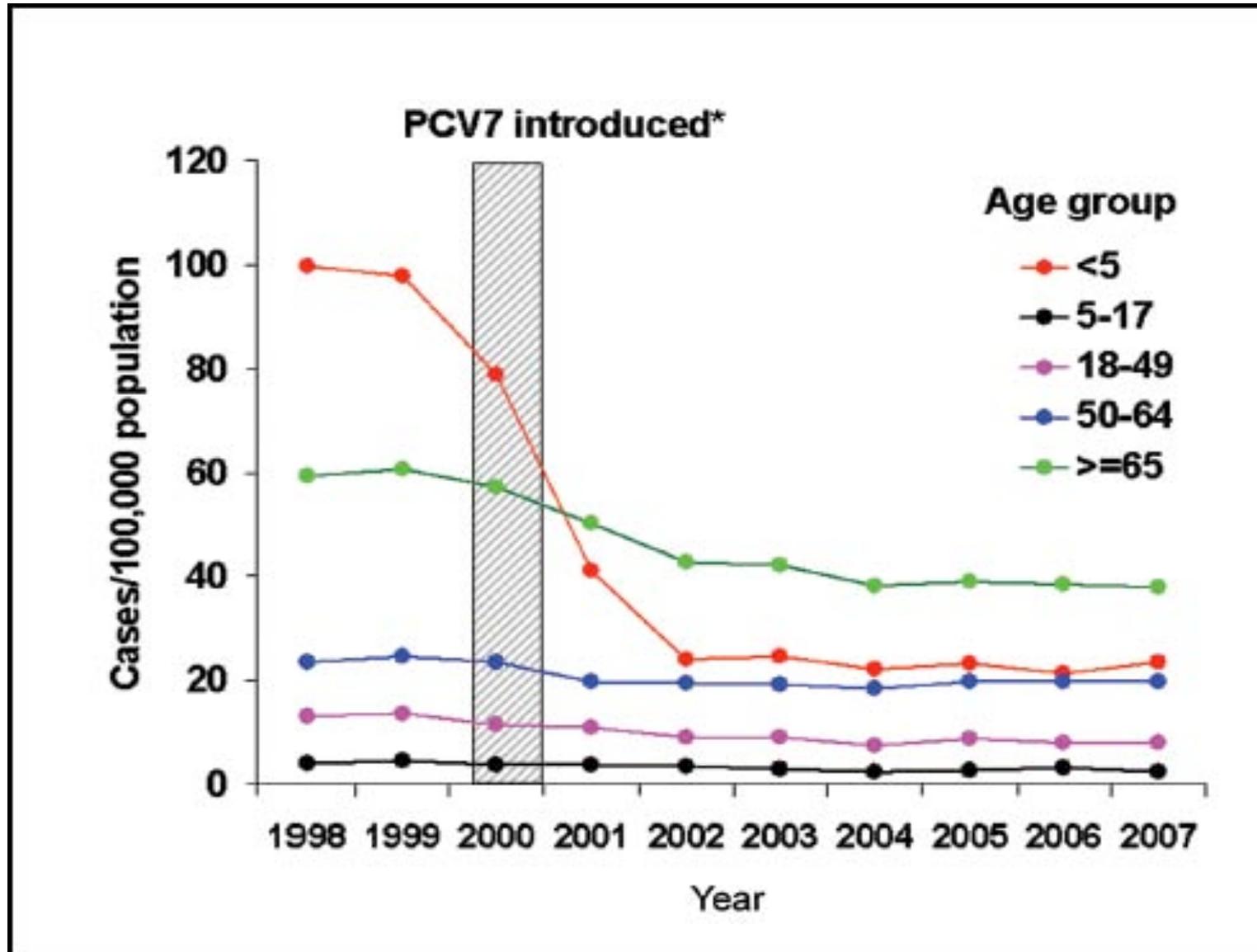
**Stima del numero di casi di malattia invasiva, prevenuti con il Prevenar, nel 2003 in soggetti di tutte le età.**

**CDC, MMWR 2005 54:893-7**



# Casi di malattia invasiva da pneumococco USA, 1998-2007

Polishvili T, Lexau C, Farley MM et al. *J Infect Dis* 2010, 201:32-41



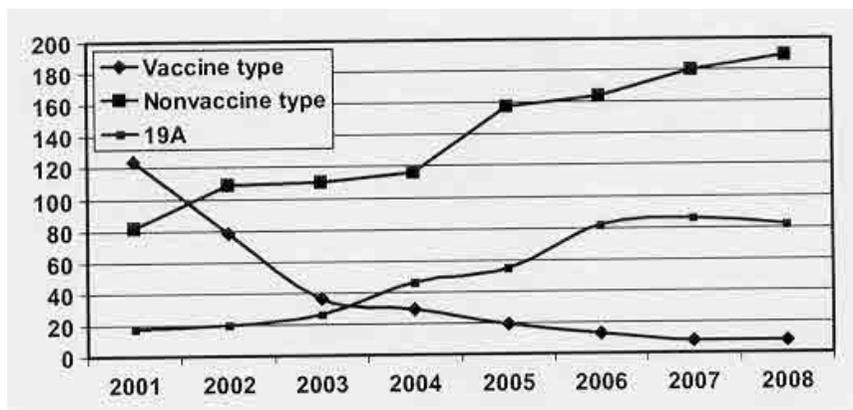
# Lo pneumococco 19A

- la percentuale degli isolamenti del sierotipi 19A è aumentato di anno in anno nel mondo
- spesso gli pneumococchi 19A isolati appartengono stesso clone (Pichichero ME)
- nella casistica di Moore (22.593 ceppi di pneumococco) il sierotipo 19A è passato negli USA dal 2,5% nel 2005 al 36% nel 2008 in bambini in età inferiore ai 5 anni
- il 40% degli isolati ha un'alta resistente alla Penicillina G e ad altri antibiotici e il 30% ha una resistenza intermedia

Pichichero ME, Casey JR, 2008; Moore MR et al, 2008

# Serotype 19A Is the Most Common Serotype Causing Invasive Pneumococcal Infections in Children

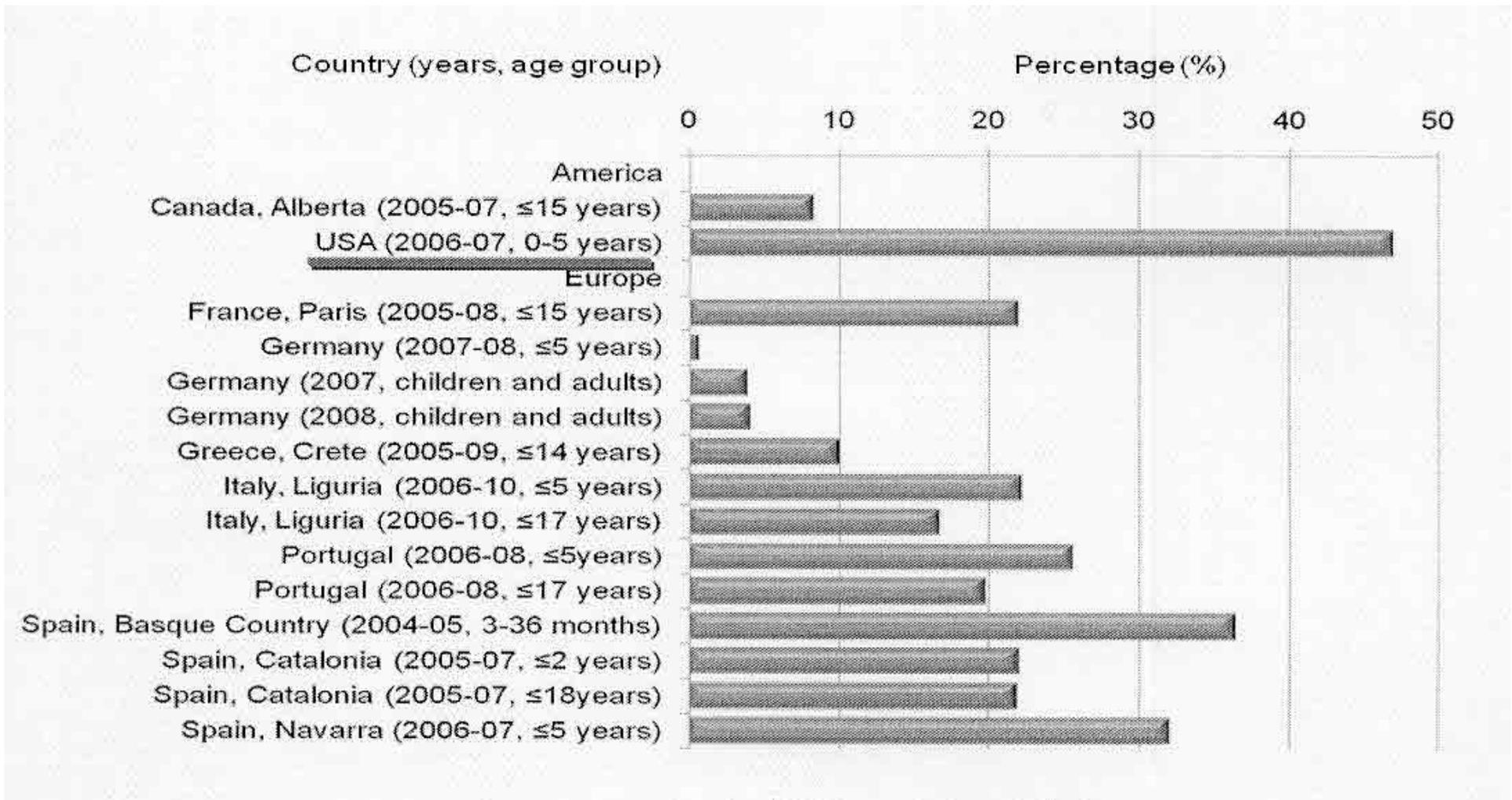
Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL et al. *Pediatrics* 2010, 125:429-38



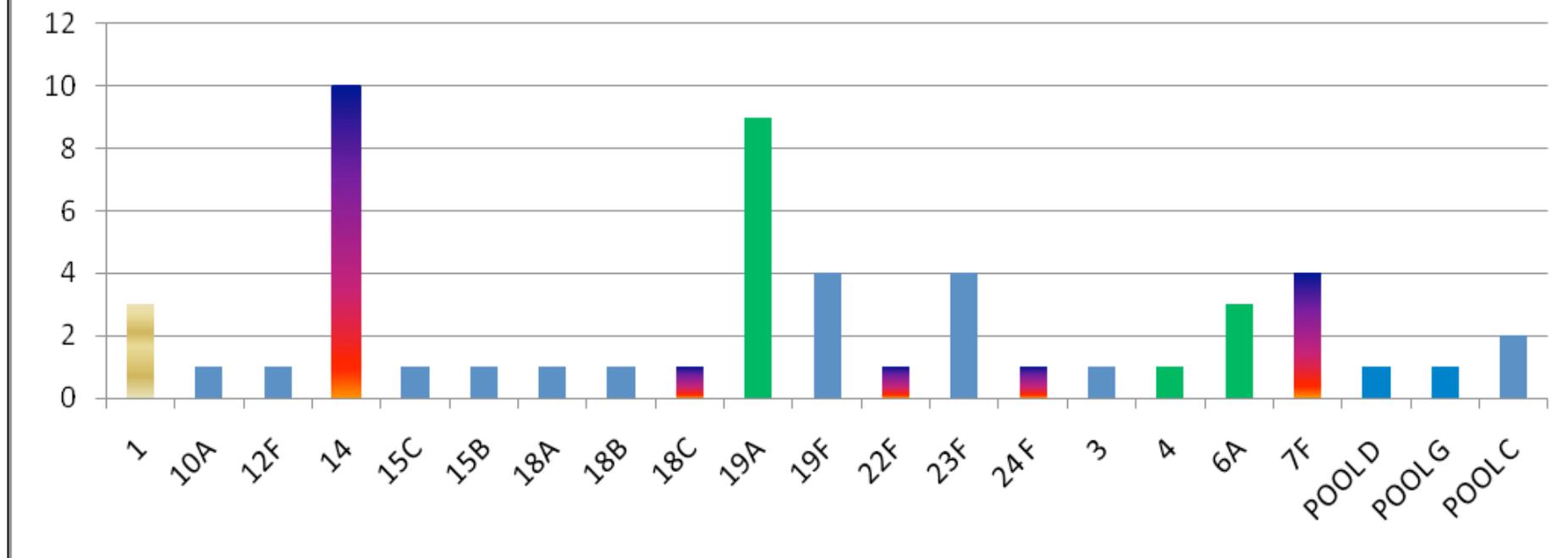
Il 19A rappresenta, nel 2007-2008 il 46% dei sierotipi non contenuti nel vaccino PCV7.

**Il 30% degli pneumococchi 19A sono resistenti a molti antibiotici.**

# Ceppi di pneumococco 19A in bambini con malattie invasive



## NUMERO SIEROTIPI ISOLATI NEI CASI 0-4 AA



9 casi con 19A su 52 isolamenti

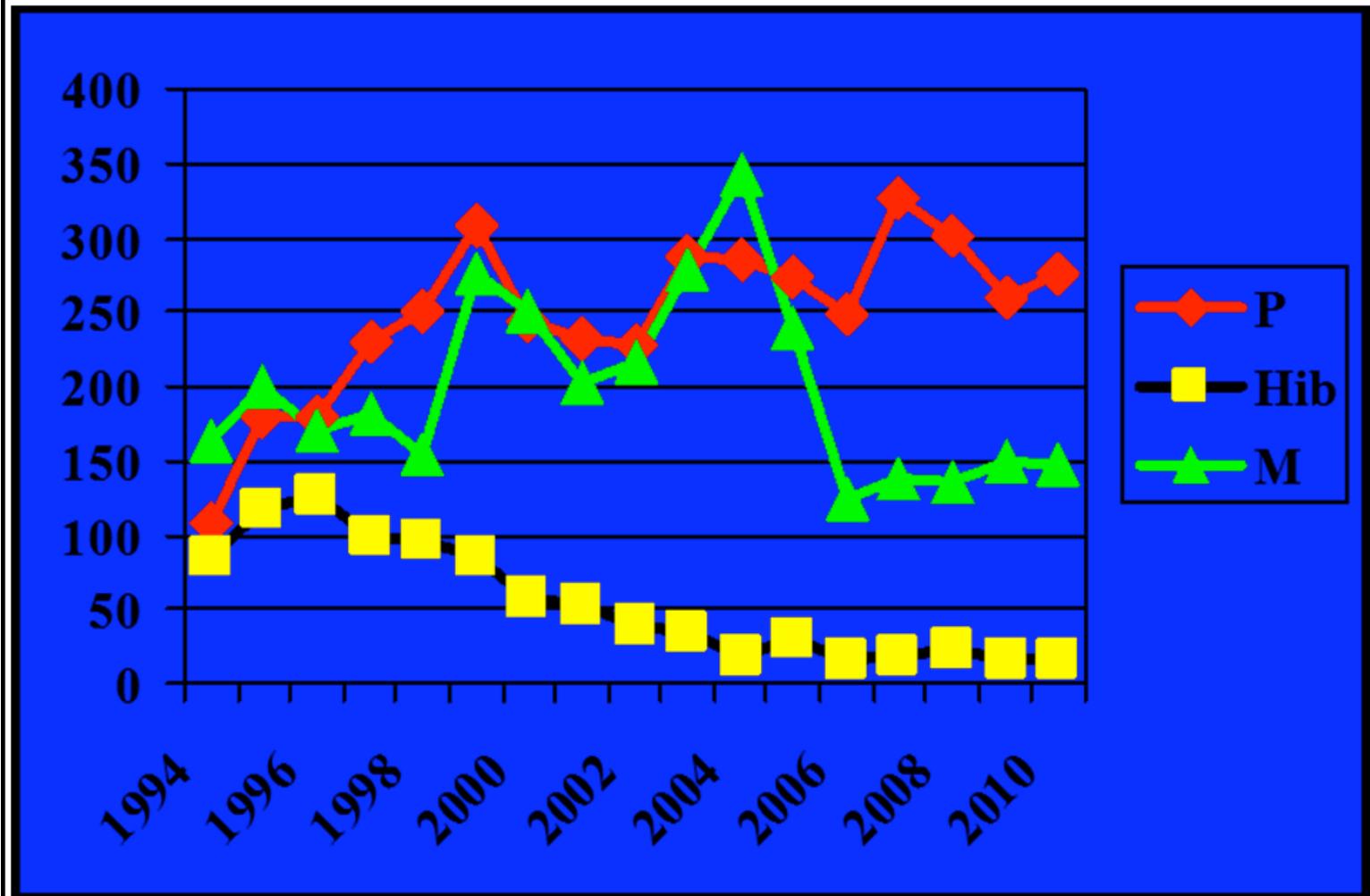
**Confronto diretto della percentuale di soggetti, che hanno raggiunto la soglia di 0,35 µg/mL usando PCV-13 e PCV-7, un mese dopo la serie primaria (Kieninger DM et al, 2008)**

Serotype	PCV-13 (%)	PCV-7 (%)
4	98.2	98.2
6B	77.5	87.1
9V	98.6	96.4
14	98.9	97.5
18C	97.2	98.6
19F	95.8	96
23F	88.7	89.5
1	96.1	1.4
3	98.2	6.3
5	93.0	31.6
6A	91.9	31.6
7F	98.6	4.0
19A	99.3	79.2

PCV-7: 7-valent pneumococcal conjugate vaccine; PCV-13: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine.  
Data taken from [15].

**Casi di meningite da pneumococco, meningococco ed *Haemophilus influenzae*. Italia 1994-2010 SIMI, ISS, 2011.**

Aggiornamento al 4 aprile 2011



REGIONI	Streptococcus pneumoniae	Neisseria meningitidis	Haemophilus influenzae
Abruzzo	4	0	0
Basilicata	0	0	0
Calabria	8	0	0
Campania	6	16	1
Emilia Romagna	93	11	7
Friuli Venezia Giulia	12	3	2
Lazio (*)	4	9	0
Liguria	11	2	2
Lombardia	260	34	19
Marche	2	1	0
Molise	0	0	0
P.a. Bolzano	17	6	2
P.a. Trento	24	0	2
Piemonte	188	13	19
Puglia	1	7	0
Sardegna	3	10	0
Sicilia	5	3	0
Toscana	23	16	4
Umbria	2	4	0
Valle d'Aosta	0	0	0
Veneto	122	10	9
<b>TOTALE</b>	<b>785</b>	<b>145</b>	<b>67</b>

**Malattie batteriche invasive 2010**

*per Regione*

**SIMI, ISS**  
4 aprile 2011

# Sviluppo Clinico del PCV13 in Pediatria:

## Conclusioni

- Induce una risposta immunitaria a tutti e 13 sierotipi
  - Immunologicamente comparabile per I 7 sierotipi in comune
  - Risposta anticorpale significativa per I 6 nuovi sierotipi
  - Risposta anticorpale funzionale anti-batterica sostanziale per tutti e 13 i sierotipi
  - Risposta immunologica rilevante dopo la dose nel secondo anno di vita
- Compatibilità con la somministrazione contemporanea degli altri vaccini di routine
- Profilo di Sicurezza e Tollerabilità simile a quello del PCV7
- La più ampia copertura: in Europa 90% dei sierotipi invasivi

# Norme transitorie

- I bambini che hanno ricevuto 1 dose di PCV-7, debbono eseguire due dosi di PVC13 al quinto mese e al compimento del primo anno di vita
- I bambini che hanno ricevuto 2 dosi di PCV-7, debbono eseguire una dose di PVC13 al compimento del primo anno di vita
- I bambini ancora non vaccinati riceveranno tre dosi di PCV13

**E' raccomandata una dose di  
Prevenar 13, dopo  
i due anni di età, nei bambini già  
vaccinati con 3 dosi di Prevenar 7**

**Due dosi  
per i soggetti  
a rischio**

**Cosa fare dopo  
i 5 anni di età ?**

# Il futuro del PCV13

## Avremo anche per il PCV13 il fenomeno della sostituzione ?

- probabilmente sì
- ma in misura molto ridotta, in confronto al Prevenar 7
- perché nel PCV13 ci sono 13/20 sierotipi, causa di malattie invasive, invece di 7/20, come nel PCV7
- perché nel PCV13 è presente il sierotipo 19A che rappresenta la maggior parte dei ceppi sostituiti

**Vaccino coniugato,  
mono-e tetravalente  
contro il meningococco**

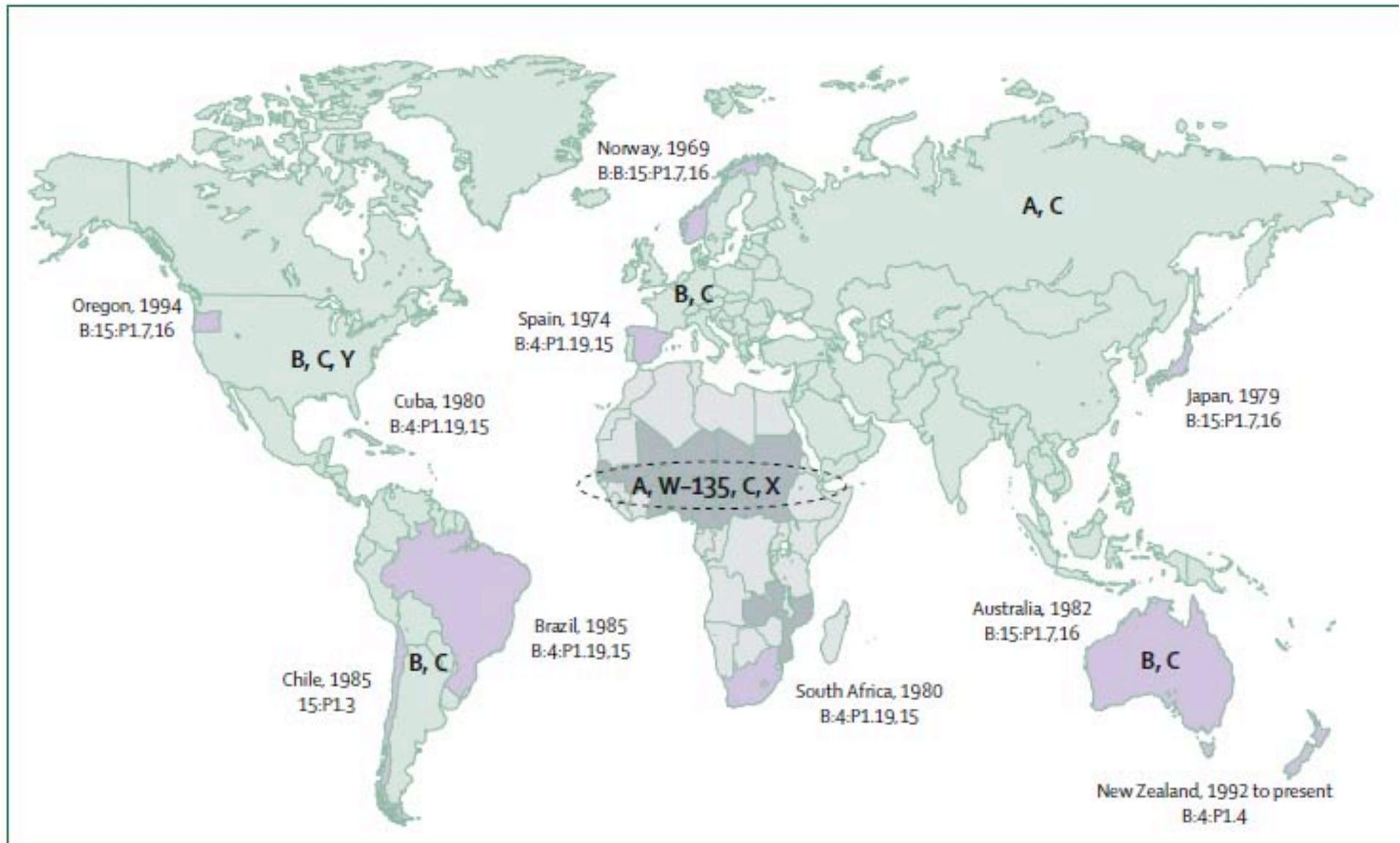
I meningococchi (*Neisseria meningitidis*)  
patogeni per gli umani sono 5:

**A, B, C, W135, Y**

***Non abbiamo ancora un vaccino  
contro il meningococco B***

# Distribuzione dei sierogruppi predominanti di *Neisseria meningitidis* nel mondo

(Stephens DS et al, 2007).



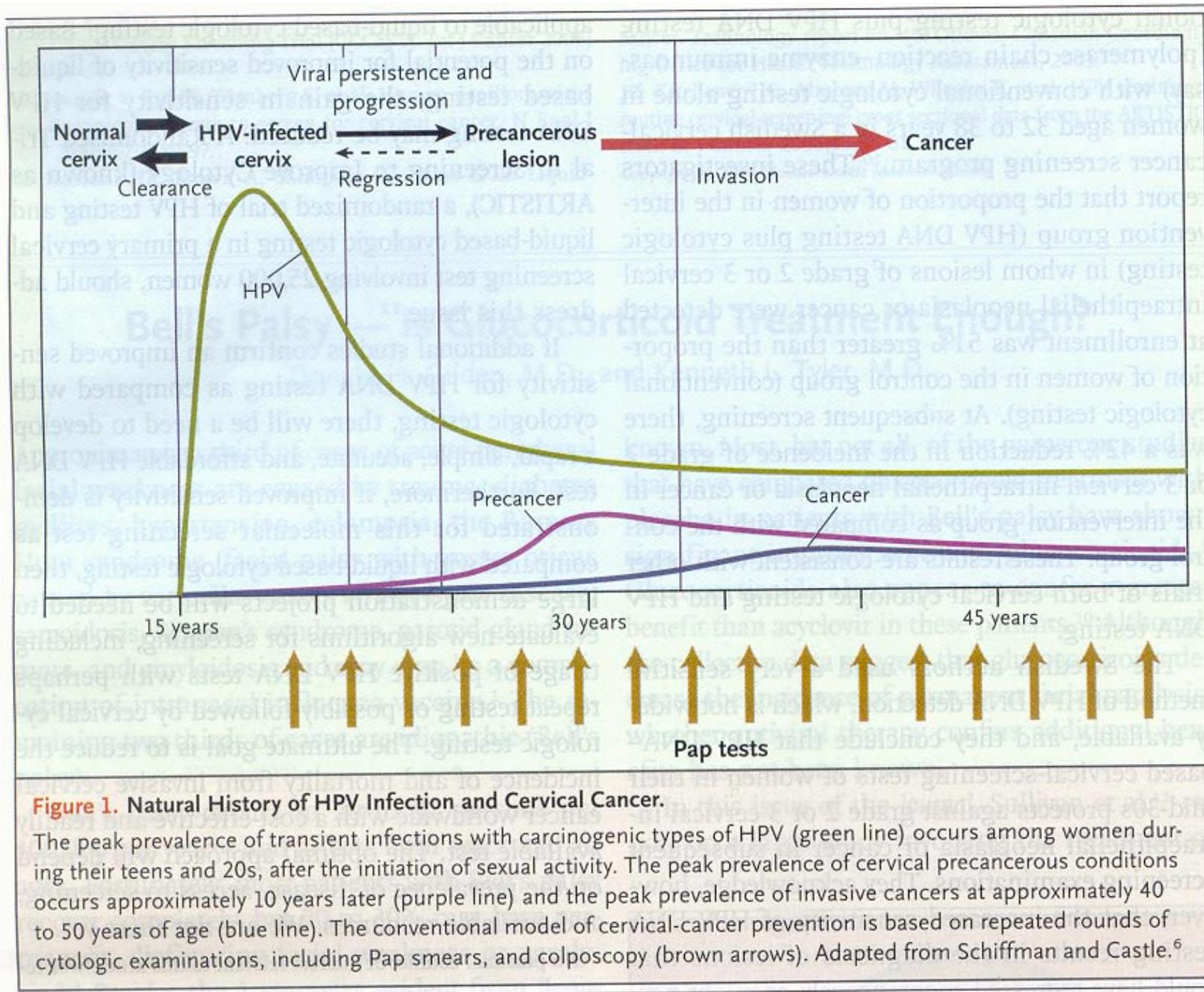
## ***Neisseria meningitidis* per sierogruppo e anno SIMI, ISS, ITALIA, 4 aprile 2011**

	Sierogruppo	0	1-4	5-9	10-14	15-24	25-64	>64	n.i.	TOTALE
2008	B	15	12	10	6	13	17	5	0	78
	C	3	6	3	6	13	20	4	0	55
	Altro	1	1	2	1	0	4	1	0	10
	Non tipizzato	3	6	0	5	12	10	1	0	37
2009	B	10	23	8	9	22	15	5	0	92
	C	2	10	1	7	9	15	2	0	46
	Altro	1	1	4	2	2	10	1	0	21
	Non tipizzato	3	2	6	3	4	9	1	0	28
2010*	B	18	13	11	3	6	18	2	0	71
	C	4	3	0	2	5	7	0	0	21
	Altro	0	0	3	3	2	4	4	0	16
	Non tipizzato	4	8	3	2	5	11	4	0	37

**Se non sono B o C o non tipizzati, possono essere solo A, W135 e Y**

**Isolamenti di *Neisseria meningitidis* per sierogruppo (C/C+B)  
Italia 1999-2008 – SIMI, ISS, 2010,  
(aggiornamento al 4 aprile 2011)**

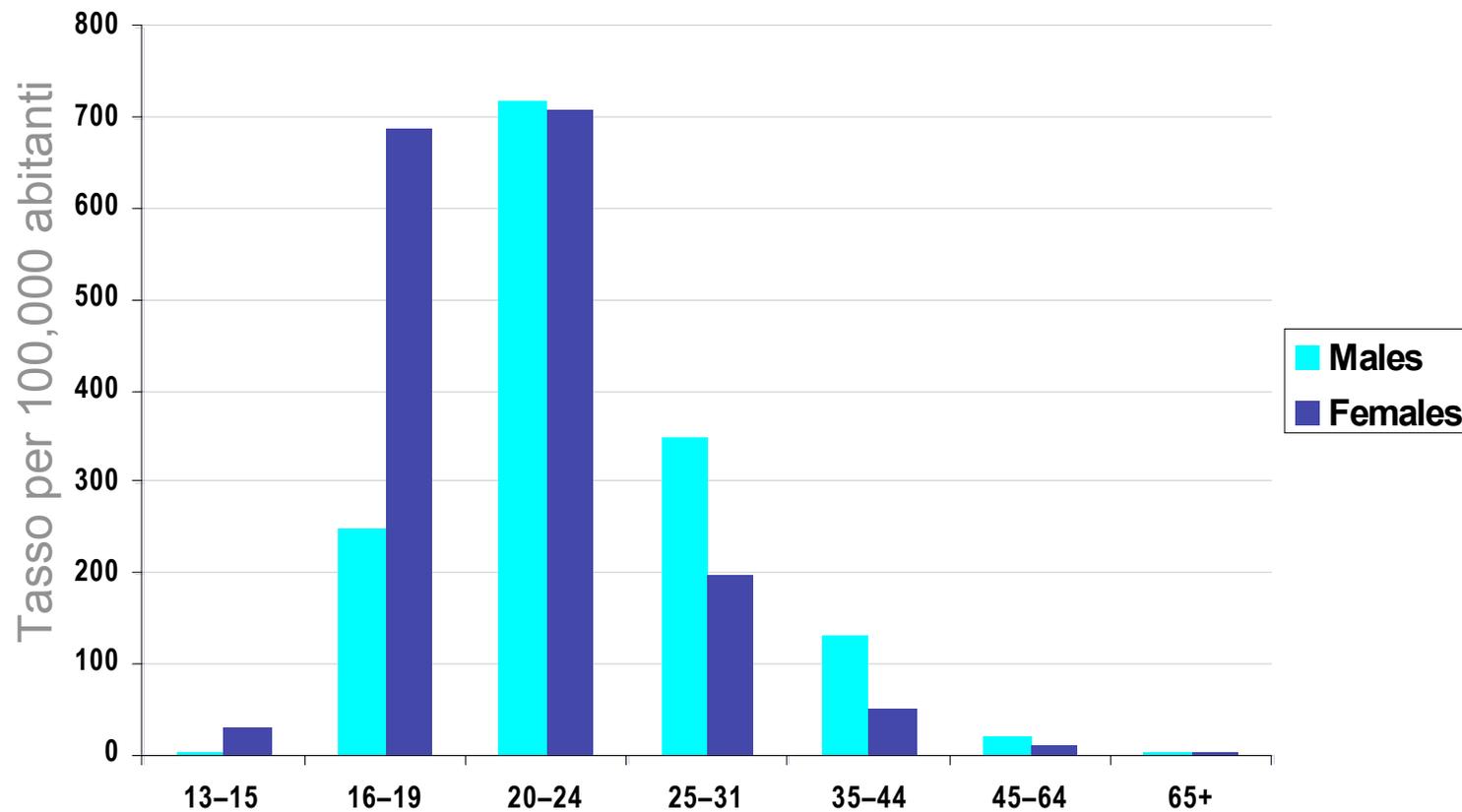
<b>anno</b>	<b>Meningococco C</b>	<b>Meningococco B</b>	<b>Percentuale C/C+B</b>
<b>1999</b>	<b>27</b>	<b>98</b>	<b>21,6%</b>
<b>2000</b>	<b>36</b>	<b>90</b>	<b>28,6%</b>
<b>2001</b>	<b>22</b>	<b>66</b>	<b>25%</b>
<b>2002</b>	<b>46</b>	<b>67</b>	<b>40%</b>
<b>2003</b>	<b>67</b>	<b>90</b>	<b>42,9%</b>
<b>2004</b>	<b>102</b>	<b>76</b>	<b>60,1%</b>
<b>2005</b>	<b>115</b>	<b>93</b>	<b>55,3%</b>
<b>2006</b>	<b>39</b>	<b>77</b>	<b>33,6%</b>
<b>2007</b>	<b>43</b>	<b>81</b>	<b>34,7%</b>
<b>2008</b>	<b>53</b>	<b>73</b>	<b>42,1%</b>
<b>2009</b>	<b>44</b>	<b>89</b>	<b>33,1%</b>



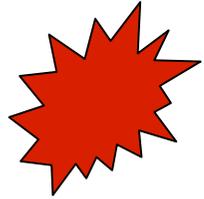
Runowicz CD, N Engl J Med 2007 357:1650-3

# Una malattia dei giovani

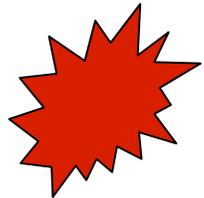
Tassi di diagnosi di condilomi genitali (primo attacco) in Inghilterra e Galles



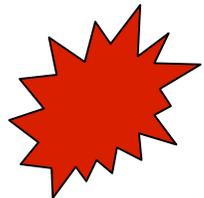
# Recenti acquisizioni



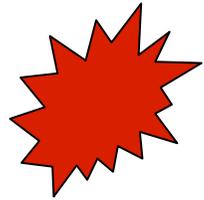
Per difendersi dall'aggressione del meningococco è meglio avere nel sangue elevati livelli di anticorpi battericidi, che possedere una buona memoria immunologica



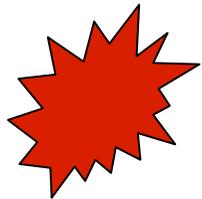
Con agenti infettivi a rapida diffusione, i 4-6 giorni necessari per ottenere una buona risposta, grazie alla memoria immunologica, sono troppi



Meglio avere un buon livello di anticorpi battericidi nel sangue circolante



Per altre malattie, nelle quali l'agente patogeno abbia caratteristiche meno invasive o che siano dotate di lunghi periodi d'incubazione (morbillo, rosolia, parotite, varicella e altre) la memoria immunologica gioca un ruolo rilevante.



**Di queste nuove acquisizioni dobbiamo tener conto nel preparare la schedula vaccinale**

# *In Italia sono in commercio tre vaccini contro il meningococco C*

## **Menjugate (Novartis)**

- 10 µg di polisaccaride + 12,5-25 µg di CRM<sub>197</sub>;
- idrossido di alluminio 1 mg
- 1 flaconcino con il vaccino liofilizzato + 0,5 mL di solvente

## **Meningitec (Wyeth Lederle)**

- 10 µg di polisaccaride + 12,5-25 µg di CRM<sub>197</sub>
- idrossido di alluminio 1 mg
- 1 flaconcino di vaccino liofilizzato + 0,5 mL di solvente

## **Neisvac-C (Baxter)**

- 10 mg di polisaccaride + 10-20 mg di anatossina tetanica
- idrossido di alluminio 0,5 mg
- 1 siringa preriempita in 0,5 mL di soluzione

# Caratteristiche del vaccino tetravalente coniugato

- viene somministrato in un'unica dose per via intramuscolare (deltoide) agli undicenni
- il vaccino non è adiuvato e non contiene preservanti (timerosal)
- la preparazione è costituita da un flacone, contenente la polvere e da una siringa preriempita
- il vaccino ha una validità di due anni; va conservato in frigorifero a +2-8°C; una volta ricostituito è stabile per 8 ore, conservato a temperatura < 25°C;
- prezzo € 88

**Il vaccino è immunogenico  
nei bambini,  
negli adolescenti  
e negli adulti**

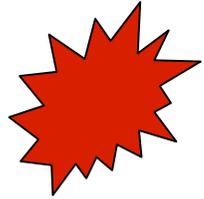
# Vaccino tetravalente coniugato

<b>MenACYW-D</b> (Menactra, Sanofi Pasteur)	<b>MenACYW-CRM</b> (Menveo - Novartis)	<b>MENACYW-TT</b> (GSK)
Sierograppo A $\mu\text{g}$ 4	$\mu\text{g}$ 10	$\mu\text{g}$ 5
Sierograppo C $\mu\text{g}$ 4	$\mu\text{g}$ 5	$\mu\text{g}$ 5
Sierograppo Y $\mu\text{g}$ 4	$\mu\text{g}$ 5	$\mu\text{g}$ 5
Sierograppo W <sub>135</sub> $\mu\text{g}$ 4	$\mu\text{g}$ 5	$\mu\text{g}$ 5
Proteina D $\mu\text{g}$ 48	CRM <sub>197</sub> $\mu\text{g}$ 48	Anatossina tetanica
Senza adiuvanti	Senza adiuvanti	Senza adiuvanti
Approvato Canada maggio 2006	Richiesta presentata in Europa e in USA autunno 2008	<b>In commercio in Italia da qualche mese € 88</b>

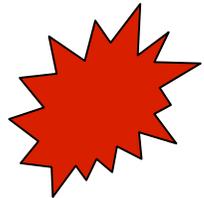
“ “ USA gennaio 2005

**Nessuna associazione con  
la sindrome di  
Guillain-Barré**

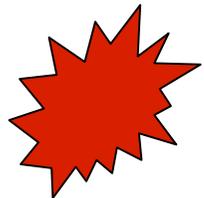
# Recenti acquisizioni



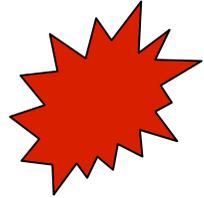
Per difendersi dall'aggressione del meningococco è meglio avere nel sangue elevati livelli di anticorpi battericidi, che possedere una buona memoria immunologica



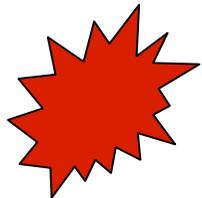
Con agenti infettivi a rapida diffusione, i 4-6 giorni necessari per ottenere una buona risposta, grazie alla memoria immunologica, sono troppi



Meglio avere un buon livello di anticorpi battericidi nel sangue circolante



Per altre malattie, nelle quali l'agente patogeno abbia caratteristiche meno invasive o che siano dotate di lunghi periodi d'incubazione (morbillo, rosolia, parotite, varicella e altre) la memoria immunologica gioca un ruolo rilevante.



Di queste nuove acquisizioni ne dovremo tener conto nello scegliere le prossime schedule vaccinali

# Con quale schedula ?



Tre dosi: a 2, 3 e 4 mesi di età

Tre dosi: prime due a 3 e 5 mesi e la terza dopo il 13° mese

Una sola dose dopo il primo anno di età

Al di là del primo anno una sola dose e una seconda a 12-13 anni

A 1 anno una dose di MenC + una dose di Menveo ai dodicenni (2 coorti)

# L'esperienza olandese

De Greeff SC et al. Pediatr Infect Dis J 2006, 25:79-80

Vaccino  
a 14  
mesi



Età in anni	2000	2001	2002	2003	2004
0	2	20	13	11	1*
1	5	16	4	6	1
2-18	60	164	131	1	1
19-24	10	19	25	6	1
25-44	7	18	17	7	6
≥ 45	21	39	31	11	7
Totale	105	276	221	42	17

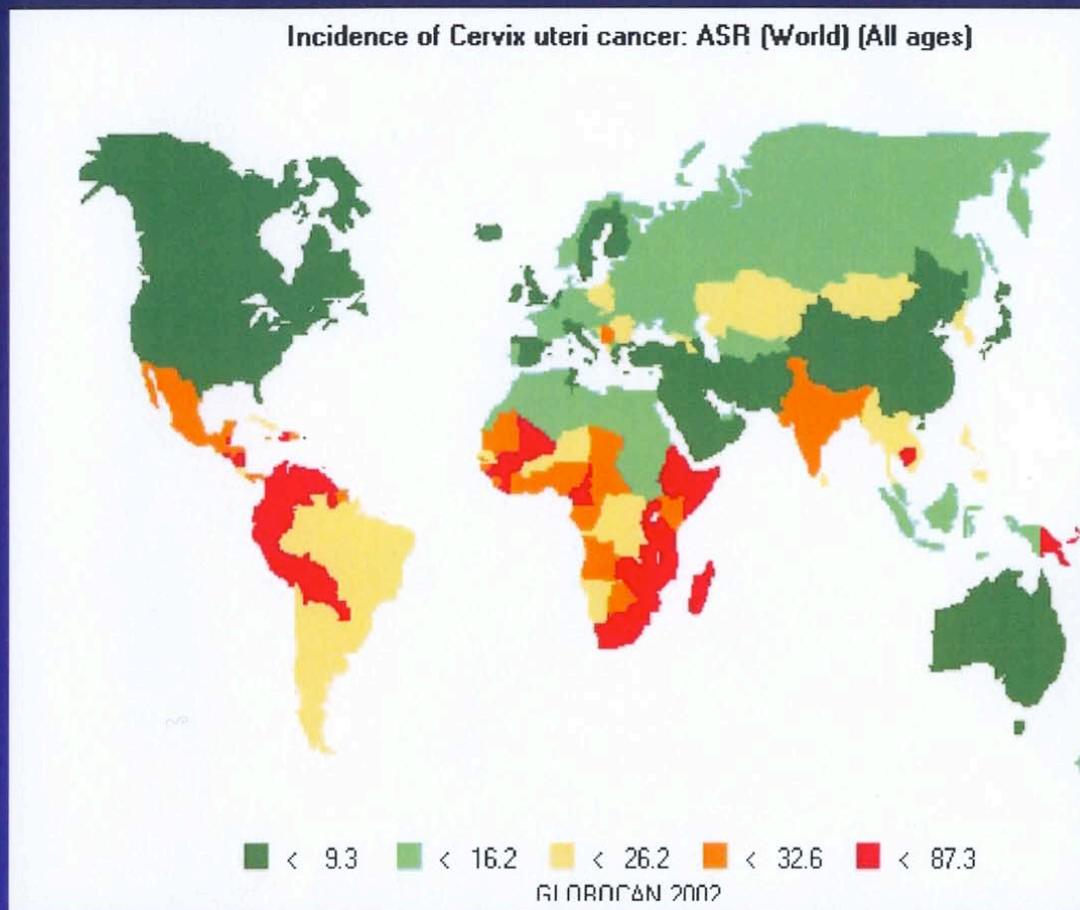
# Perché vaccinare l'adolescente con il Men ACWY-CRM197?

1. L'adolescente di oggi è abituato a visitare Paesi diversi, nei quali può incontrare meningococchi, appartenenti a sierogruppi diversi dal C: negli Stati Uniti il 40% degli isolamenti è da Y; in Africa predomina il sierogruppo A (80% degli isolamenti);
2. Già in Italia negli ultimi anni, sono stati isolati meningococchi appartenenti a sierogruppi diversi dal B e dal C
3. L'estrema dinamicità del meningococco e la forte immigrazione, che caratterizza il nostro Paese, fanno prevedere nei prossimi anni possibili cambiamenti nei sierogruppi, presenti
4. Il dimostrato **switching capsulare** moltiplica le possibilità di comparsa improvvisa di sierogruppi diversi

# **I vaccini contro i papillomavirus**

# Il secondo più importante cancro femminile nel mondo

Ferlay et al, editors. Globocan 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 2.0  
IARC Cancer-Base No.5. Lyon. IARC Press, 2004.



*Age standardised incidence rate  
(world) per 100,000 population*

**In Europa, circa 40 donne muoiono ogni giorno  
di cancro della cervice uterina**

## Casi incidenti nel 2002

Europa	33.386
Mondo	493.243

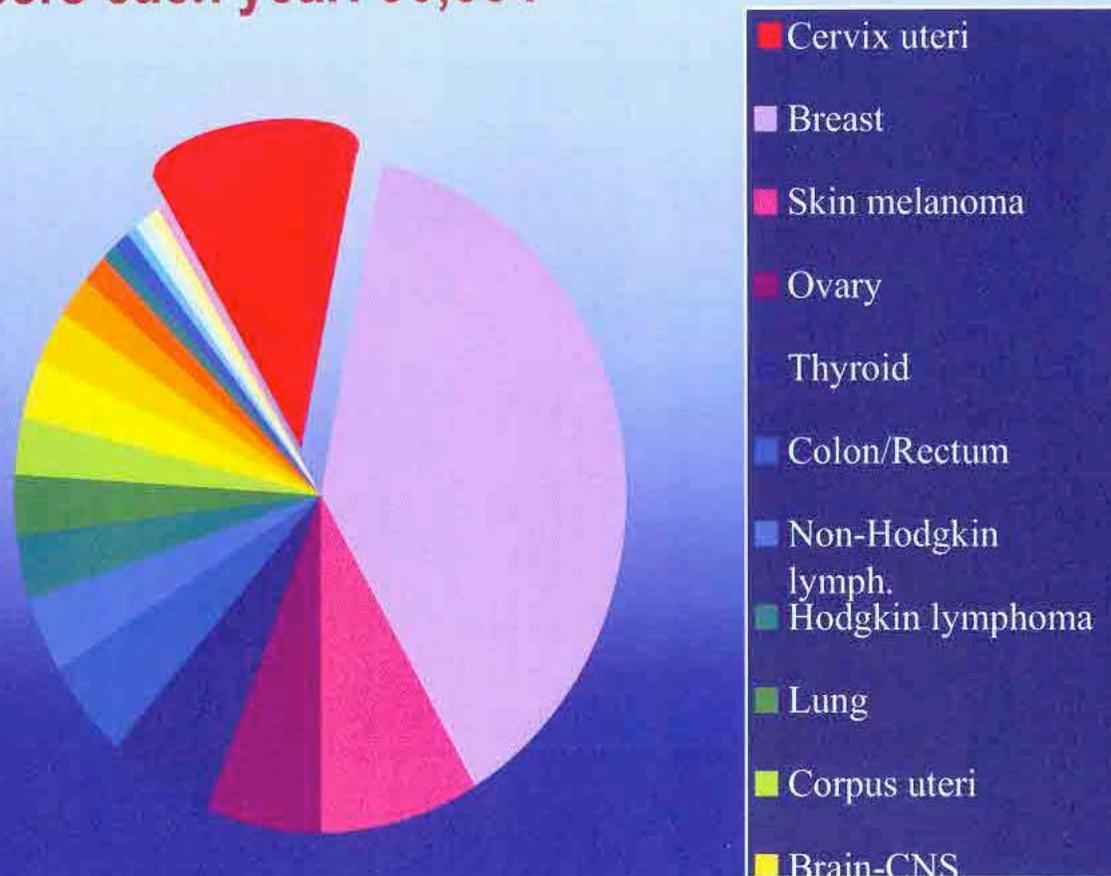
## Morti nel 2002

Europa	14.638
Mondo	273.505

# Cervical cancer is the second most frequent cancer in young European women

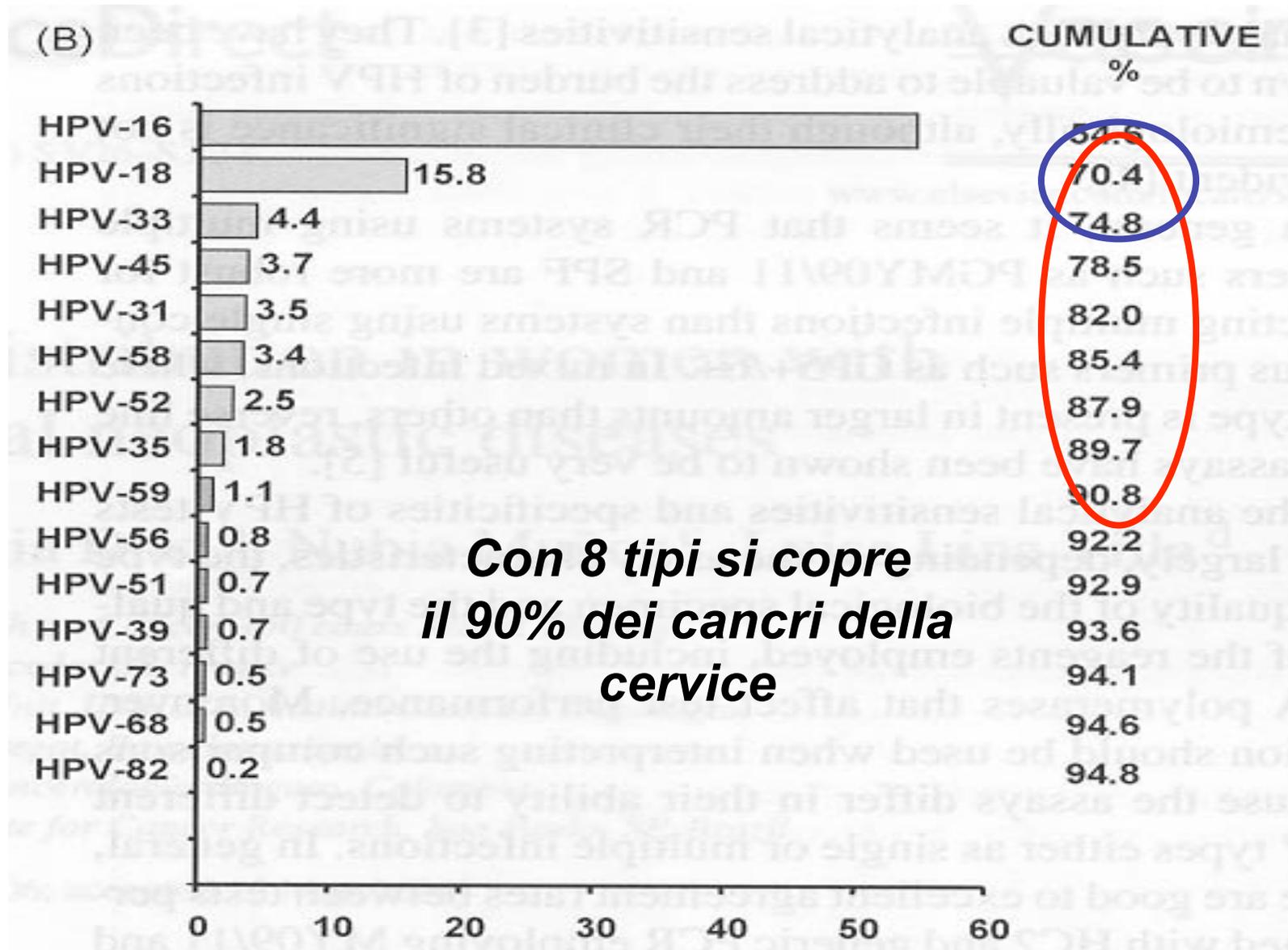
EU, female (age 15–44 yrs)

New cancers each year: 90,554



P. Bonanni, 2009

**Casi percentuali di cancro della cervice, attribuiti ai tipi più frequenti di HPV in tutto il mondo, secondo 14.500 casi**

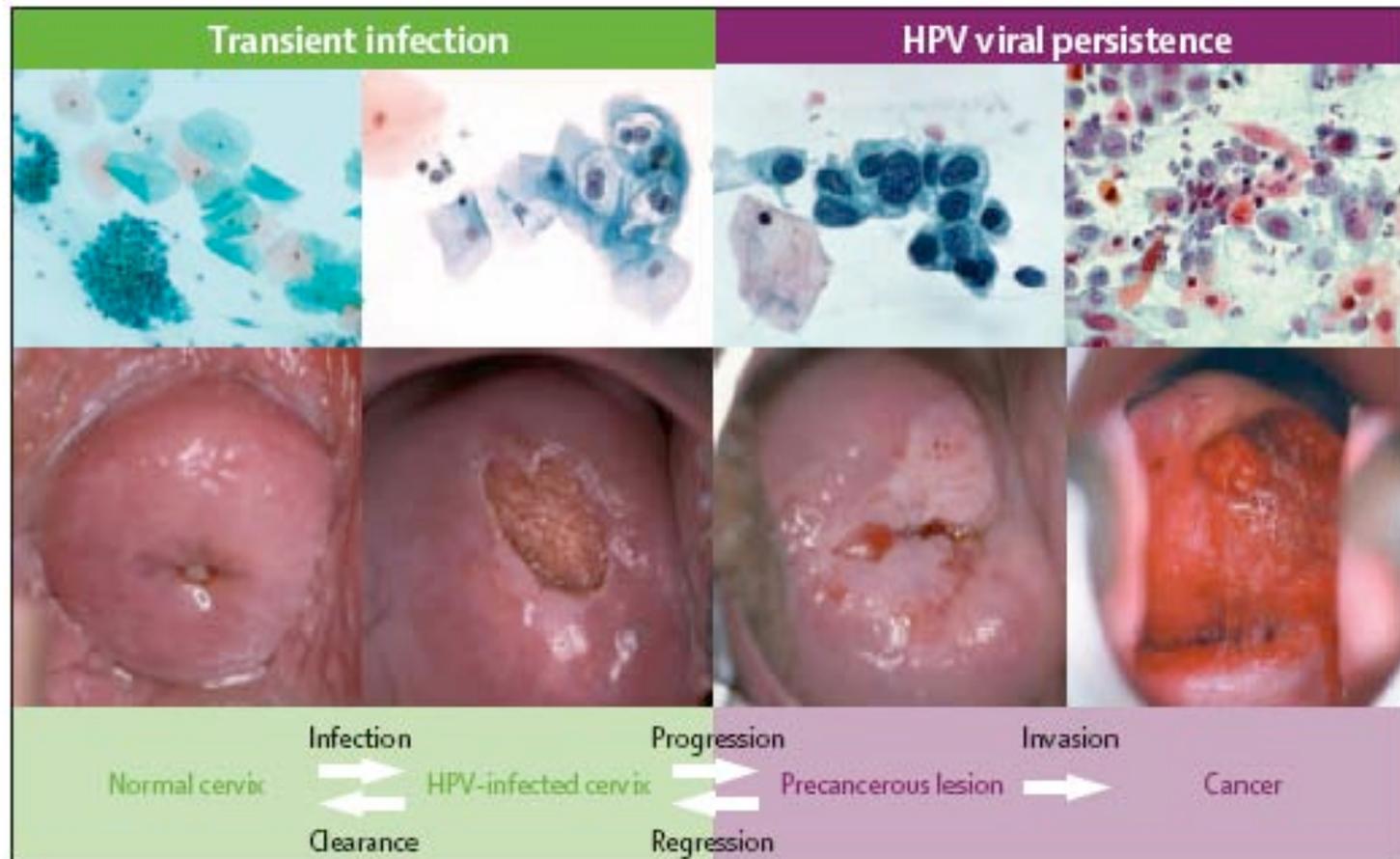


# TERMINOLOGIA PER DESCRIVERE LE LESIONI DELLE CELLULE SQUAMOSE DELLA CERVICE UTERINA

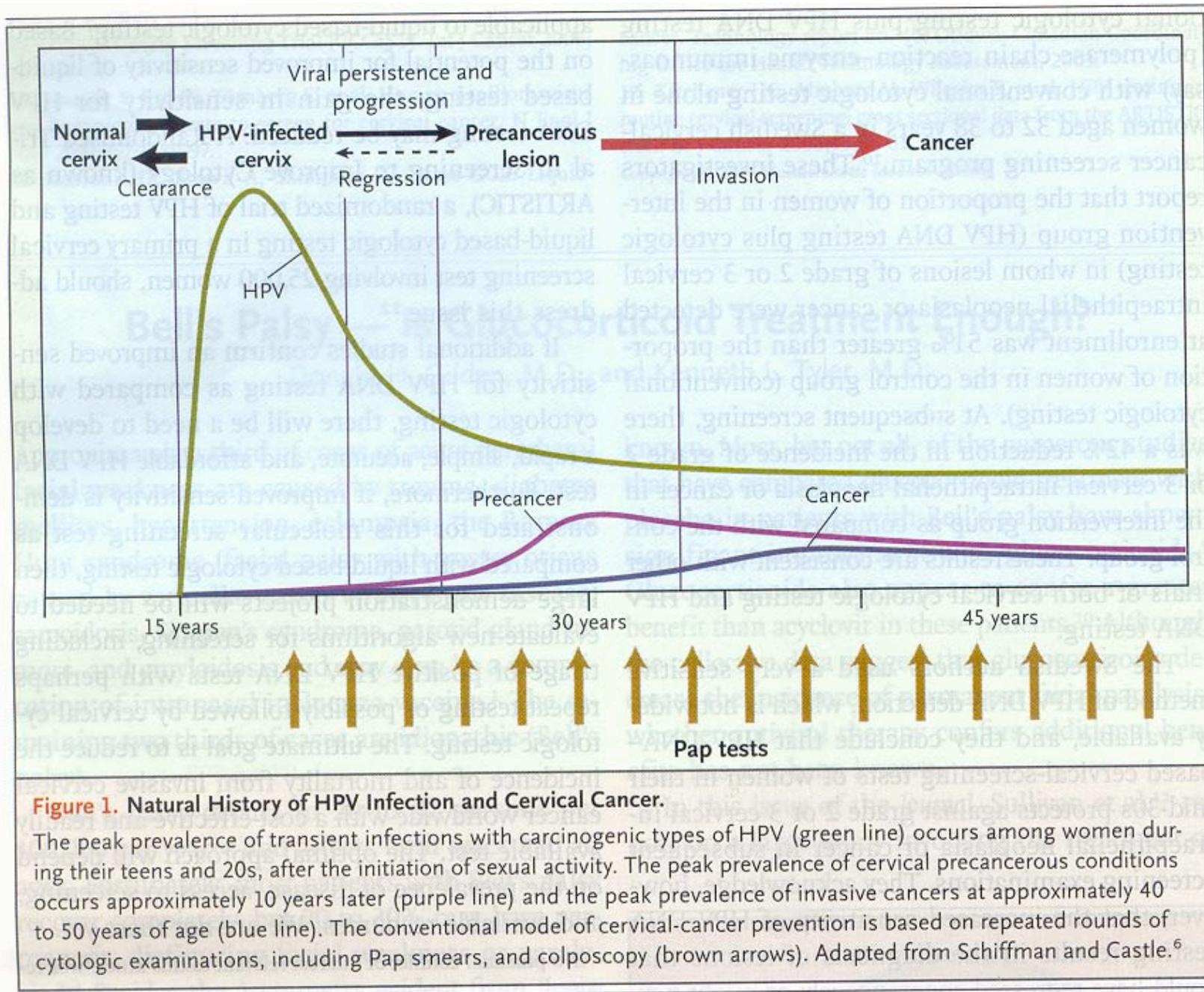
Donati S – Vaccini e vaccinazioni, Roma 26-27 gennaio 2007

<b>Istologia classica</b>	<b>Neoplasia cervicale intraepideliiale (CIN)</b>	<b>Lesioni intraepiteliali di basso e alto grado (LSIL/HSIL)</b>
<b>Tessuto non neoplastico normalmente reattivo</b>		<b>Negativo</b>
<b>Displasia lieve</b>	<b>CIN I</b>	<b>SIL di basso grado inclusa la coilocitosi</b>
<b>Displasia moderata</b>	<b>CIN II</b>	<b>SIL di alto grado inclusa la coilocitosi</b>
<b>Displasia severa carcinoma in situ</b>	<b>CIN III</b>	<b>SIL di alto grado</b>
<b>Carcinoma invasivo</b>	<b>Carcinoma invasivo</b>	<b>Carcinoma invasivo</b>

Schiffman M  
et al.  
Lancet  
2007  
370:890-7



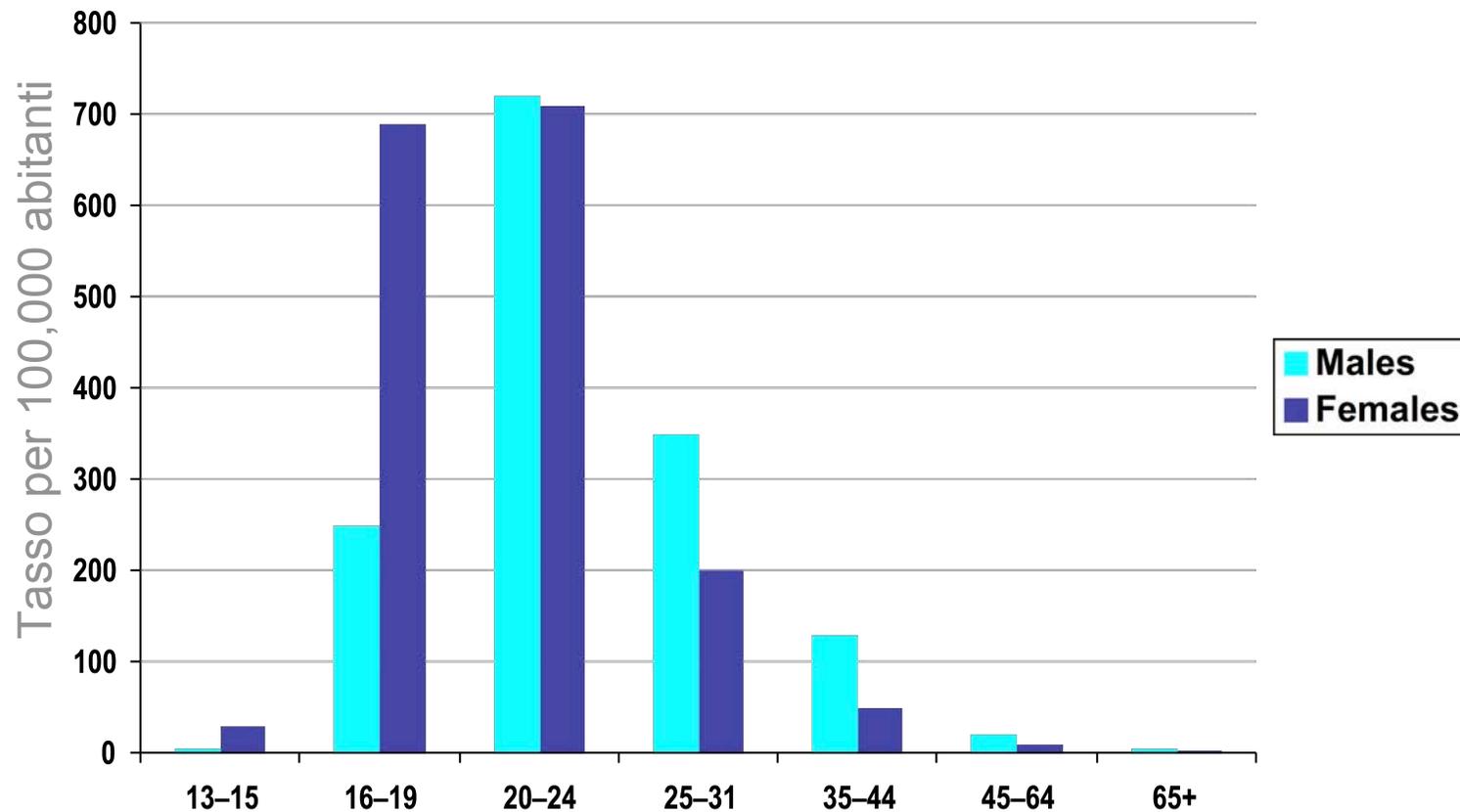
**I passi principali nello sviluppo del cancro della cervice**



Runowicz CD, N Engl J Med 2007 357:1650-3

# Una malattia dei giovani

Tassi di diagnosi di condilomi genitali (primo attacco) in Inghilterra e Galles



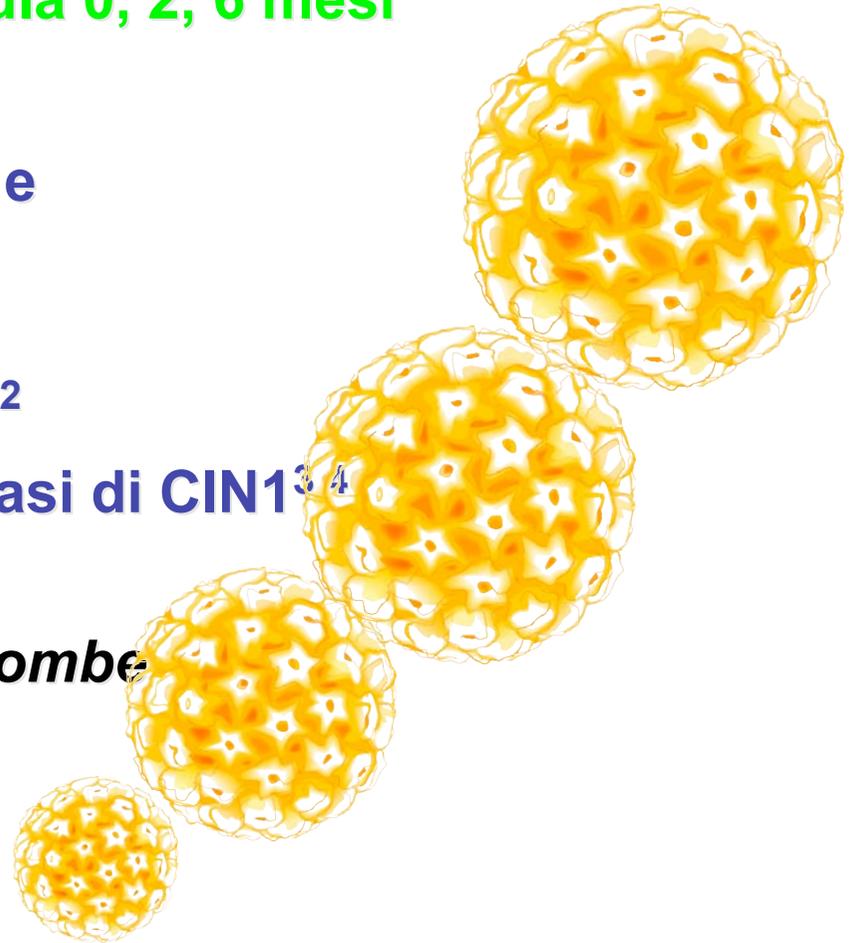
# Condilomi ano-genitali

- un problema comune e imbarazzante
- stress e ansia
- rabbia, isolamento, timore di essere rifiutato
- vergogna
- trattamento difficile e doloroso
- elevato tasso di recidive

# Vaccino quadrivalente anti-HPV

## Gardasil Sanofi Pasteur MSD

- VLP L1 dei tipi 16, 18, 6, 11 - **Schedula 0, 2, 6 mesi**
  - **Diretto contro**
    - **70% di tutte le CIN 2/3 e del cancro cervicale<sup>1</sup>**
    - **90% di tutti i condilomi<sup>2</sup>**
    - **circa 35-50% di tutti i casi di CIN1<sup>3,4</sup>**
- **VLPs prodotte nel *Saccharomyces pombe***
- **Adiuvante:** alluminio idrossifosfato 225 µg



# Vaccino bivalente anti-HPV

## **Cervarix** GlaxoSmithKline

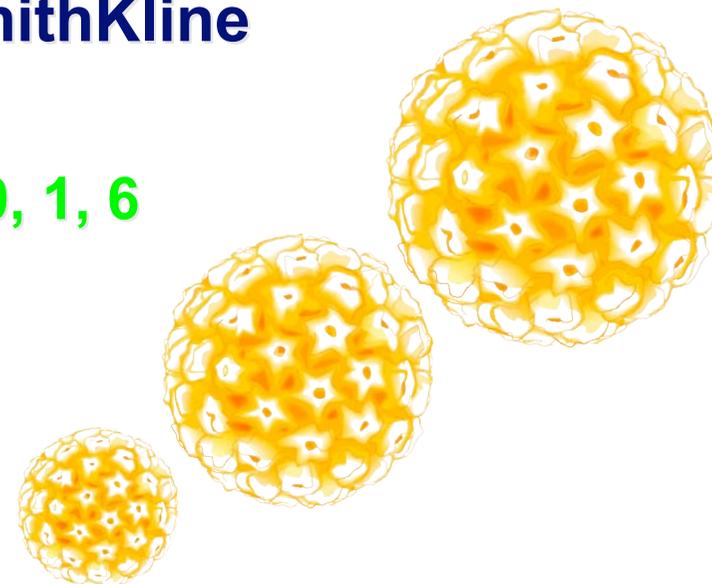
- VLP L1 dei tipi 16, 18 - **Schedula 0, 1, 6 mesi**

**Diretto contro:**

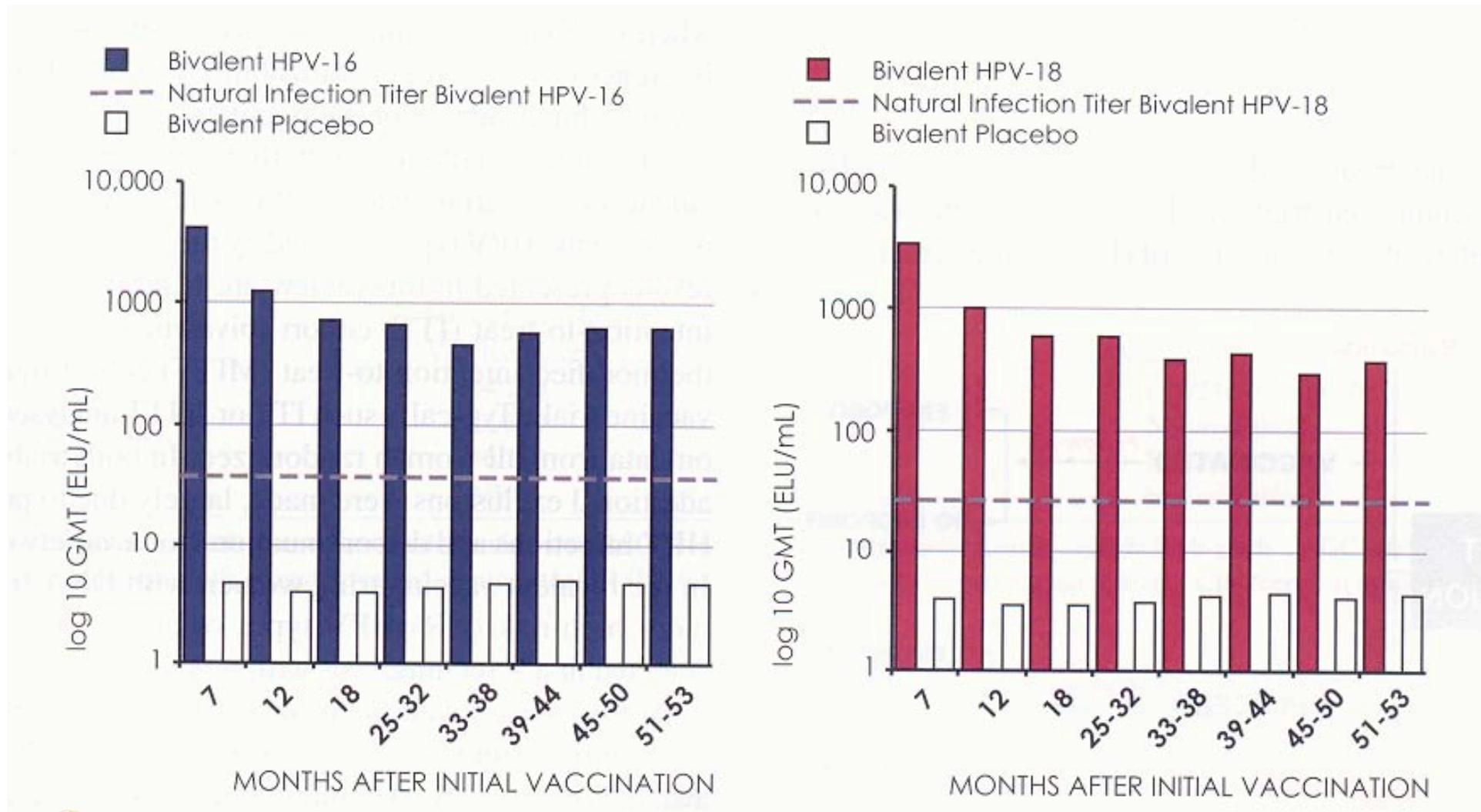
- 70% di tutte le CIN 2/3 e del cancro cervicale<sup>1</sup>

- Circa 25% di tutti i casi di CIN1

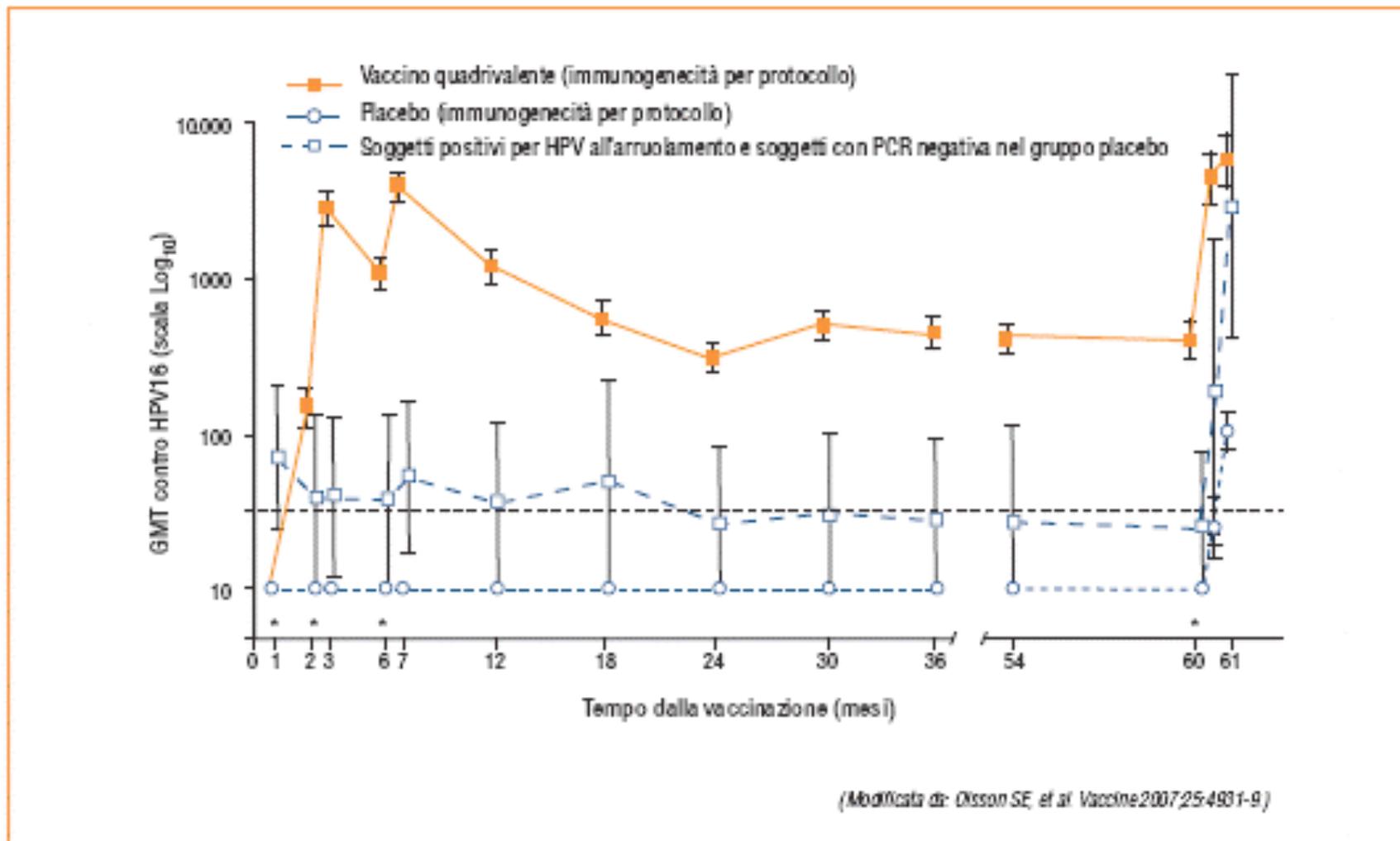
- VLPs prodotte in cellule d'insetto con vettore baculovirus
- **Adiuvante: AS 04** (Idrossido di alluminio + monofosforil lipide A - MPL)



# Media geometrica degli anticorpi anti-HPV dopo l'infezione e dopo la vaccinazione per 54 mesi

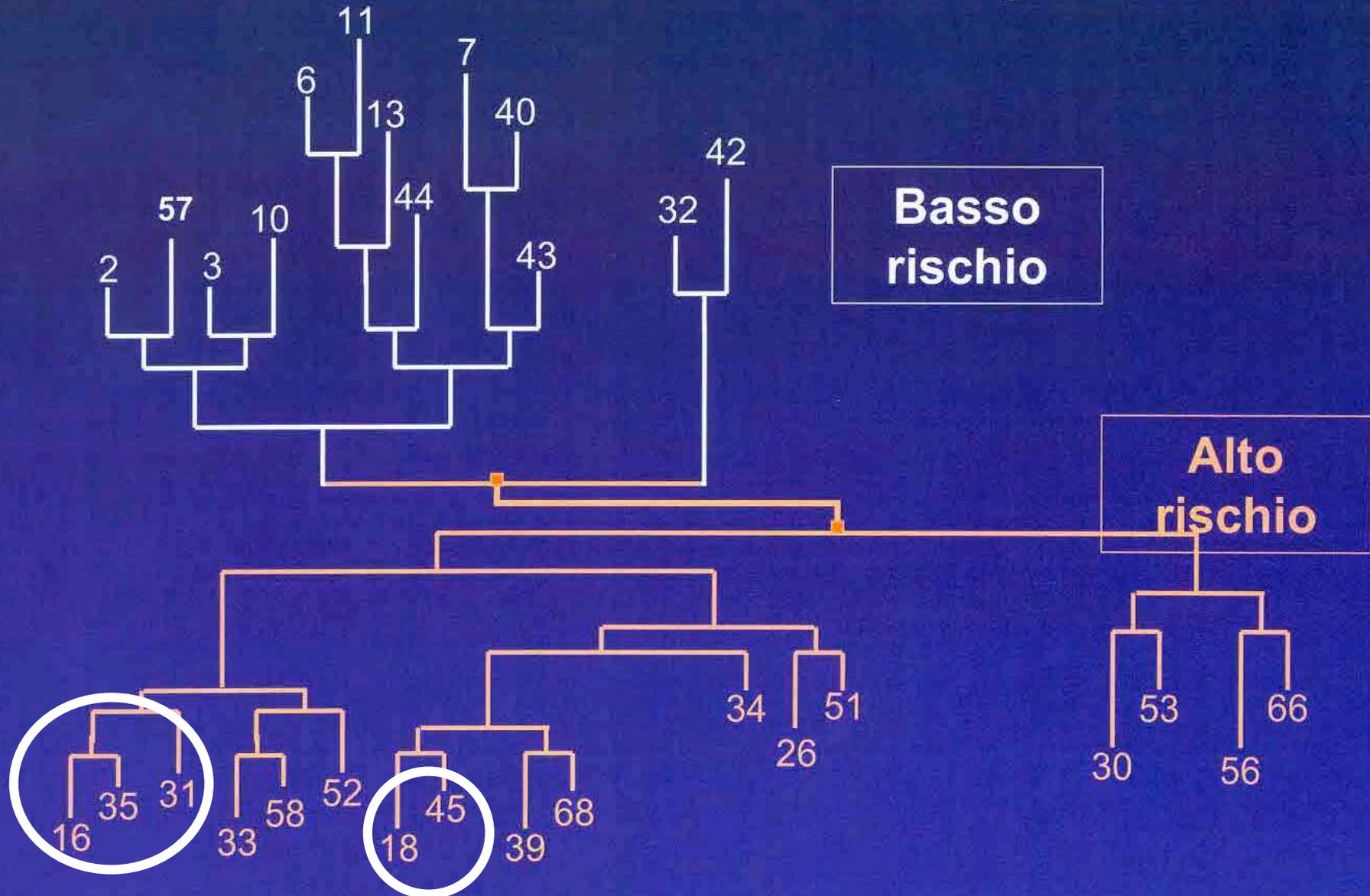


**Titoli medi geometrici di anticorpi anti-HPV 16 in 552 donne, vaccinate con tre dosi di vaccino quadrivalente, appartenenti alla popolazione “per protocollo”, con richiamo dopo 5 anni**



# Protezione crociata – Specificità di tipo

## Classificazione HPV – Albero filogenetico



P. Bonanni, 2009

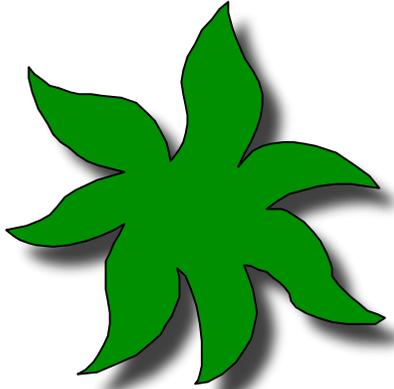
Adapted from Wieland U and Pfister H. Papillomaviruses in human pathology: Epidemiology, pathogenesis and oncogenic role. In: Gross, Barrasso Eds. Human papilloma virus infection: A clinical atlas. Lillstein Mosby: 1997. p1-18

# L'efficacia

- il vaccino quadrivalente è risultato efficace al 98% nel prevenire la neoplasia cervicale intraepiteliale (CIN 2, CIN 3, cancro), dovuta agli HPV 16 e 18 (Future II Study Group NEJM 2007, 356:1915-27)
- il vaccino bivalente è risultato efficace al 98% nel prevenire la persistenza dell'infezione del collo dell'utero per 12 mesi e del 99% nel prevenire la citologia anormale

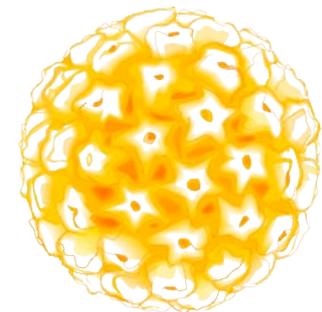


# L'efficacia 2



Il vaccino tetravalente offre inoltre una difesa del 100% nei confronti delle neoplasie vulvari o vaginali e adenocarcinoma, dovuti all'HPV 16 e 18 (Garland SM et al. NEJM 2007, 356:1928-43)

Il vaccino tetravalente offre inoltre una difesa del 100% nei confronti del condiloma acuminato ano-genitale, dovuto all'HPV 6 e 11 (Garland SM et al. NEJM 2007, 356:1928-43)

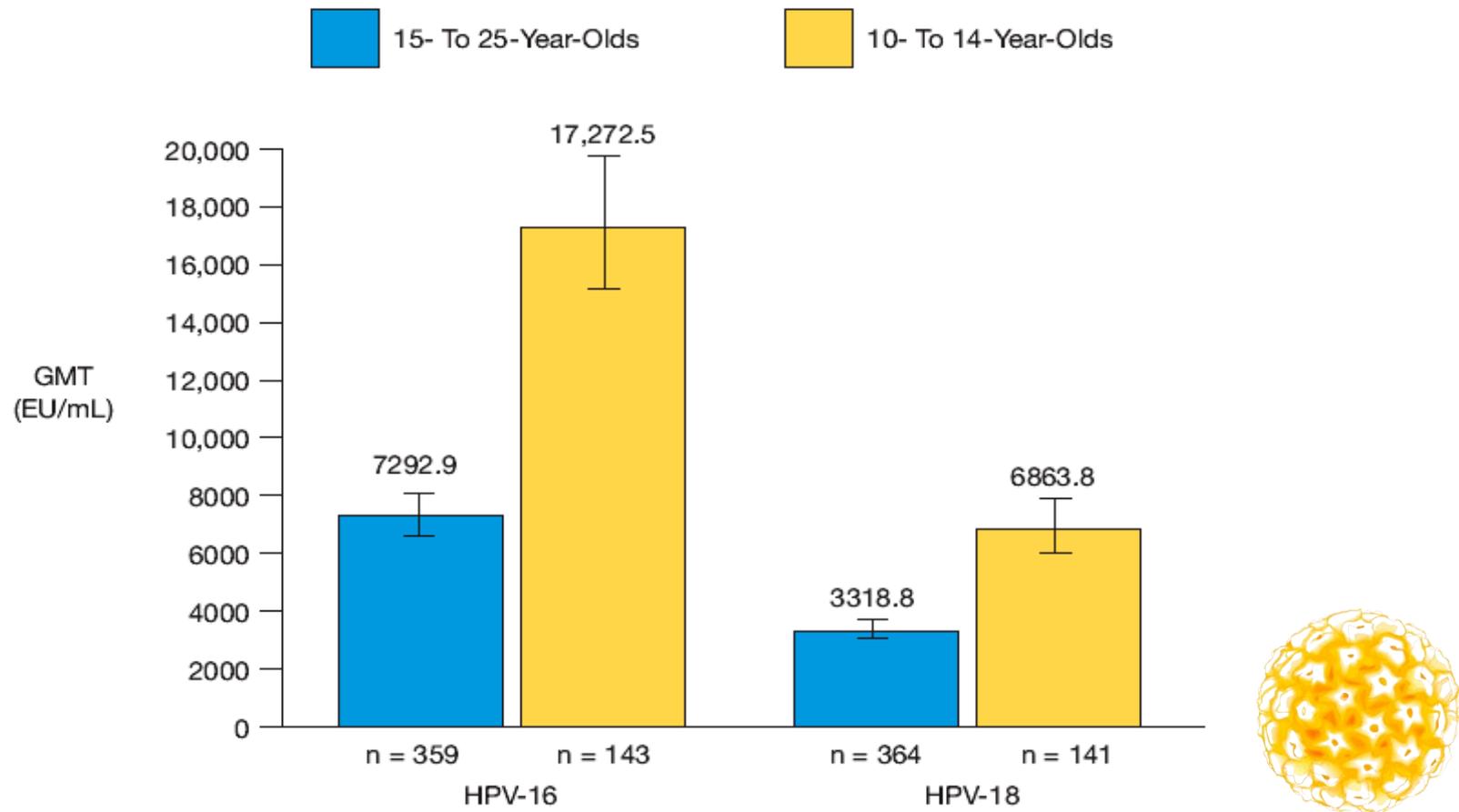


# Quanto dura la protezione dopo la vaccinazione

- lunga durata (8 anni), anche se alcuni soggetti non presentano anticorpi dopo 60 mesi (come avviene con la vaccinazione contro l'epatite B)
- risposta anamnestiche anche i soggetti che non hanno anticorpi

# Immunogenicità nelle ragazze di 10-14 anni

Figure 2. Enhanced immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-containing vaccine in 10- to 14-year-olds when compared with 15- to 25-year-olds at Month 7.

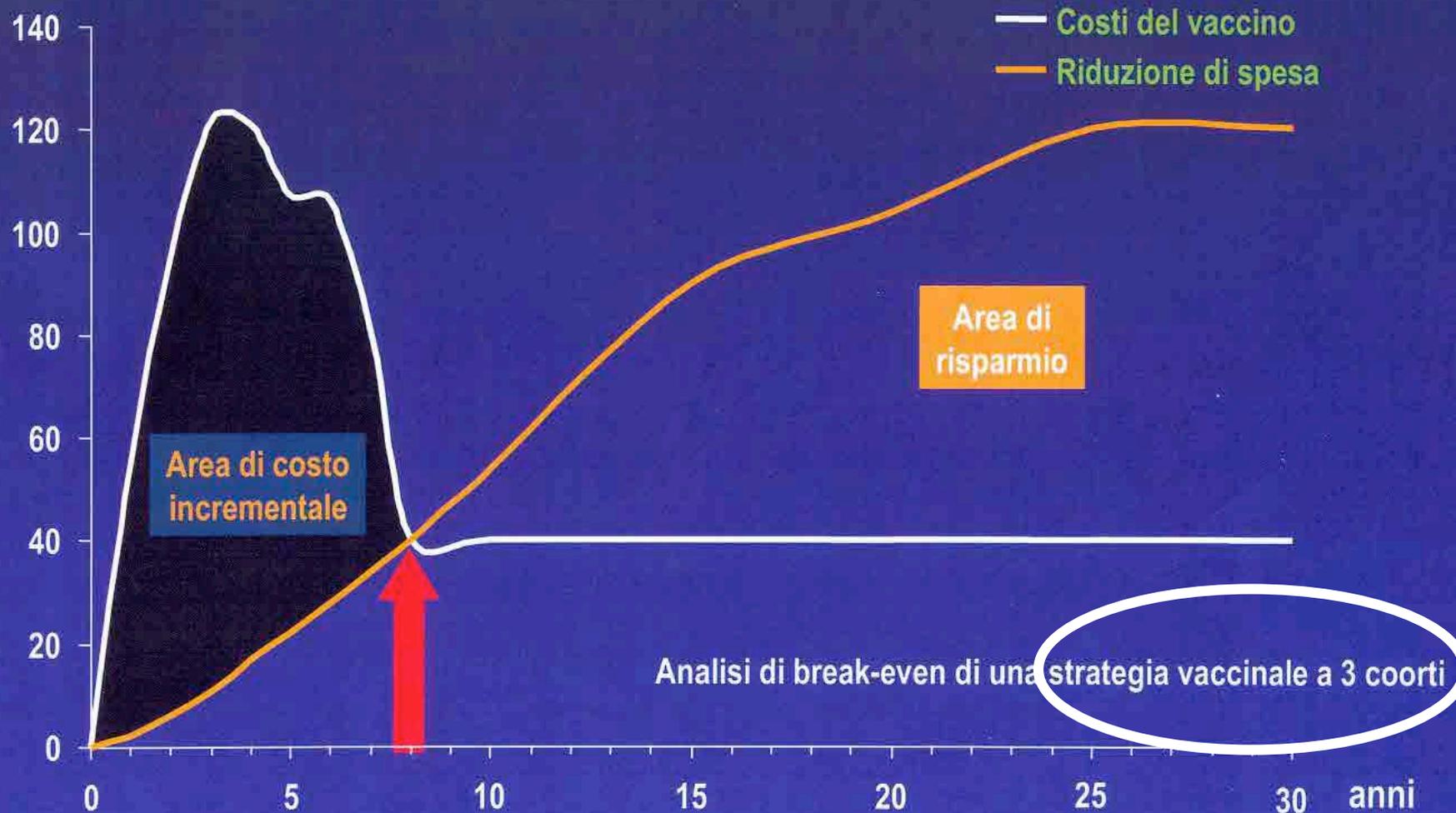


100% di sieropositività per i due sierotipi

Dubin et al. ICAAC 2005

# Costi e risparmi annuali raggiungono l'equilibrio all'8° anno

Euro (Milioni)



# Una donna 25-45 anni può essere vaccinata ?

- vaccinare contro HPV una donna già infettata con HPV non aumenta gli effetti collaterali
- Se ella ha già incontrato l'HPV 18, con il vaccino la possiamo difendere per l'HPV16
- Se ella ha già incontrato l'HPV 16, con il vaccino la possiamo difendere per l'HPV18
- Meno del 4% delle donne è infettato contemporaneamente con l'HPV 16 e con l'HPV18

**Merita sempre vaccinare una donna  
anche se ha fra 25 e 45 anni**

# E nei maschi ?



Vi sono molte prove che nei maschi la vaccinazione può avere effetti positivi, interrompendo la catena di diffusione dell'infezione



E' necessario prevedere un attento esame costo-beneficio, per la scarsa frequenza delle diverse patologie

**Vaccinazione o screening ?**

**Vaccinazione**

**e**

**screening !!**

**Avremo presto un  
vaccino con 6-8  
sierotipi**

**Vaccino  
tetraivalente  
MPRV**

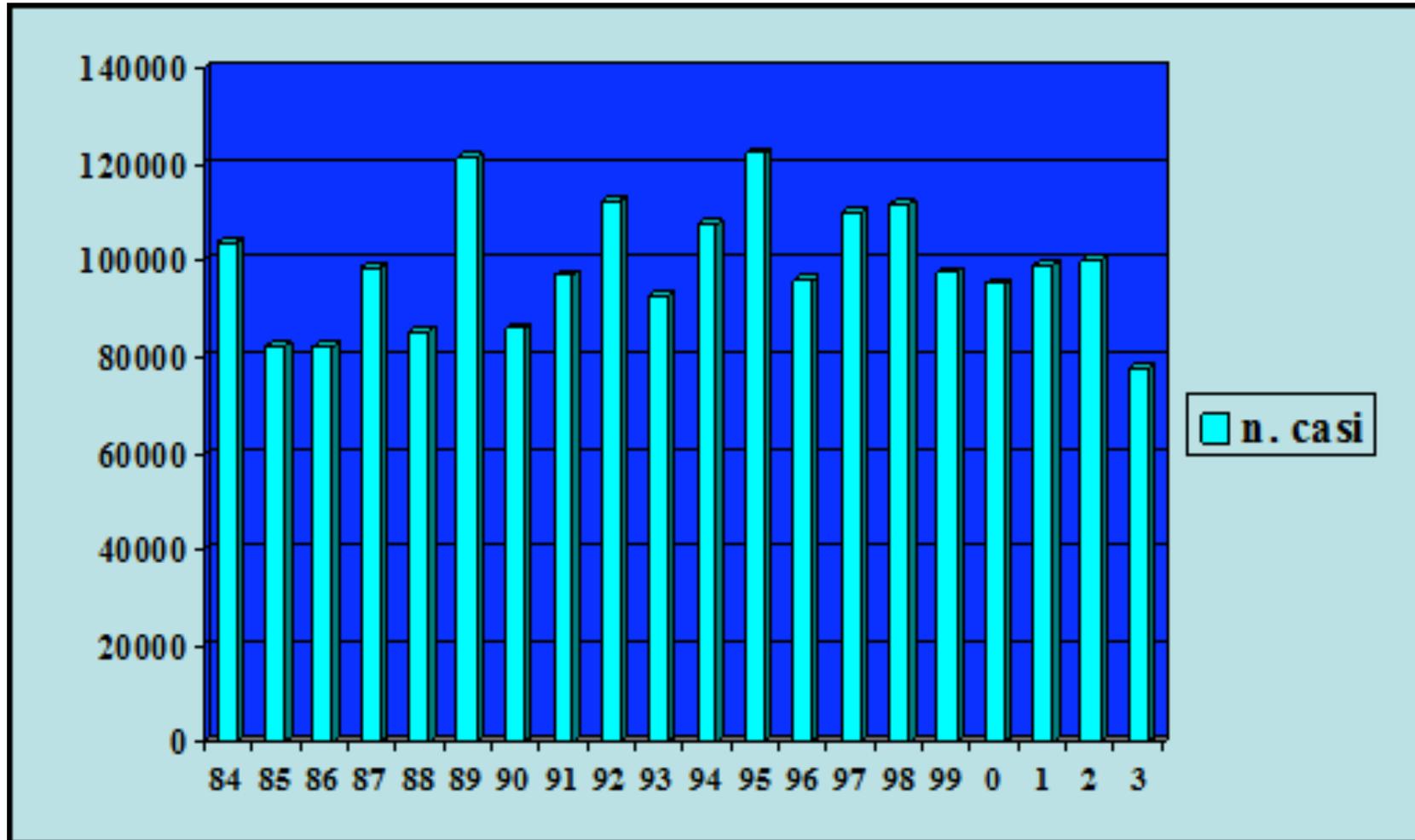
# Il virus varicella-zoster (VZV)

## causa due malattie:

- **la varicella**: caratterizzata da un esantema vescicoloso, generalizzato, pruriginoso, con scarsa febbre
- **l'herpes zoster**: una malattia dei gangli sensitivi (vertebrali e dei nervi cranici), dei nervi e della pelle, dovuta alla riattivazione e moltiplicazione del VVZ, rimasto latente nei neuroni dopo la varicella, a distribuzione metamerica unilaterale.

# Numero dei pazienti con varicella notificati

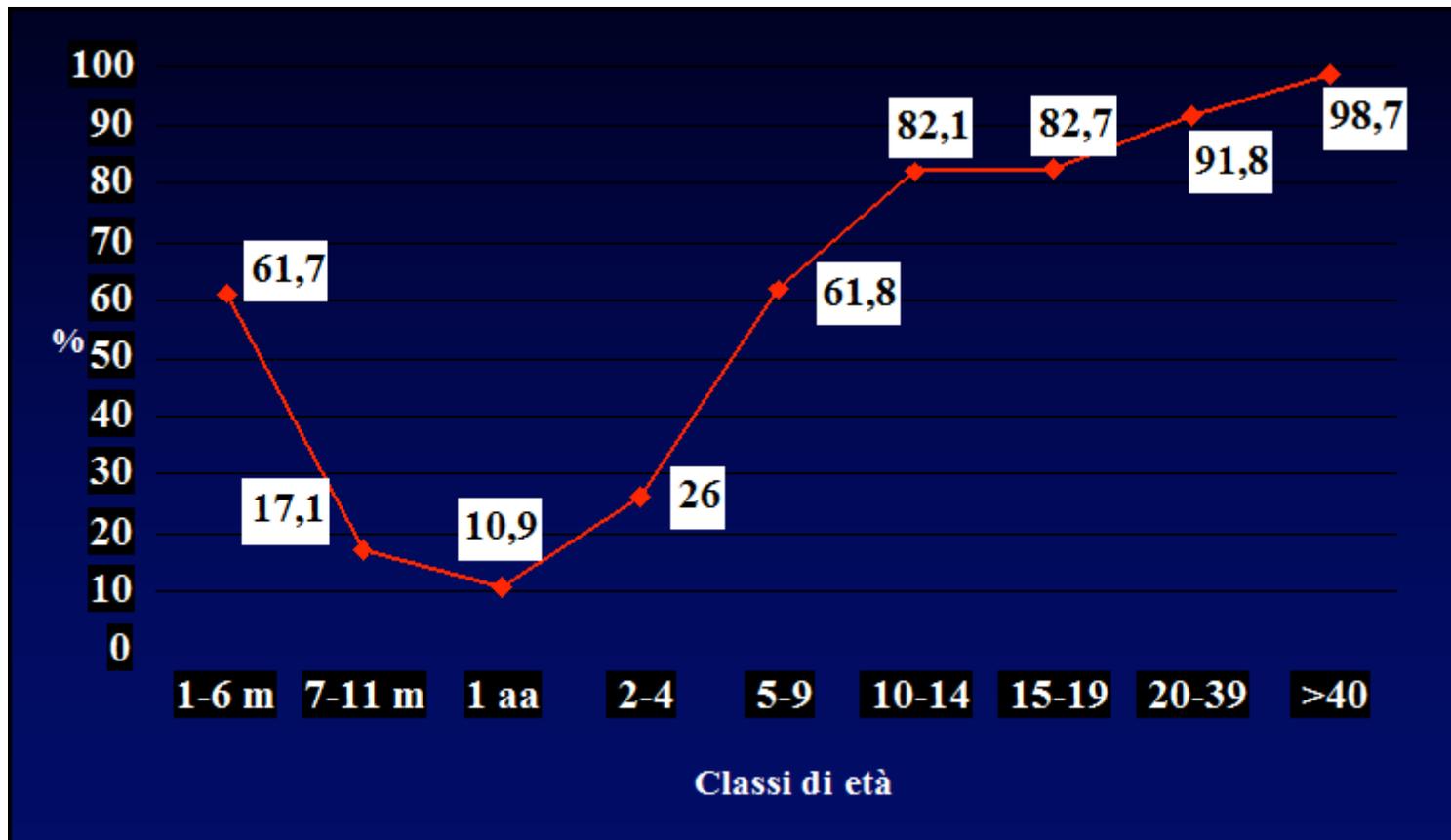
*ISTAT e Ministero della Salute. Italia 1984-2003*



# Sieronegatività stratificata per classi di età in 11 Paesi - 1995-2003

	Classi di età				
	< 5 anni	5-9 anni	10-14 anni	15-19 anni	20-29 anni
Belgio	48,8	12,6	5,8	5,1	3,3
Finlandia	69,1	22,9	6,9	3,3	3,0
Germania	67,4	13,8	4,4	5,9	2,3
Irlanda	58,7	18,3	8,1	5,7	6,2
Israele	51	9,4	10,7	10,8	4,9
<b>Italia</b>	<b>78,3</b>	<b>38,9</b>	<b>18,3</b>	<b>18,1</b>	<b>11,2</b>
Lussemburgo	27	9,9	3,4	2,8	3,2
Olanda	49,3	2,2	1,2	,3	0,0
Regno Unito	52,4	21,7	10,3	8,1	7.1
Slovacchia	67,1	30,1	8,8	4,9	3,7
Spagna	66,8	24,1	8,3	6,2	6,9

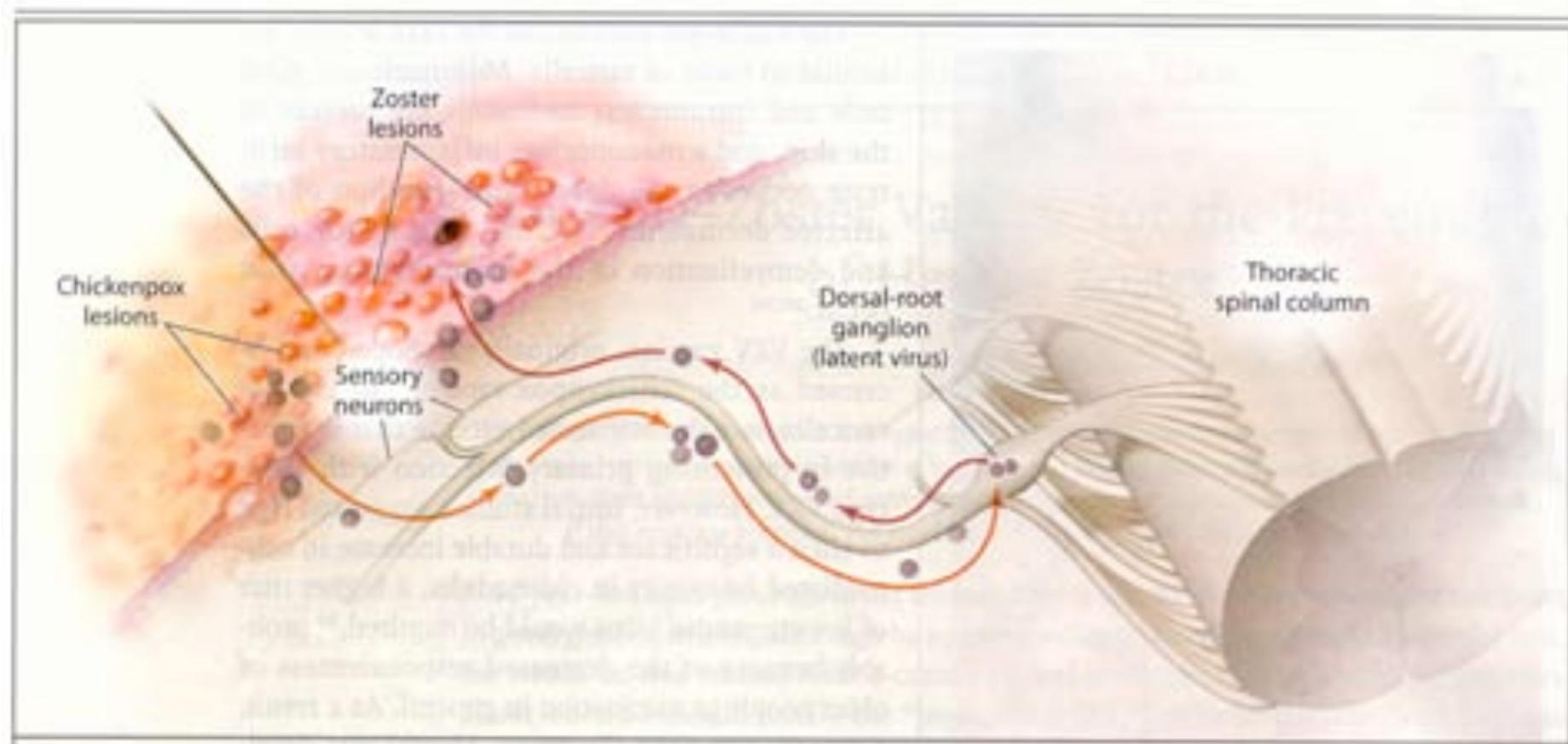
## Prevalenza degli anticorpi anti-VZV in diverse classi di età nella popolazione italiana. (Gabutti G et al, 2001).



**L'RO della varicella  
è di 3,6/10**

**Complicanze gravi (110 pazienti) da varicella  
(Ziebold C et al., 2001) in 14.025.867 soggetti al di sotto  
dei 14 anni (0,78/100.000)**

<b>Tipo di complicanze</b>	<b>Complicanze</b>	<b>Percentuale</b>
Neurologiche (73 casi)	-Cerebellite acuta -Encefalite -Meningite -Paralisi del facciale	66% 30% 2,6% 1,4%
Infettive (31 casi)	-Cellulite -Ascessi -Artrite settica -Osteomielite -Fasciite necrotizzante -Cellulite orbitale -Polmonite pneumococcica	39,1% 28,3% 10,9% 8,7% 6,5% 4,3% 2,2%
Ematologiche (6 casi)	-Porpora trombocitopenica autoimmune -Anemia	5 casi  1 caso



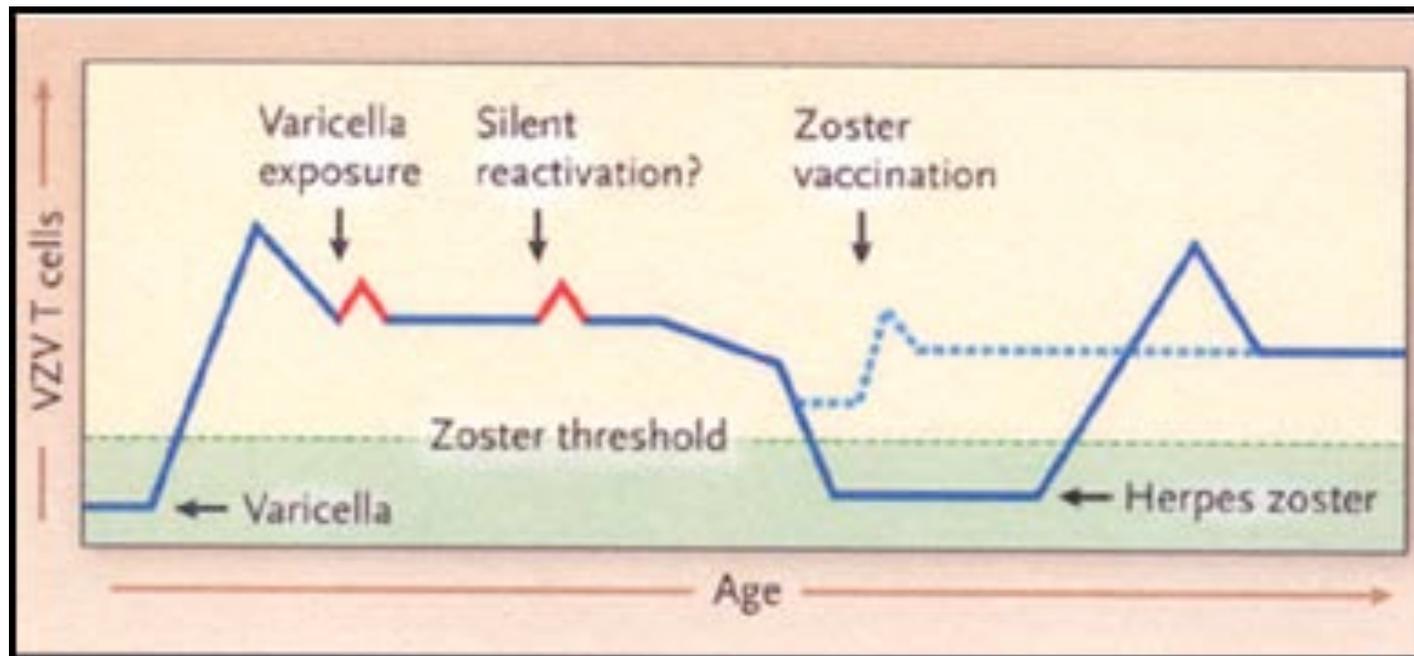
Latenza del virus VZ nei gangli dei nervi sensitivi.

Dopo l'infezione primaria da VZ (varicella) si verifica un'infezione latente da VZ nei gangli vertebrali: lo zoster avviene per una successiva riattivazione del virus.

Kimberlin DW, Whitley RJ. NEJM 2007, 356:1338-43

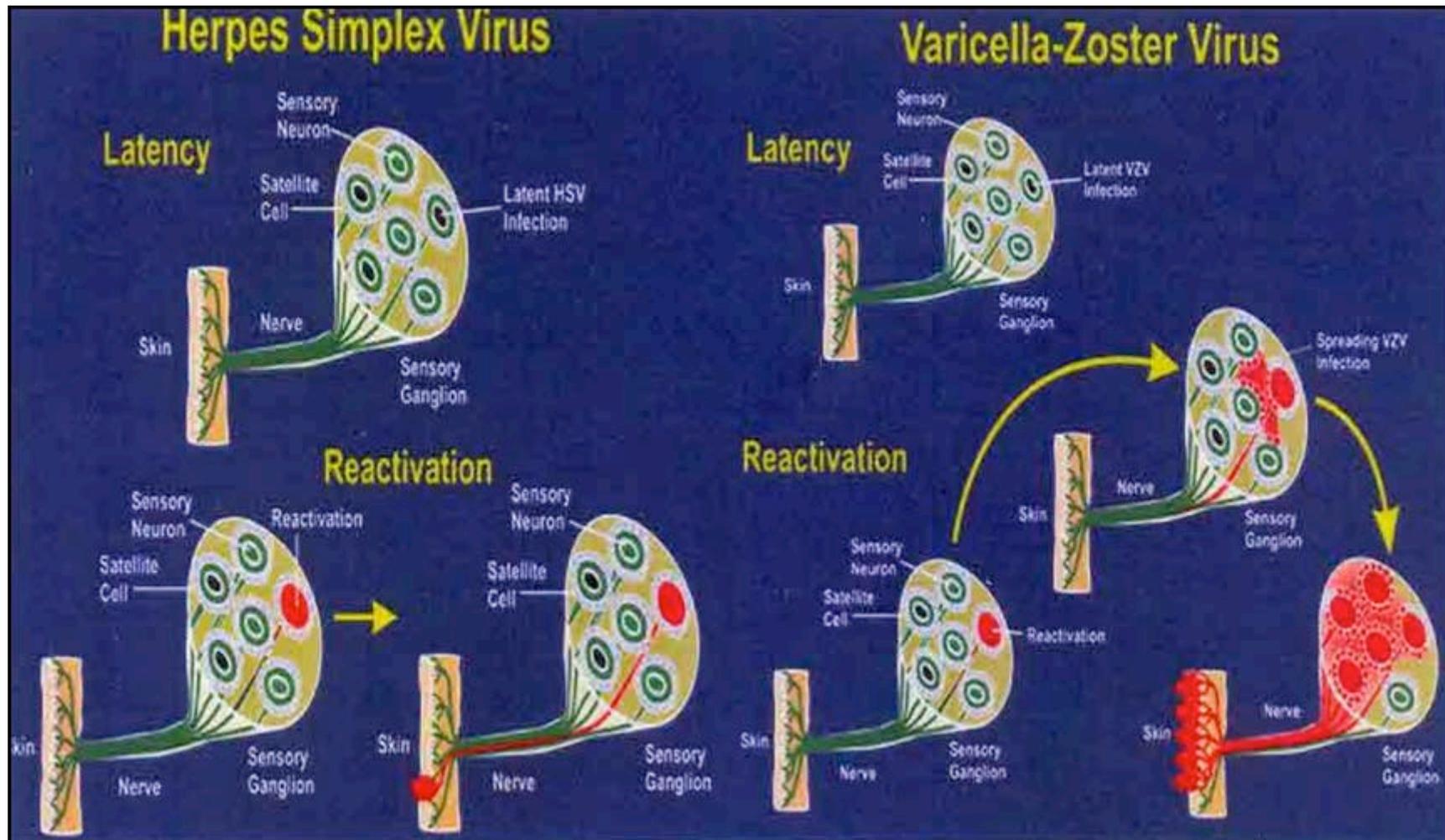
***La riattivazione del VVZ  
dipende da un declino  
dell'immunità cellulo-mediata,  
piuttosto che da una caduta  
dell'immunità umorale  
(anticorpi)***

# Risposta immunitaria verso il virus varicella-zoster (Arvin A, 2005 e 2008)



## Latenza e riattivazione del virus dell'herpes simplex e del virus varicella-zoster nel ganglio sensitivo (Oxman MN, 2010)

I neuroni con il nucleo nero contengono il virus allo stato di latenza, quelli con il nucleo verde indicano riattivazione e, nel caso del VVZ, diffusione dell'infezione all'intero ganglio.





**Il vaccino contro la varicella ha incontrato molte difficoltà ad affermarsi in molte parti d'Italia**

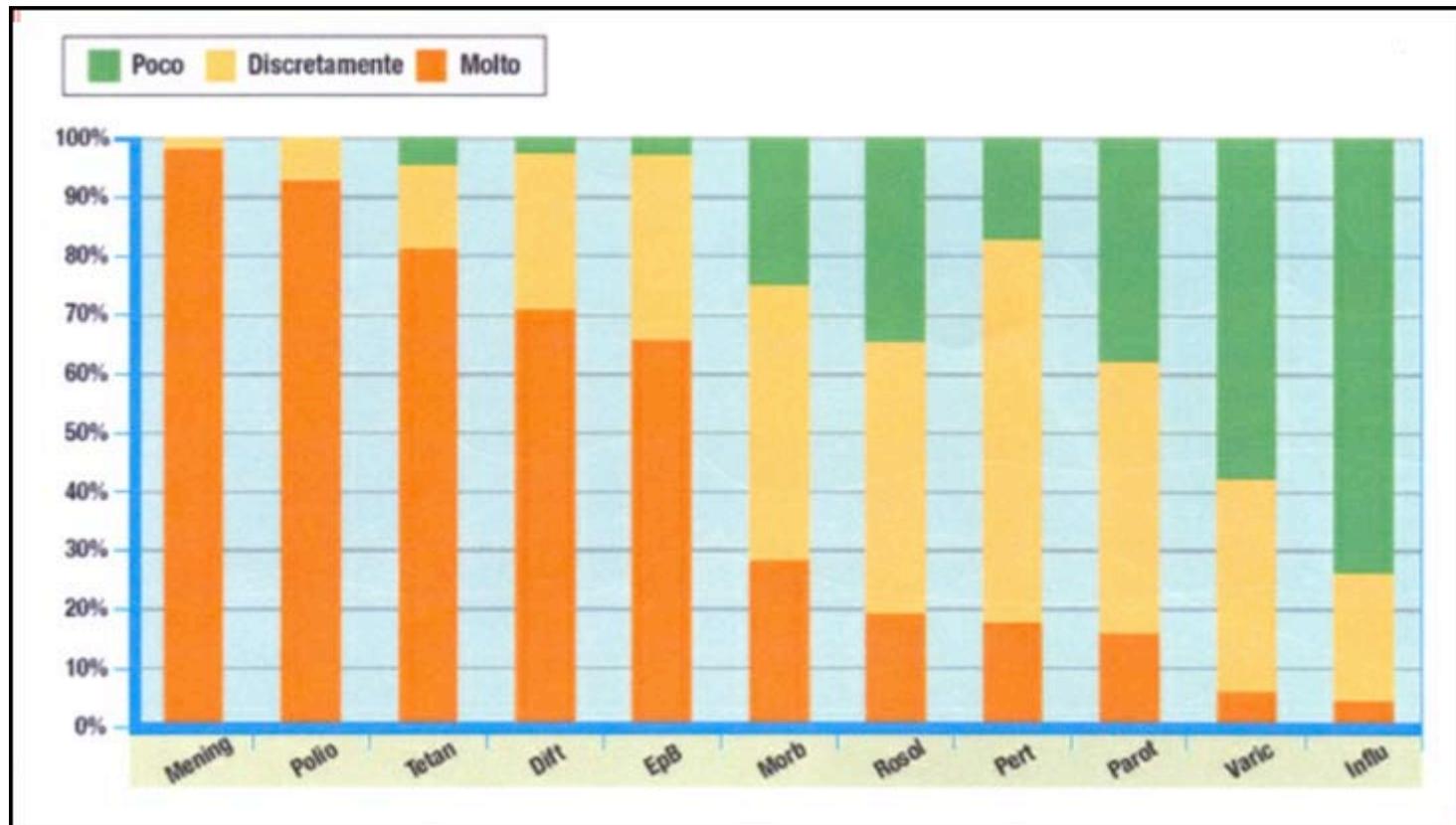


**Nella bozza del nuovo Piano Nazionale Vaccini 2010-2012 la vaccinazione universale contro la varicella non è prevista**

# Le criticità

- relativa benignità della varicella
- temuto trasferimento del virus vaccinico dal vaccinato al convivente suscettibile
- frequenza della varicella *breakthrough* dopo 1 dose
- dubbi sulla durata dell'immunità anche dopo 2 dosi
- effetti collaterali spiacevoli
- rapporto fra vaccinazione contro la varicella e frequenza dell'herpes zoster

# Pericolosità percepita dalle madri per singola malattia (Azzari C et al, 2005)



**Il vaccino  
tetraivalente  
MPRV**

# Il vaccino MPRV risolve questi problemi

- *la raggiunta copertura di oltre il 90% raggiunta per la vaccinazione morbillosa assicura alti livelli di copertura anche per il vaccino varicelloso*
- *le due dosi della vaccinazione morbillosa, da tutti accettate, comporta l'esecuzione di due dosi anche per il vaccino varicelloso*
- *non comporta alcuna aggravio di lavoro da parte dei servizi di vaccinazione e dei pediatri*

# Priorix-tetra

GlaxoSmithKline

- morbillo virus Schwarz  $\geq 10^3$  CCID<sub>50</sub>
  - parotite virus Jeryl Lynn derivato  $\geq 10^{4.4}$  CCID<sub>50</sub>
  - rosolia virus RA 27/3  $\geq 10^3$  CCID<sub>50</sub>
  - varicella virus Oka-RIT  $\geq 10^{3.3}$  pfu
- fiala da 0,5 mL

CCID = cell culture infective dose 50%  
pfu = plaque forming units

Prezzo 114,65 euro  
MPR + V = 108,93 euro

# ProQuad

Sanofi Pasteur MSD

- morbillo virus Enders Edmonson  $\geq 10^3$  CCID<sub>50</sub>
  - parotite virus Jeryl Lynn  $\geq 10^{4.3}$  CCID<sub>50</sub>
  - rosolia virus RA 27/3  $\geq 10^3$  CCID<sub>50</sub>
  - varicella virus Oka-Merck  $\geq 10^{3.99}$  pfu
- fiala da 0,5 mL

CCID = cell culture infective dose 50%  
pfu = plaque forming units

Prezzo 114,65 euro  
MPR + V = 114,20 euro

**Il vaccino Proquad  
della Sanofi Pasteur  
non si trova più in commercio  
da qualche mese e ritornerà  
solo nel 2013**

**La produzione non riesce a  
soddisfare tutte le richieste  
di mercato in Europa**

# Convulsioni febbrili dopo ProQuad

- dopo MPRV (prima dose) il rischio relativo per convulsioni in corso di febbre è di 2,2 volte superiore in confronto all'uso di MPR + V ( $p < 0,05$ ).
- questo rischio è concentrato fra il 5° e il 12° giorno dopo la vaccinazione
- dopo 0-30 giorni il rischio è simile
- il rischio non è più presente alla seconda dose
- L'ACIP ha tolto la preferenza per il vaccino MPRV (Proquad) nelle raccomandazioni 2008

Un fenomeno simile non è stato descritto dopo la vaccinazione con Priorix tetra

# La vaccinazione anti-WVZ nel mondo

- vaccinazione universale contro la varicella a 1 anno di età in tutti i nuovi nati negli Stati Uniti (1996), Canada, Brasile, Giappone, Corea, Australia, Uruguay, Germania, Finlandia
- in Italia, vaccinazione universale a 1 e 5-6 anni di età in Sicilia (2002), nel Veneto, in Puglia, in Toscana e in altre Regioni con vaccino monocompotente o con MPRV
- in Italia vaccinazione a 12 anni per i suscettibili, in quasi tutte le Regioni italiane



Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/vaccine](http://www.elsevier.com/locate/vaccine)



Economic evaluation of varicella vaccination in Italian children and adolescents according to different intervention strategies: The burden of uncomplicated hospitalised cases

Paolo Bonanni<sup>a,\*</sup>, Sara Boccalini<sup>a</sup>, Angela Bechini<sup>a</sup>, Kurt Banz<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Department of Public Health, University of Florence, Viale Morgagni 48, 50134 Florence, Italy

<sup>b</sup> Outcomes International, Basel, Switzerland

***“Complessivamente l’analisi conferma i favorevoli effetti, clinici ed economici della vaccinazione universale contro la varicella, in Italia, con due dosi di vaccino”***

## **Vaccinare contro la varicella ?**

***Anche tenendo conto, solo delle spese  
per l'Aciclovir, prescritto dai pediatri  
per la prevenzione e la cura  
della varicella,  
converrebbe economicamente***

***Vaccinare !***

# Quindi:

- due dosi di MPRV a tutti
- femmine e maschi
- una a 13-15 mesi e una a 4-6 anni

**Vaccino trivalente  
vivo, attenuato,  
per via nasale,  
contro l'influenza**

**Questo vaccino  
dovrebbe entrare  
in commercio nella  
prossima stagione  
influenzale**

## Confronto fra il vaccino vivo attenuato e il vaccino inattivato contro l'influenza (CDC, 2003)

Caratteristiche	LAIV	Vaccino inattivato
Via di somministrazione	Spray nasale	Iniezione intramuscolare
Tipo di vaccino	Virus vivi	Virus uccisi
Numero di ceppi virali inclusi nel vaccini	3 (2 influenza A e 1 B)	Come nel LAIV
Nuovi ceppi virali nel vaccini	Annualmente	Come il LAIV
Frequenza della somministrazione	Annualmente	Come nel LAIV
Può essere somministrato a bambini e adulti ad alto rischio di complicazioni, in seguito all'infezione influenzale	No	Sì
Può essere somministrato ai membri della famiglia o ai contatti stretti di persone ad alto rischio che sono immunocompromesse	Sì preferisce il vaccino inattivato	Sì*
Può essere somministrato ai membri della famiglia o ai contatti stretti di persone ad alto rischio che sono immunocompetenti	Sì	Sì
Può essere somministrato insieme ad altri vaccini	Sì	Sì
Se si tratta di un altro vaccino vivo, o è somministrato insieme o debbono passare 4 settimane	E' prudente aspettare 4 settimane	Sì
Se si tratta di un vaccino inattivato si può somministrare insieme, ma anche entro 4 settimane	Sì	Sì

\*Comprese le persone immunocompromesse, come infezione da HIV, tumori maligni, soggetti che ricevono terapie immunosoppressive