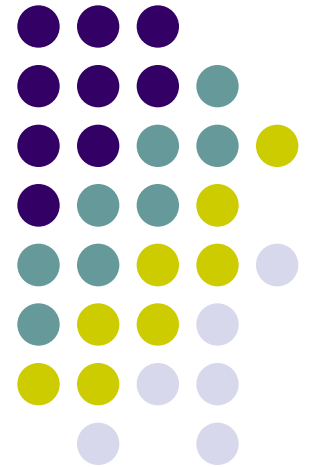


Immunoprofilassi



Immunità naturale e adattativa



- Risposte immunitarie naturali, sempre presenti, intervengono subito, in modo aspecifico verso il diverso dal “self”
- Risposte immunitarie adattative, si attivano solo in alcuni casi, tardivamente, sulla base dei segnali delle risposte naturali, in modo estremamente specifico verso il diverso dal “self” che le ha indotte



Immunità naturale

- **L'immunità naturale** è rivolta ad interi gruppi di microorganismi patogeni (**cioè non è finemente specifica**).
- Essa si basa su:
 - - barriere anatomiche o funzionali che impediscono o rallentano la penetrazione dei microorganismi
 - - su meccanismi, come l'infiammazione, la fagocitosi, il complemento, le cellule NK, che combattono precocemente i microorganismi invasori o le cellule alterate
- Le cellule responsabili posseggono recettori (Pattern Recognition Receptors) che riconoscono strutture molecolari comuni ad interi gruppi di patogeni.



Immunità acquisita

- **L'immunità acquisita** si sviluppa progressivamente durante la vita e deriva dal tipo di sostanze estranee (antigeni) con cui esso viene in contatto.

IMMUNITA'



IMMUNITA'

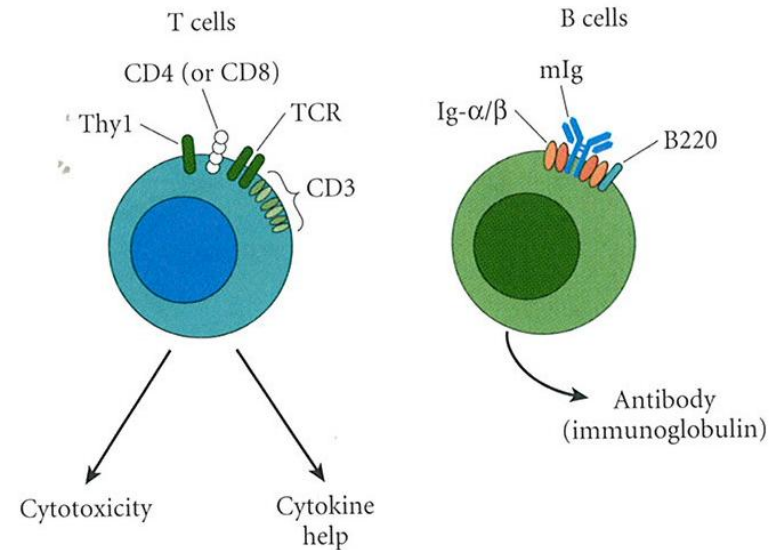
resistenza dell'organismo alle infezioni, legata alla produzione di anticorpi (IMMUNITA' UMORALE) o alla presenza di cellule immunocompetenti (IMMUNITA' CELLULO-MEDIATA).

ANTICORPI (o IG)

molecole proteiche prodotte da cellule del sistema immunitario (linfociti B), in grado di riconoscere in modo specifico un antigene (= molecola estranea all'organismo, "non self")

IMMUNITA' CELLULO-MEDIATA

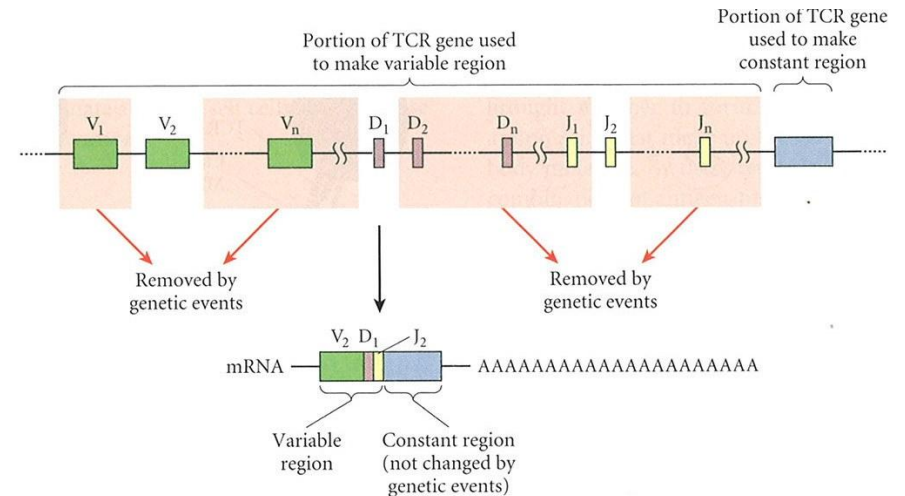
assicurata da cellule (linfociti T) sensibilizzate specificamente, che agiscono localmente a contatto con l'antigene (azione citotossica diretta o mediata da linfocine)



I recettori dei linfociti T



- I linfociti T maturano nel timo e esprimono sulla superficie i TCR che sono codificati da geni che vanno incontro a processi di riarrangiamento nel corso della maturazione delle cellule T.

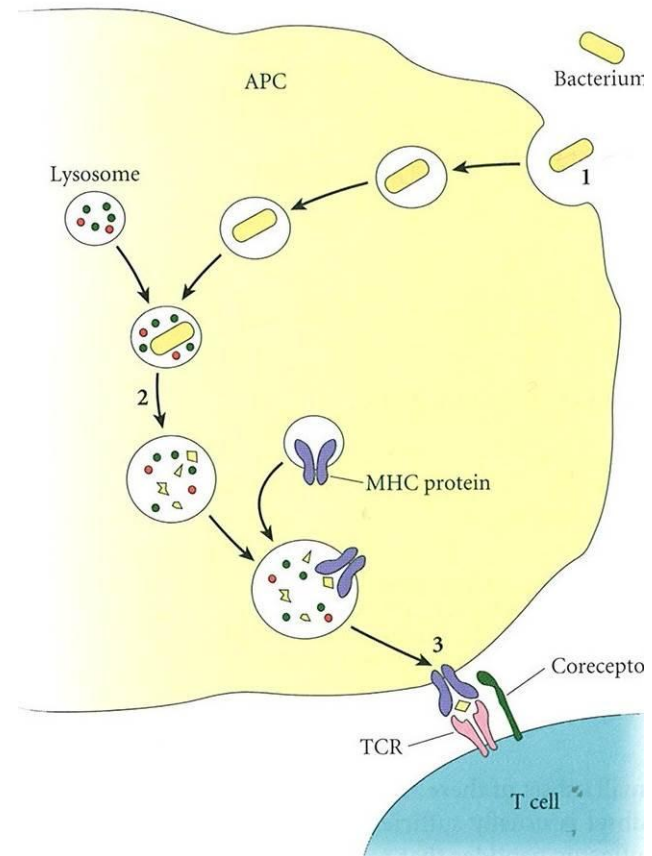


10^{12} possibilità di combinazioni

Attivazione della risposta immunitaria



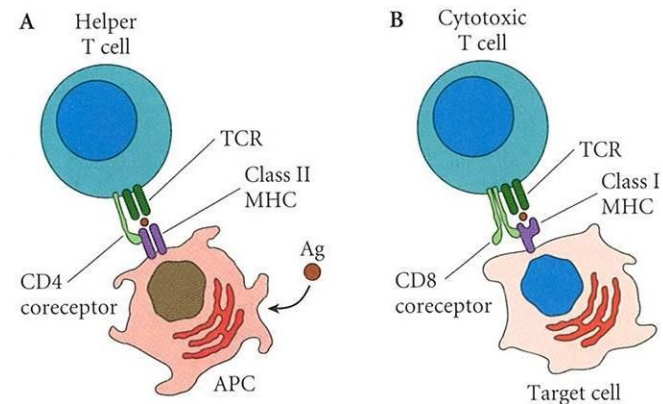
- L'antigene per poter attivare il sistema immunitario deve essere processato dalle APC che successivamente lo «presentano» alle cellule T assieme a proteine del MHC



Attivazione dei linfociti T



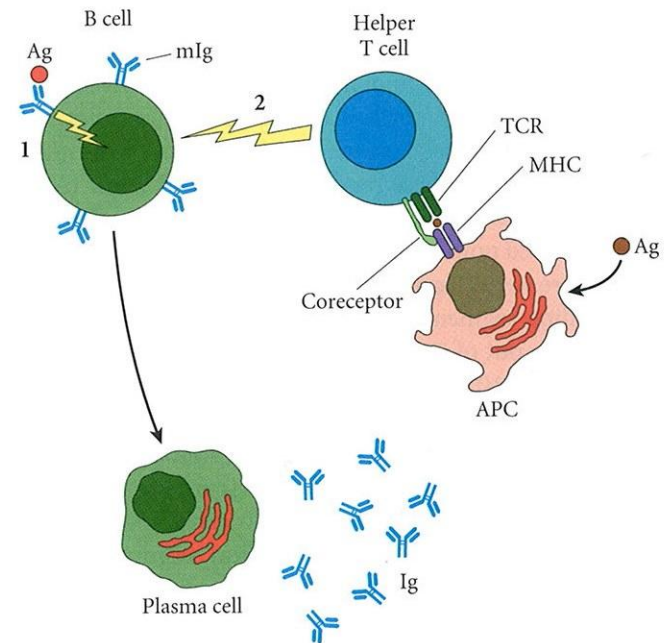
- Le cellule T oltre ai TCR presentano dei co-recettori (CD4 e CD8) che interagiscono con i MHC che presentano l'antigene:
 - CD4 si lega a MHC di classe II e hanno una funzione «helper» di promozione della risposta immunitaria:
 - Umorale (TH2)
 - Cellulo-mediata (TH1)
 - CD8 si lega a MHC di classe I e attiva la risposta T citotossica che distrugge le cellule che esprimono un determinato antigene



Attivazione dei linfociti B



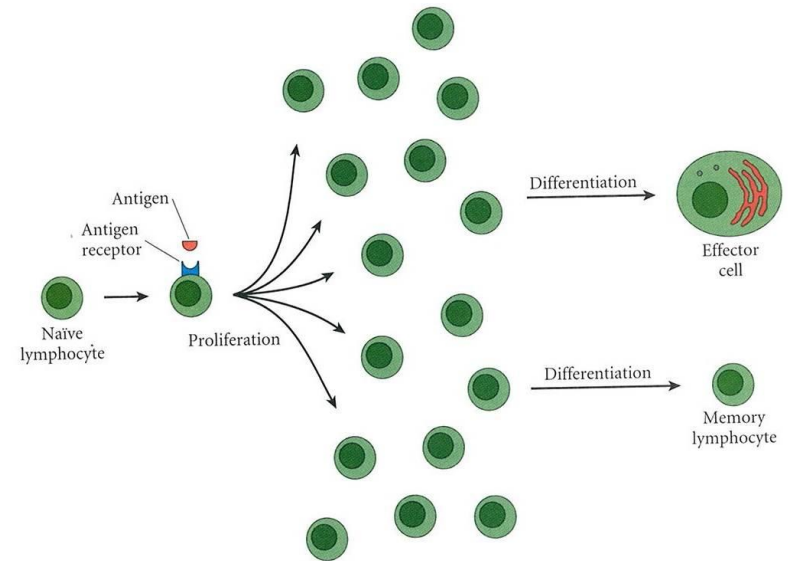
- Anche le cellule B presentano un recettore BCR (IG di membrana) che hanno la stessa specificità di antigene degli anticorpi che verranno prodotti dal linfocita attivato (plasmacellula)
- Le cellule B presentano MHC II e quindi possono fungere anche da APC.
- Il linfocita TH riconosce l'antigene presentato assieme al MHC II dalle APC e attiva il linfocita B



Memoria immunitaria



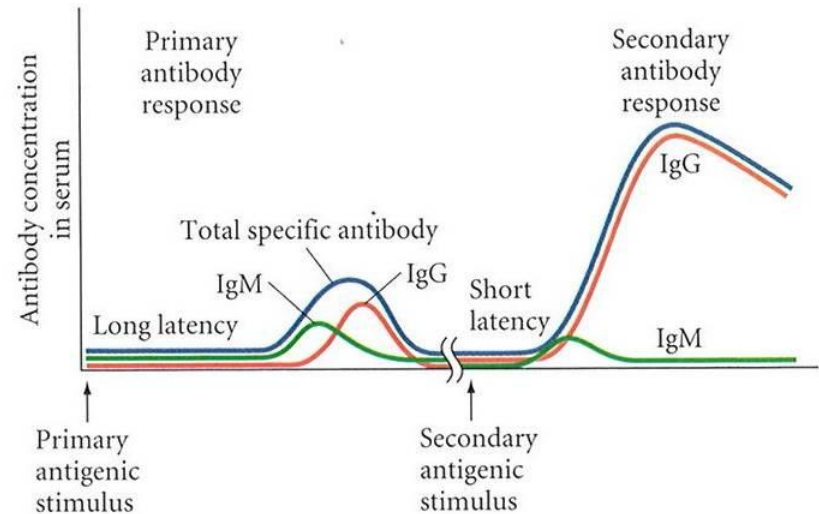
- Linfociti T e B *naive* dopo stimolazione antigenica specifica proliferano differenziandosi successivamente in cellule effettrici ed in cellule memoria



La risposta anticorpale



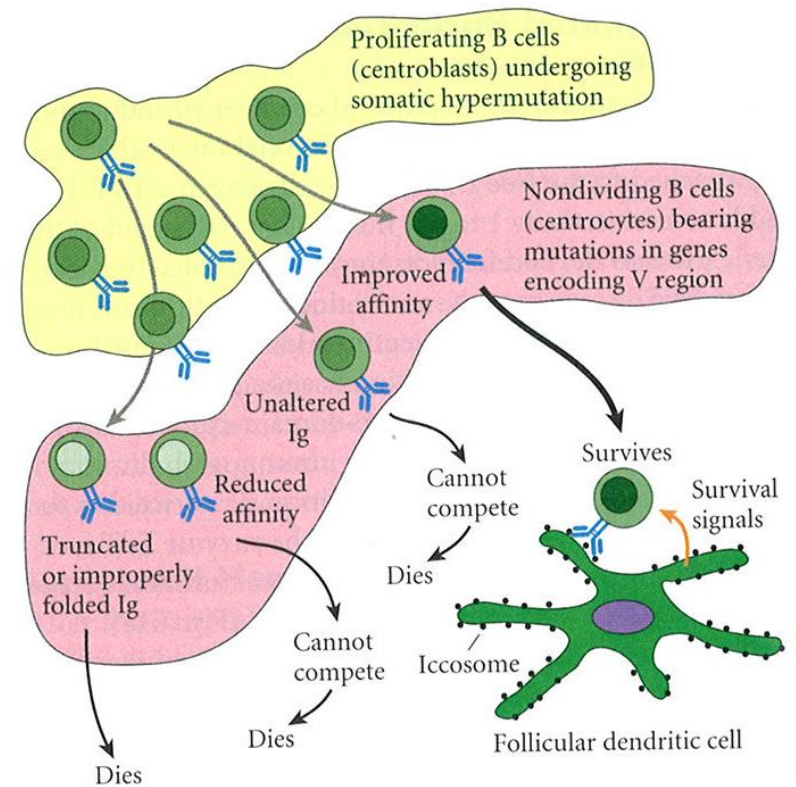
- Risposta primaria caratterizzata da un periodo di latenza (ca 10 gg) e da una prevalenza di anticorpi IgM che verranno progressivamente sostituiti da IgG
- Risposta secondaria quantitativamente superiore alla primaria, con una latenza più breve e costituita prevalentemente da IgG ad elevata avidità.



Maturazione dell'affinità degli Anticorpi



- La maturazione dell'affinità è dovuta a:
 - introduzione di mutazioni puntiformi negli esoni della regione variabile, nella fase di SHM nei centri germinali dei follicoli linfoidi secondari
 - Selezione delle cellule B con mutazioni risultanti in maggiore affinità per l'antigene esposto sulle FDC
 - Le altre andranno incontro ad apoptosi
- L'avidità delle IgG aumenta nel corso della risposta immunitaria e nelle esposizioni successive all'antigene





IMMUNOPROFILASSI

- **ATTIVA** : risposta dell'organismo ad uno stimolo antigenico; segue a malattia (o infezione asintomatica) o vaccinazione; è specifica; in genere è duratura (mesi-anni)
- **PASSIVA** : da somministrazione di sieri immuni:
 - Immunoglobuline umane: *polivalenti o specifiche*.
 - Sieri (eterologhi) di animali immunizzati; breve durata (fino a 2 sett.); possibili reazioni allergiche *siero antibotulino, siero antiofidico, siero antitetanico*



VACCINAZIONE

- *somministrazione di antigeni per stimolare l'immunità attiva nei confronti di determinati microrganismi patogeni, per proteggere dall'infezione o dalla malattia.*



Successi della vaccinazione

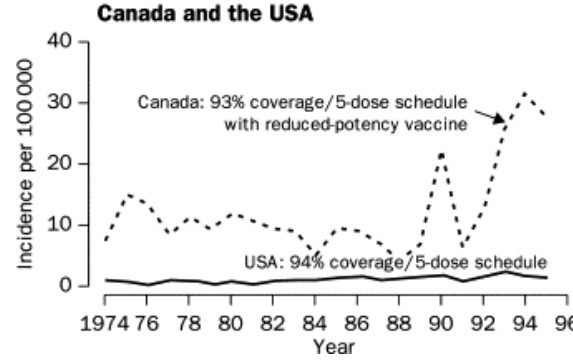
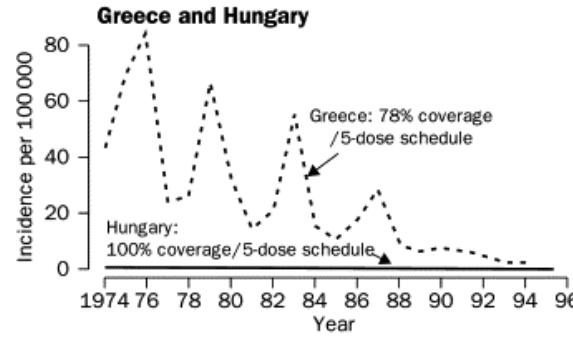
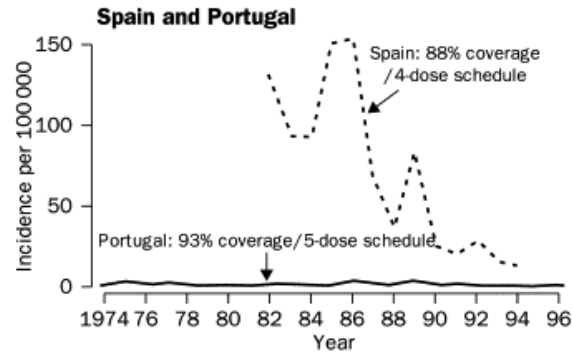
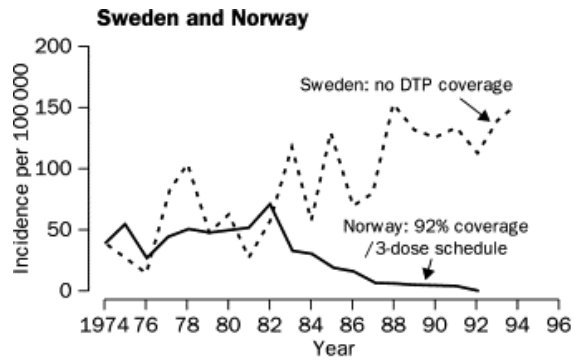
- 8 maggio 1980: dichiarazione di eradicazione del VAIOLO da parte dell'OMS
- Giugno 2002: eradicazione della POLIOMIELITE dalla Regione Europea dell'OMS
- In Italia malattie nei confronti delle quali sono state condotte vaccinazioni di massa sono state praticamente eliminate (Difterite) o ridotte ad un incidenza molto bassa (Tetano, HBV, Hib)

Impatto dei vaccini sulle malattie infettive - USA



Table 1 The impact of vaccines on disease burden in the US

Disease	Max. no. cases (year)	Cases in 2001	Reduction in disease (%)
Smallpox	48 164 (1901)	0	100
Diphtheria	206 939 (1921)	2	99.99
Pertussis	265 269 (1934)	4788	98.20
Tetanus	1560 (1923)	26	98.34
Polio	21 269 (1952)	0	100
Measles	894 134 (1941)	96	99.99
Rubella	57 686 (1969)	19	99.97
Mumps	152 209 (1968)	216	99.86
Haemophilus influenzae type b	20 000 (1992)	51	99.75



- Incidenza di pertosse in paesi confinanti con diversi livelli di copertura vaccinale per DTP



I vaccini

Preparati biologici di elevato potere antigenico somministrati per indurre uno stato di immunità attiva nei riguardi di determinati microrganismi patogeni con il fine di proteggere dalle rispettive infezioni o dalla manifestazione della malattia.

Primo vaccino usato su base empirica: vaccino antivaaioloso (Jenner, inoculazione virus vaiolo vaccino per proteggere da vaiolo umano)

PRINCIPALI VACCINI PER LE INFEZIONI BATTERICHE NELL'UOMO



- *Corynebacterium diphtheriae*: tossoide difterico purificato
- *Bordetella pertussis*: frammenti acellulari di *B. pertussis* arricchiti da antigeni ottenuti con IG
- *Clostridium tetani*: tossoide tetanico purificato
- *Neisseria meningitidis*: polisaccaride purificato /reverse genetics
- *Haemophilus influenzae di tipo b*: polisaccaridi coniugati con una proteina
- *Streptococcus pneumoniae*: antigeni coniugati con una proteina / polisaccaridi purificati

I PRINCIPALI VACCINI PER LE INFEZIONI VIRALI NELL'UOMO



- Vaiolo: virus vivo di specie animale diversa (vaccino)
- Rabbia: virus Inattivato
- Epatite A: virus Inattivato
- Influenza: virus Inattivato
- Poliomielite: virus Inattivato / Attenuato
- Influenza: virus Attenuato
- Morbillo: virus Attenuato
- Parotite: virus Attenuato
- Rosolia: virus Attenuato
- Varicella zoster: virus Attenuato
- Epatite B: VLP subunità Antigeniche Vaccino Ricombinante
- Papilloma: VLP subunità Antigeniche Vaccino Ricombinante



Costituzione dei vaccini

Allo stato attuale possiamo distinguere i seguenti tipi di vaccini:

- Microrganismi vivi attenuati
- Microrganismi uccisi o inattivati
- Frazioni di microrganismi
- Antigeni microbici purificati
- Anatossine o tossoidi
- Vaccini anti-idiotipo (utilizzati in malattie autoimmuni e neoplastiche)
- Vaccini da manipolazioni genetiche



Vaccini vivi attenuati

Costituiti da virus o batteri che mantengono la capacità di moltiplicarsi nell'organismo del vaccinato, stimolando le sue difese immunitarie, ma sono incapaci di provocare manifestazioni cliniche di malattia.

Messi a punto selezionando mutanti avirulenti, ad es. con ripetuti passaggi in terreni colturali o in colture cellulari in condizioni di moltiplicazione non ottimali. Attualmente correntemente usati i vaccini vivi attenuati:

- virali: poliomielite (vaccino orale di Sabin), morbillo, rosolia, parotite, varicella
- batterici: TBC (BCG, bacillo di Calmette e Guerin), febbre tifoide (vaccino antitifico Ty 21a, batteri privi di galattosio-epimerasi)

Vaccini uccisi o inattivati



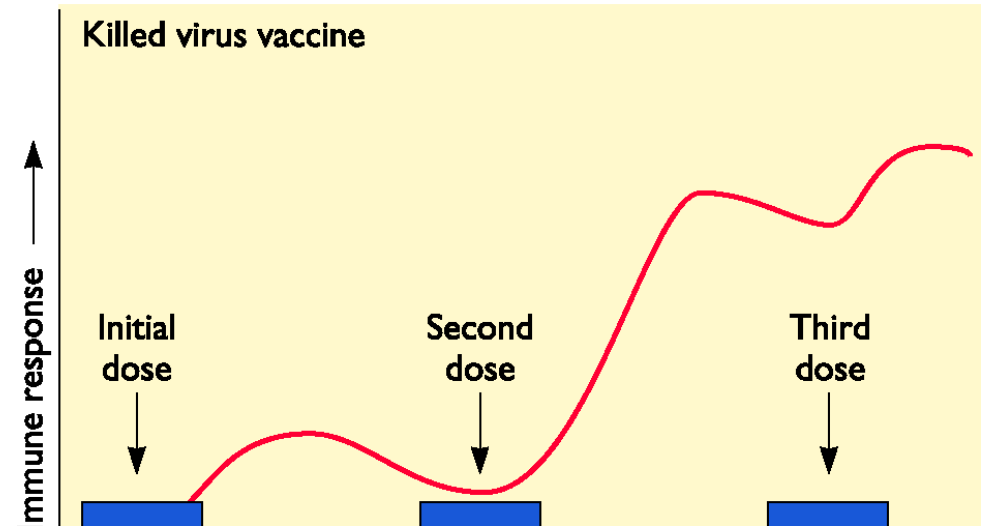
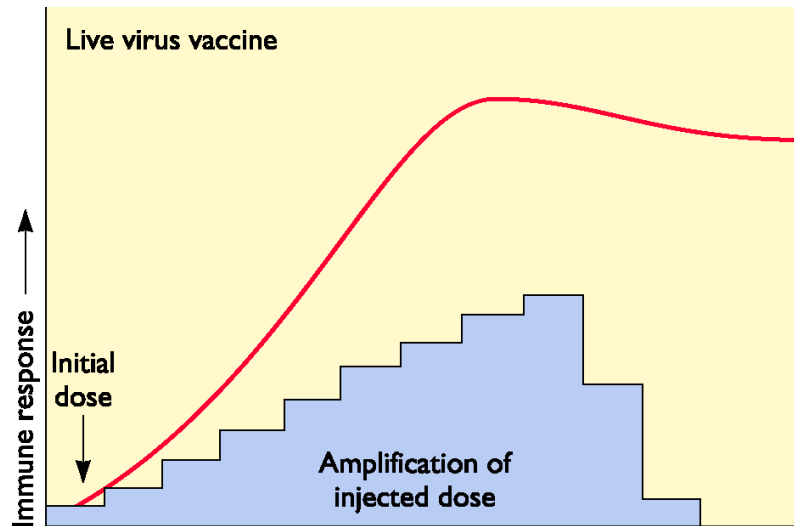
Costituiti da virus o batteri uccisi con mezzi fisici (calore, raggi UV) o chimici (formolo, fenolo, acetone, betapropiolattone) che ne rispettano l'integrità antigenica.

Si utilizzano per microrganismi per cui non è possibile attenuazione stabile; conferiscono immunità minore.

Tra questi:

- virali: rabbia, influenza, poliomielite (di Salk), Epatite A
- batterici: pertosse, colera, tifo-paratifo

Vaccini attenuati vs inattivati



Frazioni di microrganismi



Alcuni vaccini inattivati provocano spesso reazioni indesiderate al punto di inoculazione o reazioni generali. Ad es. vaccino anti-influenzale a virus interi uccisi. Per ovviare a questi inconvenienti sono stati preparati vaccini costituiti da microrganismi inattivati e frammentati, ma senza purificazione degli antigeni protettivi, che risultano meno reattogeni e sufficientemente immunogeni. Tra questi:

- virale: influenza (vaccino anti-influenzale split)
- batterico: pertosse

Antigeni purificati



Per alcuni microrganismi è noto che certi antigeni di superficie svolgono un ruolo essenziale per la loro virulenza: sono proprio questi antigeni che hanno la massima importanza nello stimolare le difese immunitarie dell'ospite. L'impiego di tali antigeni offre il vantaggio di poter utilizzare vaccini purificati da altre componenti tossiche dei microrganismi e di ridurre, quindi, le reazioni indesiderate. Appartengono a questa categoria vaccini:

- virali: influenza (vaccini antinfluenzali a subunità costituiti dagli Ag di superficie purificati emoagglutinina e neuroaminidasi)
- batterici: anti pneumococco (polisaccaridi capsulari dei sierotipi più frequenti), antimeningococcico (polisaccaridi capsulari del sierogruppo C), anti Haemophilus Influenzae tipo B, antitifico (Ag Vi di superficie)



Anatossine o tossoidi

Esotossine trattate con formolo 0.4% per un mese a 38-40° C. perdono la loro tossicità mantenendo invece il potere antigenico.

Inoculati allo stato fluido o adsorbiti su idrossido di alluminio o fosfato di alluminio per aumentare l'immunogenicità

Esempi:

- anatossina tetanica
- anatossina difterica

Vaccini antiidiotipo



I determinanti idiotipici della regione variabile degli anticorpi sono a loro volta in grado di stimolare la produzione di anticorpi. Parte degli Ab antiidiotipo è in grado di mimare l'Ag originale sostituendosi nei processi di immunizzazione. Rispetto ai corrispondenti Ag virali, batterici o parassitari tali vaccini potrebbero avere il vantaggio di non suscitare reazioni tossiche o allergiche

Vaccini antiidiotipo



l'anticorpo anti idiotipo è simile alla struttura dell'antigene, ma diverso per la natura proteica.



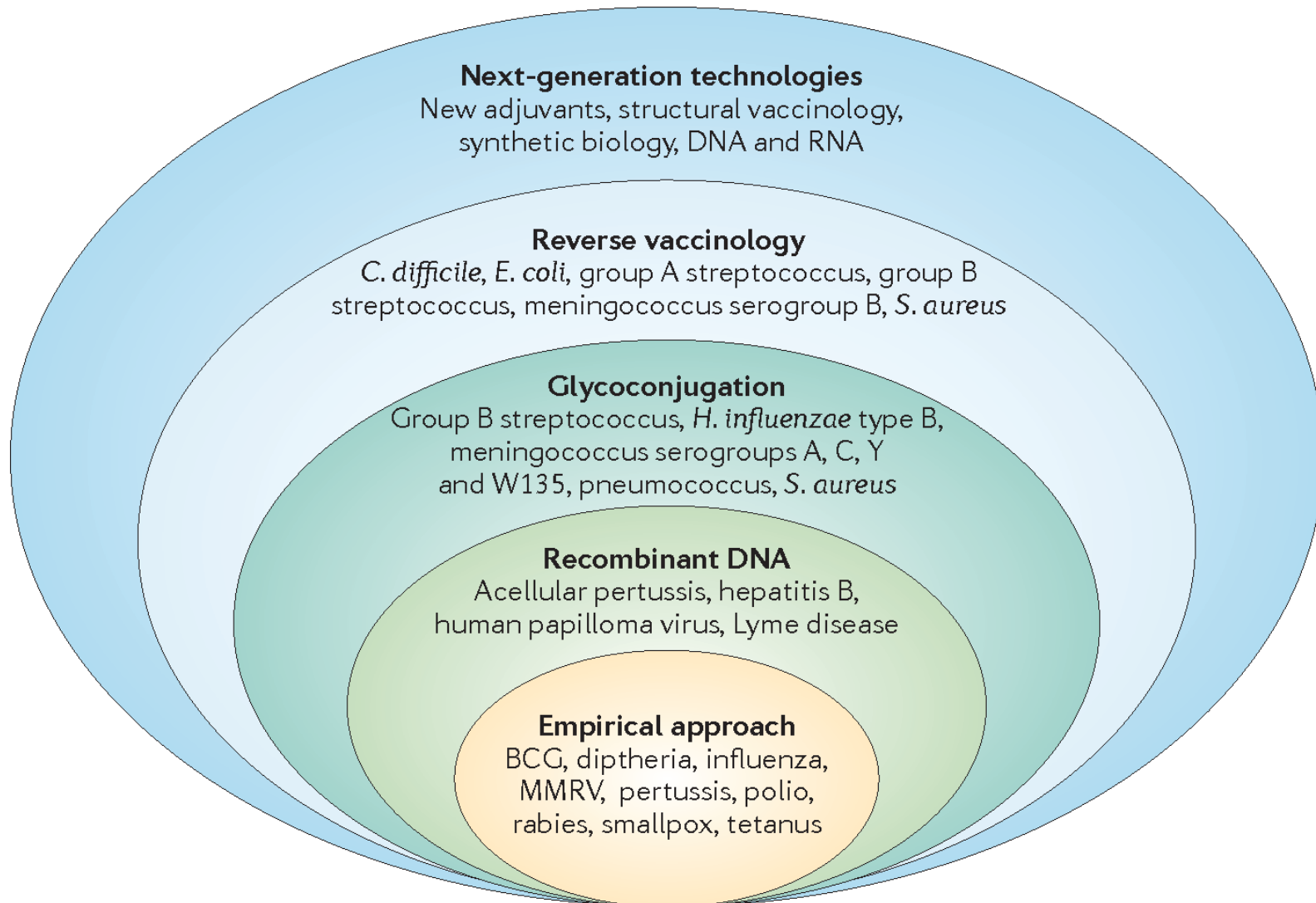
Manipolazioni genetiche e produzione di vaccini



Le tecniche del DNA ricombinante sono state utilizzate per individuare i determinanti antigenici dei microrganismi, clonarli e produrli in grande quantità in un sistema ospite di facile moltiplicazione.

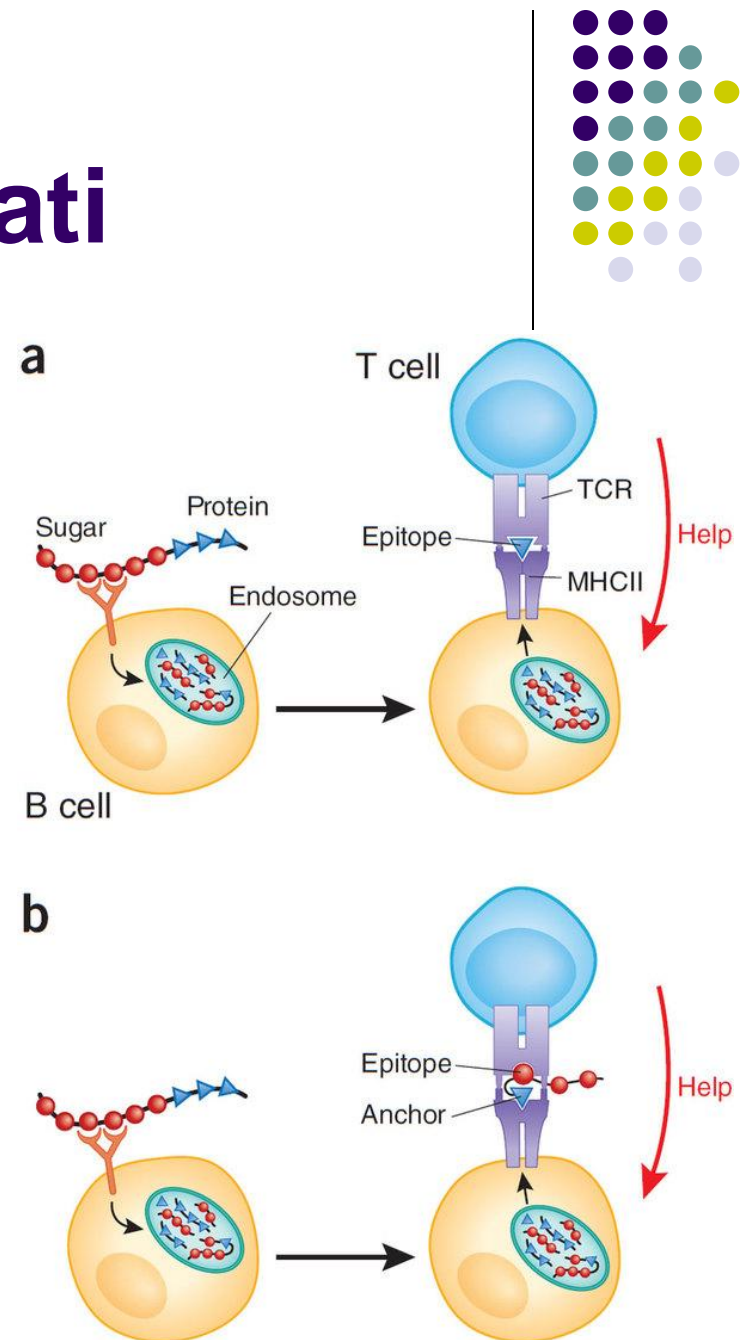
L'attuale vaccino contro l'epatite B è stato il primo vaccino virale ad essere prodotto con tali tecniche (gene HBsAg clonato nel lievito *Saccharomyces cerevisiae*)

Nuove tecnologie



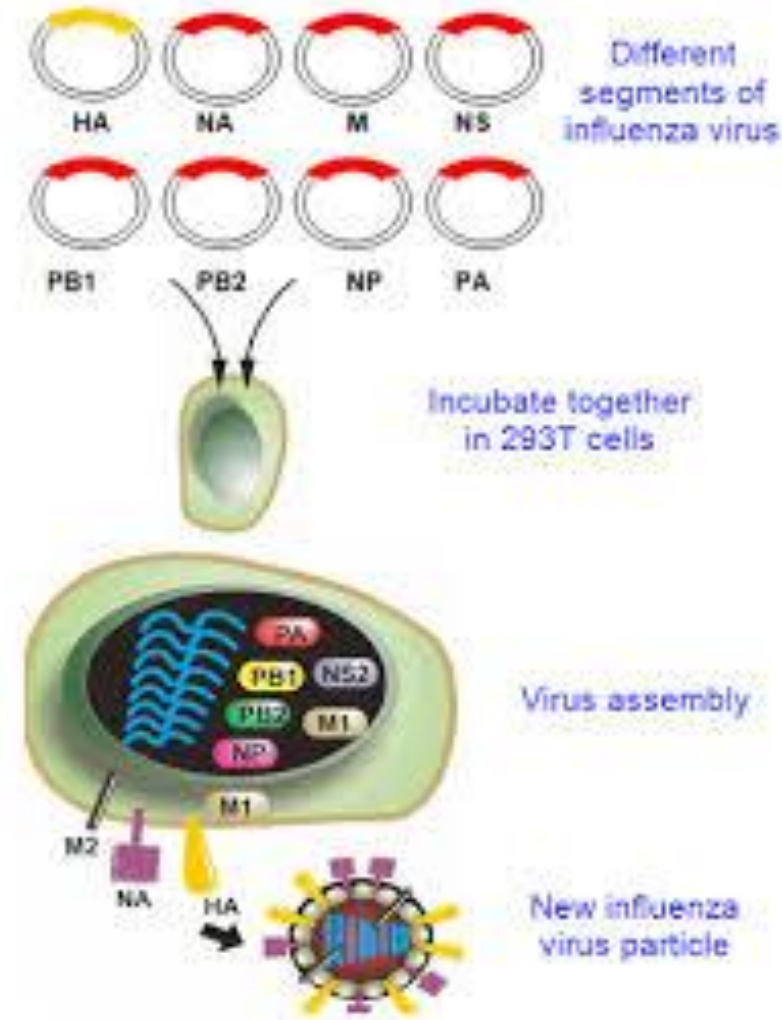
Vaccini glico-coniugati

- Un polisaccaride capsulare è scarsamente immunogeno nell'animale e non è immunogeno nel bambino piccolo, diventa un forte immunogeno se legato covalentemente (coniugato) a una proteina.
- I vaccini G-C inducono la formazione di anticorpi ad alta affinità che si legano ai polisaccridi capsulari provocando la lisi batterica mediata dal complemento attivando la fagocitosi mediante opsonizzazione.

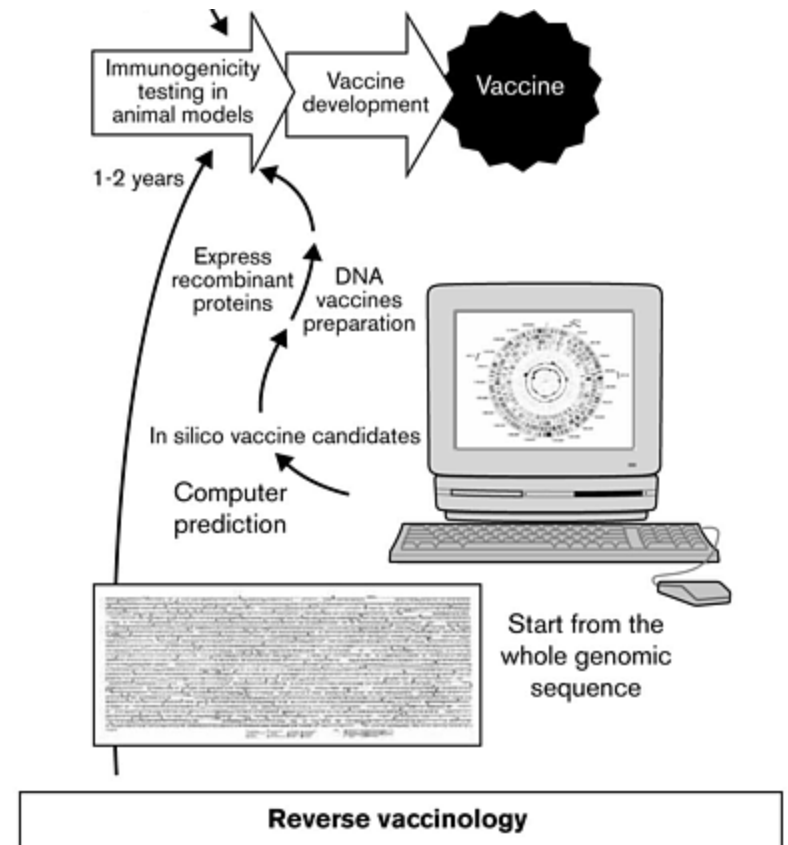
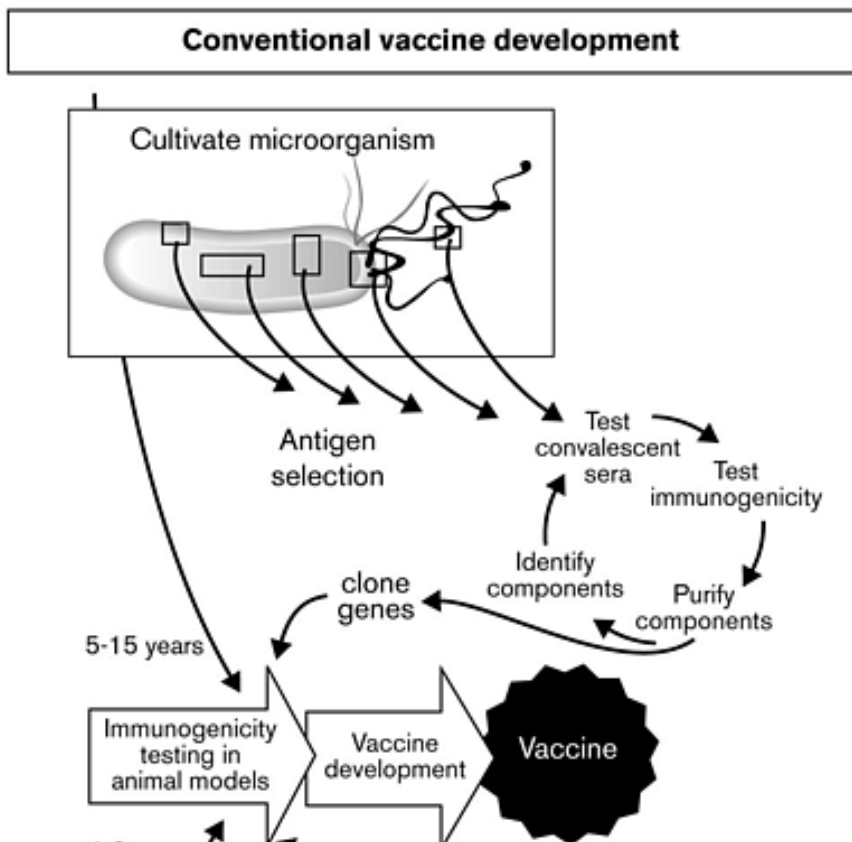


Reverse genetics

- Non è necessario il ceppo selvaggio infettivo ma solo le sue sequenze
- Il ceppo vaccinale è ottenibile in pochi giorni



Reverse vaccinology



Vantaggi della vaccinologia inversa

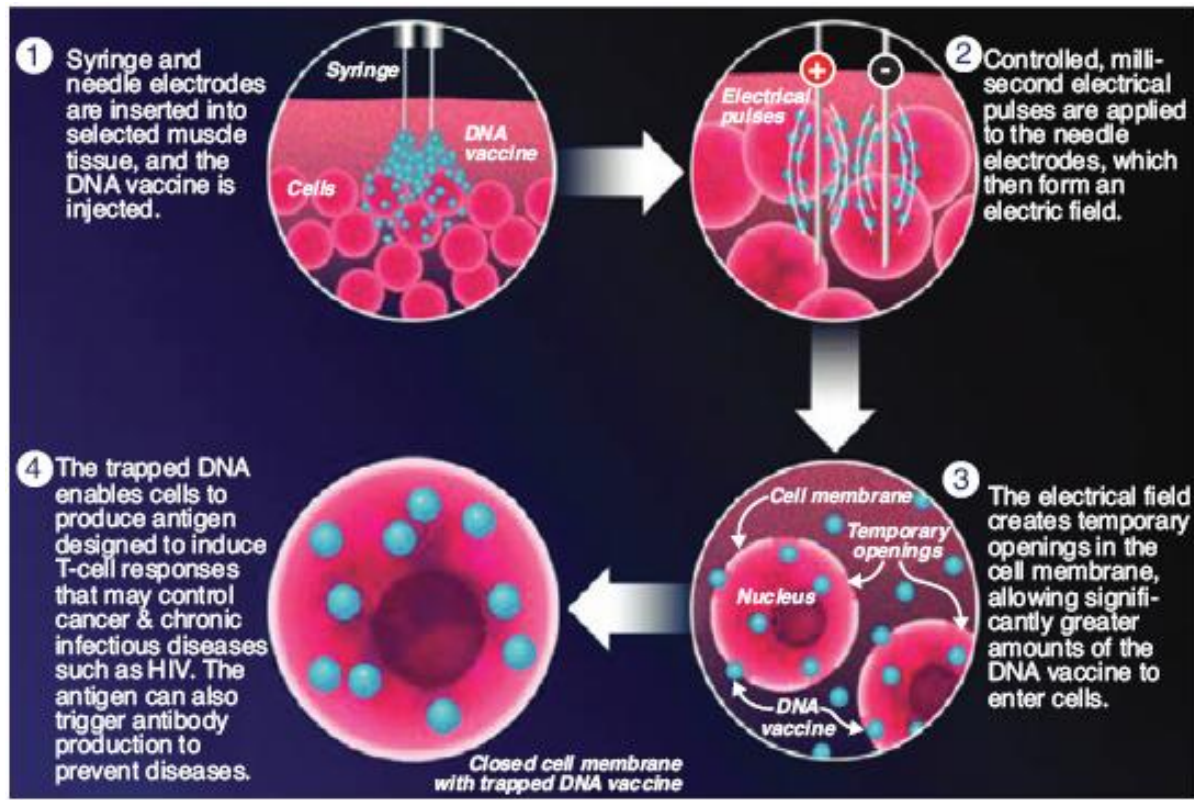


- Accesso ad ogni antigene di superficie
- Selezione di antigeni poco abbondanti
- Selezione di antigeni non espressi in vitro
- Antigeni di microrganismi non coltivabili



Vaccini a DNA

- I vaccini a DNA sono plasmidi batterici in grado di esprimere una proteina in vivo in seguito alla inoculazione e alla transfezione delle cellule.



Vaccini a DNA

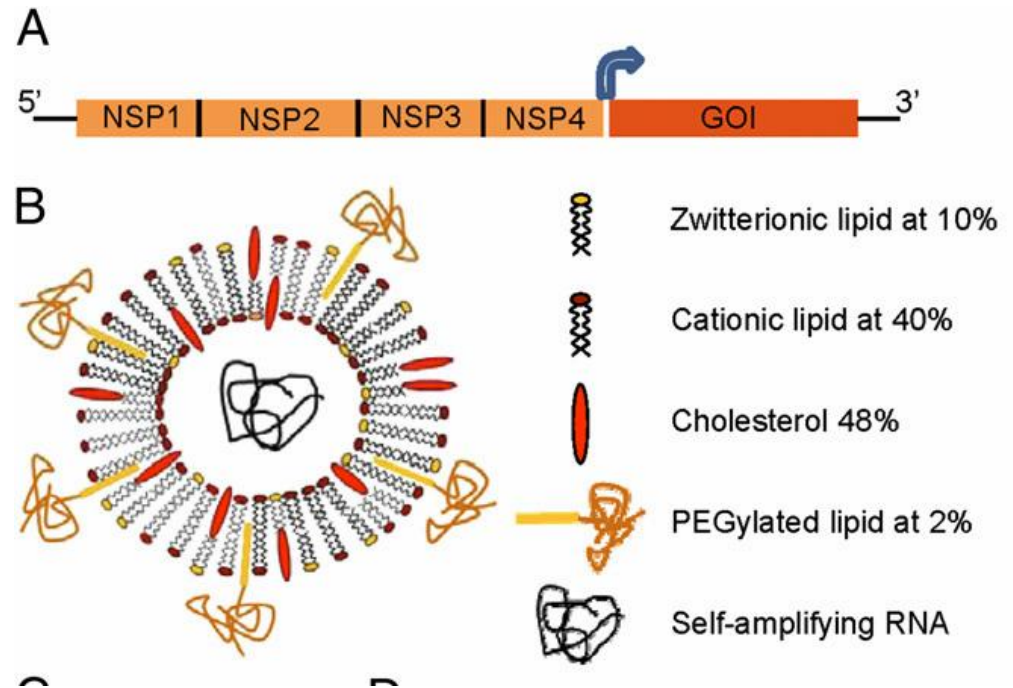


- non possono portare ad un'infezione conclamata,
- sono l'unico tipo di vaccino, assieme ai batteri vivi, in grado di generare intense risposte CTL,
- sono poco costosi, perché non richiedono coltivazioni di batteri o virus,
- gli svantaggi legati ai vaccini a DNA dipendono soprattutto dal fatto che si sa ancora poco su di loro.
- Non è noto il tempo di permanenza nell'ospite del plasmide
- Non è nota la durata dell'immunità da esso conferita;

Vaccini a RNA



- Virus difettivi - solo un ciclo di infezione
- L'RNA non si integra nel genoma ospite



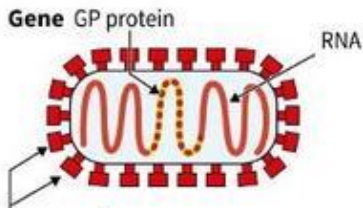
Vaccini anti EBOLA



Ebola vaccines bring hope to victims

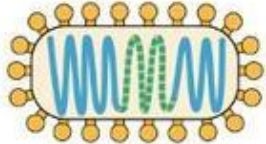
Two vaccines are being tested on patients, including VSV-ZEBOV, developed in Canada

Ebola virus *Zaire type*



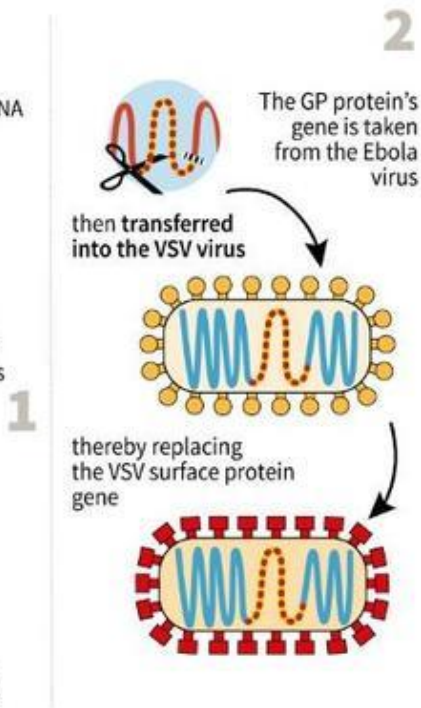
GP protein
The virus attacks human cells by locking on to them with the aid of this protein, which covers the virus

VSV
Vesicular stomatitis virus
(affects cattle)



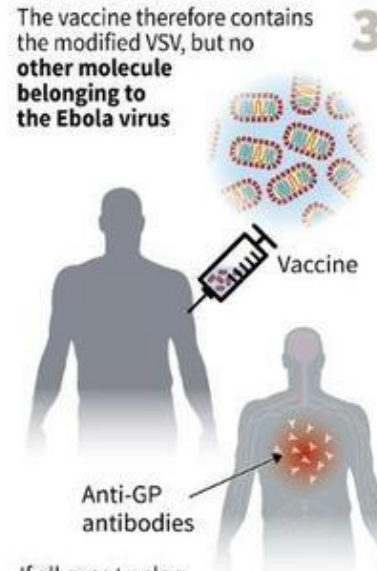
This virus is weakened and will act as a vector for the vaccine

Sources: HUG, Geneva University, WHO



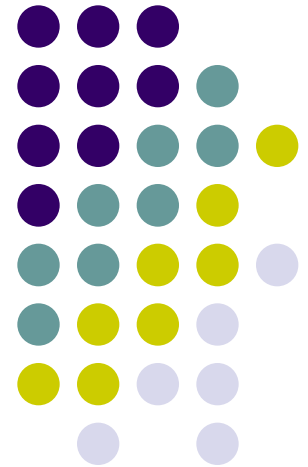
2

The vaccine therefore contains the modified VSV, but no other molecule belonging to the Ebola virus



If all goes to plan, the vaccinated individual will produce antibodies neutralising GP proteins, thus ensuring protection against Ebola

I vaccini per SARS-CoV-2

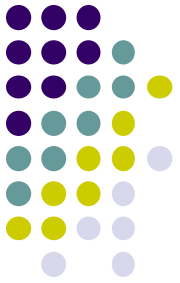




Gli antigeni

- Il virus SARS-CoV-2 entra nella cellula attraverso il recettore ACE2 (Angiotensin Converting Enzyme 2)
- La proteina S è necessaria al virus per entrare nella cellula.
- La forma trimerica della proteina S contiene due subunità: S1 e S2
 - S1 contiene il Receptor Binding Domain (RBD) che si lega ad ACE2
 - S2 media la fusione delle membrane
- L'antigene S è il principale candidato per i vaccini.

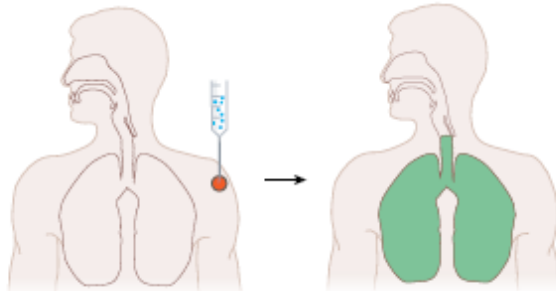
Vie di somministrazione



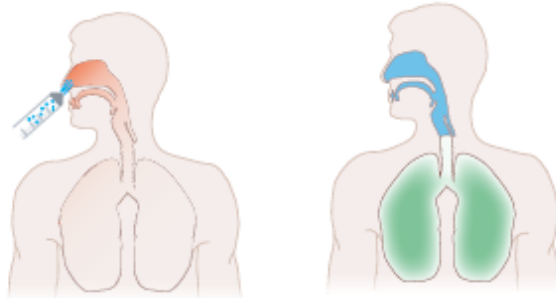
a Natural infection



b Intramuscular/ intradermal vaccination



c Intranasal vaccination



Mucosal and systemic immune responses to natural infection with respiratory viruses and to vaccination.

The lower human respiratory tract is thought to be mostly protected by IgG (IgG1 is most prevalent), the main type of antibody in serum, which is transported into the lung. The upper respiratory tract is thought to be mostly protected by secretory IgA1 (sIgA1).

a, Natural infection with respiratory viruses induces both a systemic immune response, dominated by IgG1, as well as a mucosal immune response in the upper respiratory tract that is dominated by sIgA1. This process can lead to sterilizing immunity for many respiratory viruses.

b, Intramuscular or intradermal vaccination leads in many cases to a strong induction of serum IgG but not to an induction of mucosal IgA. Although some IgG can also be found on the mucosal surfaces of the upper respiratory tract, the lack of sIgA often leaves an individual vulnerable to infection of the upper respiratory tract.

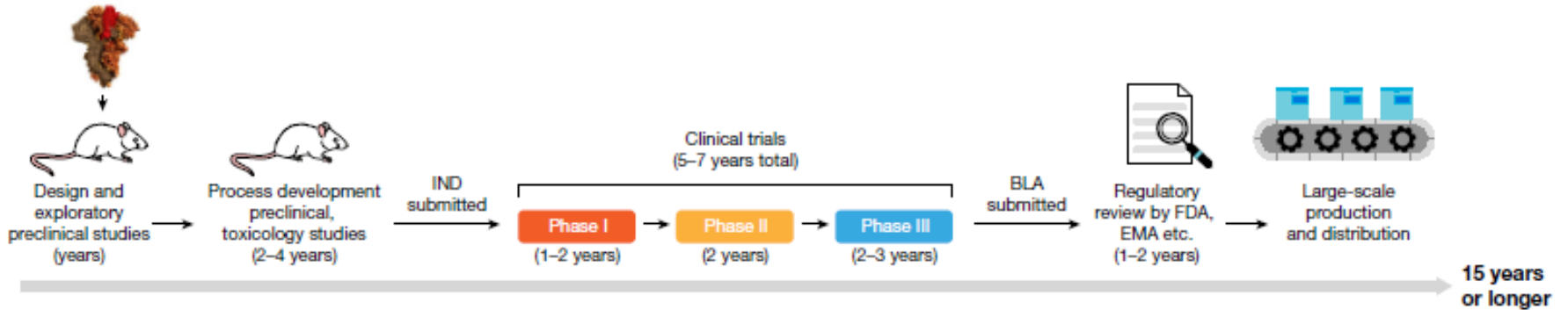
c, Intranasal vaccination can efficiently induce mucosal antibody responses, thereby potentially providing sterilizing immunity in the upper respiratory tract. However, systemic immune responses are often lower after this type of vaccination.

Currently, all SARS-CoV-2 vaccine candidates in clinical development are administered intramuscularly, and very few of the more than 180 vaccine candidates in development are designed to induce mucosal immunity. Although mucosal immunity might not be required to protect from severe or even symptomatic disease, it could be required to achieve optimal protection from infection and onward transmission of SARS-CoV-2.

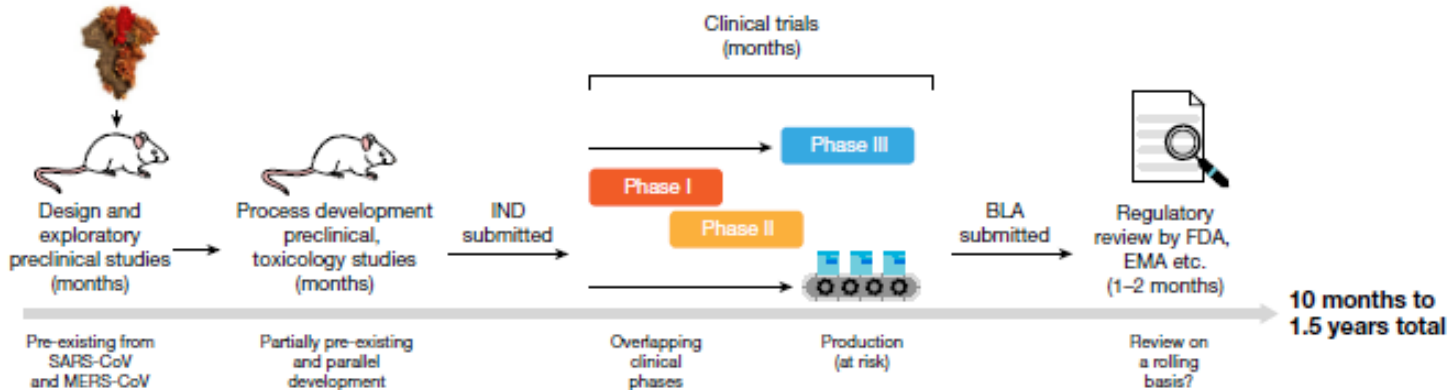
Fasi di sviluppo di un vaccino per SARS-CoV-2



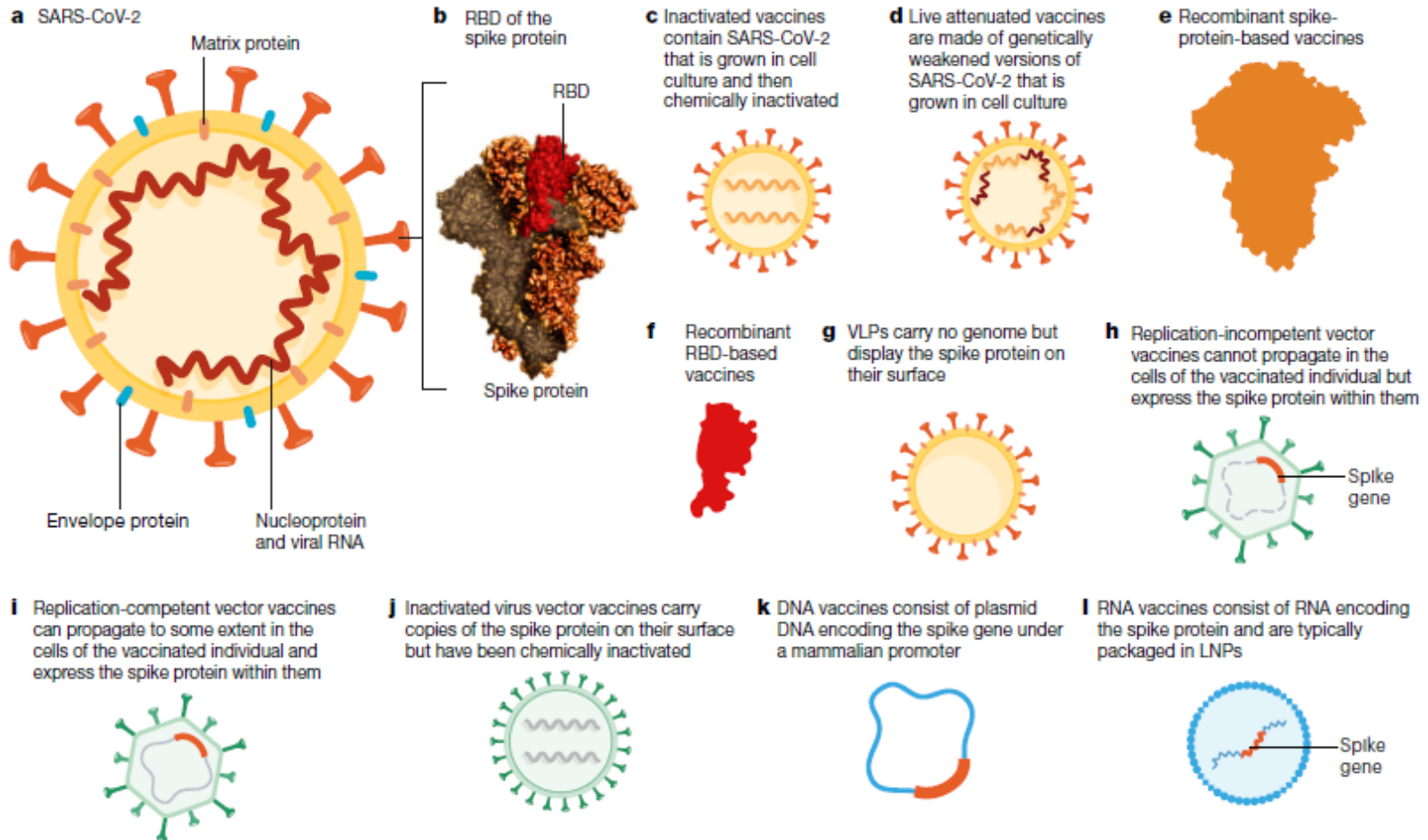
Traditional development



SARS-CoV-2 vaccine development



Vaccine platforms used for SARS-CoV-2 vaccine development.



Overview of the SARS-CoV-2 vaccine development landscape.



- The chart shows the distribution of candidates from different vaccine platforms over the different development phases.
- *The two vaccines that are currently licensed include one produced by CanSino, which is currently in use in the Chinese military, and the vaccine from Gamaleya Research Institute in Russia, which was licensed without a phase III trial.

Stadio di avanzamento dei diversi tipi di vaccino anti SARS-CoV-2



Table 2. The development of vaccine candidates in phase 1 or phase 2 clinical stage

Vaccine type	Vaccine	Developer	Clinical stage	Number of doses	Timing of doses
The inactivated vaccines	Inactivated	Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences	Phase 1/2	2	0, 28 days
	Inactivated	Research Institute for Biological Safety Problems, Rep of Kazakhstan	Phase 1/2	2	0, 21 days
	Whole-Virion Inactivated	Bharat Biotech	Phase 2	2	0, 14 days
RNA vaccines	mRNA	Curevac	Phase 2	2	0, 28 days
	mRNA	Arcturus/Duke-NUS	Phase 1/2	N/A	N/A
	LNP-nCoVsaRNA	Imperial College London	Phase 1	2	N/A
	mRNA	People's Liberation Army Academy of Military Sciences/Walvax Biotech.	Phase 1	2	0, 14 or 0, 28 days
DNA vaccines	DNA plasmid vaccine with electroporation	Inovio Pharmaceuticals/ International Vaccine Institute	Phase 1/2	2	0, 28 days
	DNA plasmid vaccine + Adjuvant	Osaka University/ AnGes/ Takara Bio	Phase 1/2	2	0, 14 days
	DNA plasmid vaccine	Cadila Healthcare Limited	Phase 1/2	3	0, 28, 56 days
	DNA Vaccine (GX-19)	Genexine Consortium	Phase 1/2	2	0, 28 days
Non-replicating viral vector	Replication defective Simian Adenovirus (GRAd) encoding S	ReiThera/LEUKOCARE/Univercells	Phase 1	1	N/A
Replicating viral vector	Measles-vector based	Institute Pasteur/Themis/Univ. of Pittsburg CVR/Merck Sharp & Dohme	Phase 1	1 or 2	0, 28 days
Protein subunit	Intranasal flu-based-RBD	Beijing Wantai Biological Pharmacy/Xiamen University	Phase 1	1	N/A
	Full-length recombinant SARS-CoV-2 glycoprotein nanoparticle vaccine adjuvanted with Matrix M	Novavax	Phase 2	2	0, 21 days
	Adjuvanted recombinant protein (RBD-Dimer)	Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical/Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences	Phase 2	2 or 3	0, 28 or 0, 28, 56 days
	RBD-based	Kentucky Bioprocessing, Inc	Phase 1/2	2	0, 21 days
	S protein (baculovirus production)	Sanofi Pasteur/GSK	Phase 1/2	2	0, 21 days
	Recombinant trimeric subunit S protein vaccine	Clover Biopharmaceuticals Inc./GSK/Dynavax	Phase 1	2	0, 21 days
	Recombinant S protein with Advax™ adjuvant	Vaxine Pty Ltd/Medytox	Phase 1	1	N/A
	Molecular clamp stabilized S protein with MF59 adjuvant	University of Queensland/CSL/Seqirus	Phase 1	2	0, 28 days
	S-2P protein + CpG 1018	Medigen Vaccine Biologics Corporation/NIAID/Dynavax	Phase 1	2	0, 28 days
	RBD + Adjuvant	Instituto Finlay de Vacunas, Cuba	Phase 1	2	0, 28 days
	Peptide	FBRI SRC VB VECTOR, Rosпотребнадзор, Koltsovo	Phase 1	2	0, 21 days
	RBD (baculovirus production expressed in Sf9 cells)	West China Hospital, Sichuan University	Phase 1	2	0, 28 days
	SARS-CoV-2 HLA-DR peptides	University Hospital Tuebingen	Phase 1	1	N/A
VLP	Plant-derived VLP adjuvanted with GSK or Dynavax adjs.	Medicago Inc.	Phase 1	2	0, 21 days

Vaccini in fase 3



Table 1. The development of vaccine candidates in phase 3 clinical stage

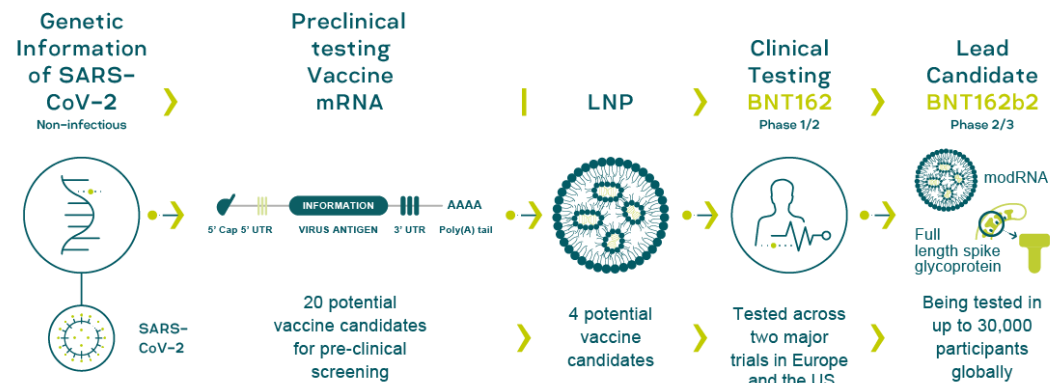
Vaccine type	Vaccine	Developer	Clinical stage	Number of doses	Timing of doses	Reported results of clinical trials	Ref.
Inactivated vaccines	The inactivated SARS-CoV-2 vaccine with aluminum hydroxide	Sinovac	Phase 3	2	0, 14 days	Phase 2 trial showed that two doses of 6 µg/0.5 mL or 3 µg/0.5 mL of the vaccine were well-tolerated and immunogenic in healthy adults, with 3 µg dose eliciting 92.4% seroconversion under day 0, 14 schedule and 97.4% under day 0, 28 schedule.	⁴³
	Inactivated	Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm	Phase 3	2	0, 14 or 0, 21 days	Phase 2 trial showed that the GMTs of NAbs were 121 and 247 at day 14 after 2 injections in participants receiving vaccine on days 0 and 14 and on days 0 and 21, respectively. Moreover, 7-day adverse reactions occurred in 6.0% and 19.0% of the participants receiving injections on days 0 and 14 vs on days 0 and 21.	⁴⁴
	Inactivated	Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm	Phase 3	2	0, 14 or 0, 21 days	N/A	N/A
RNA vaccines	BNT162b1	Pfizer/Fosun Pharma/BioNTech	Phase 3	2	0, 28 days	Phase 1/2 study showed that the vaccine caused mild to moderate local and systematic symptoms in most vaccinators and geometric mean neutralizing titers after the 10 and 30 µg dose 2 reached 1.8- to 2.8-fold that of COVID-19 convalescent sera panel.	⁴⁵
	mRNA-1273	Moderna/NIAID	Phase 3	2	0, 28 days	Phase 1 study reported that the two-dose vaccine series was not seriously toxic and it could elicit NAbs and Th1-biased CD4 ⁺ T-cell responses.	⁴⁶
Non-replicating vector vaccines	Adenovirus Type 5 Vector	CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology	Phase 3	1	N/A	Phase 2 trial showed that the vaccine at a dose of 5×10^{10} viral particles per mL was safer than the vaccine at 1×10^{11} viral particles and elicited comparable immune response to it. However, high pre-existing Ad5 immunity reduced NAbs response and influenced T-cell immune response.	⁴⁷
	ChAdOx1 nCoV-19	University of Oxford/AstraZeneca	Phase 3	1	N/A	Phase 1/2 trial reported that NAb responses were detected in 91% participants after a single dose when measured in MNAB0 and in 100% participants when measured in PRNT50. After a booster dose, all participants had neutralizing activity. Local and systemic reactions, including pain, fever and muscle ache, could be reduced by paracetamol.	⁴⁸
	Adeno-based (rAd26-S + rAd5-S)	Gamaleya Research Institute	Phase 3	2	0, 21 days	Phase 1/2 trial showed that administration of both rAd26-S and rAd5-S caused production of NAbs in 100% of participants on day 42 for both the lyophilized and frozen vaccine formulations. Cellular immune responses were detected in all participants at day 28. Moreover, the pre-existing immune response to the vectors rAd26 and rAd5 did not influence the titre of RBD-specific antibodies.	⁴⁹
	Ad26COVS1	Janssen Pharmaceutical Companies	Phase 3	2	0, 56 days	Preclinical trials showed that a single immunization with an Ad26 vector encoding a prefusion stabilized S antigen triggered robust NAb responses and provided complete or near-complete protection in rhesus macaques. The immunogen contains the wildtype leader sequence, the full-length membrane-bound S, mutation of the furin cleavage site, and two proline stabilizing mutations.	⁵⁰



Pfizer - BioNTech

- BNT162b1 – vaccino mRNA che esprime una forma trimerica del RBD legata dal *foldon domain* costituito dai 30 aminoacidi C-terminali della proteina trimerica fibritina del batteriofago T4.
- BNT162b2 – vaccino mRNA che codifica per l'intera proteina spike modificata con due proline che ne stabilizza la conformazione che induce una risposta neutralizzante da parte del virus intero.
- Entrambi vengono somministrati come nanoparticelle lipidiche (LNP)

Our mRNA-based approach for a COVID-19 vaccine

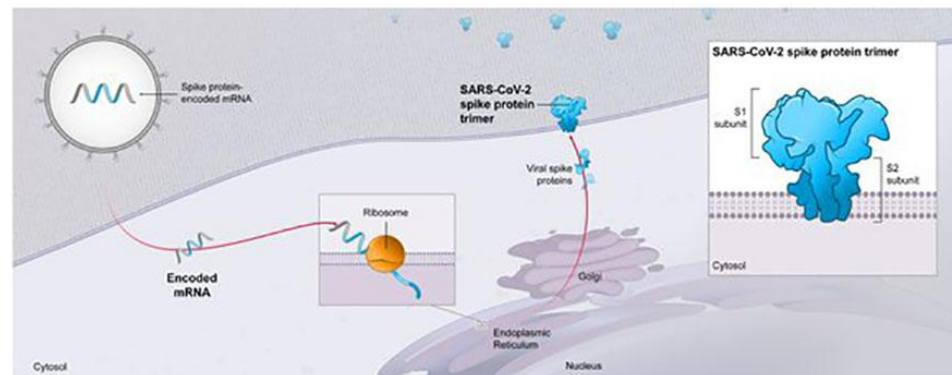


Moderna



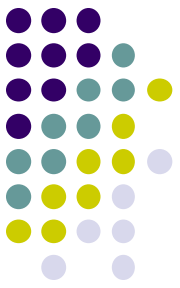
- Il vaccino mRNA-1273, prodotto da Moderna, codifica per l'antigene S-2P che consiste nella glicoproteina di SARS-CoV-2 completa della frazione di ancoraggio transmembrana e il sito di clivaggio S1–S2. S-2P è stabilizzata nella sua conformazione pre-fusion da due sostituzioni consecutive di Prolina in posizione 986 and 987.
- La capsula di nanoparticelle lipidiche è costituita da quattro lipidi in rapporto fisso mRNA/lipidi.

SARS-CoV-2 vaccine (mRNA-1273) *Encodes for the full spike S protein*

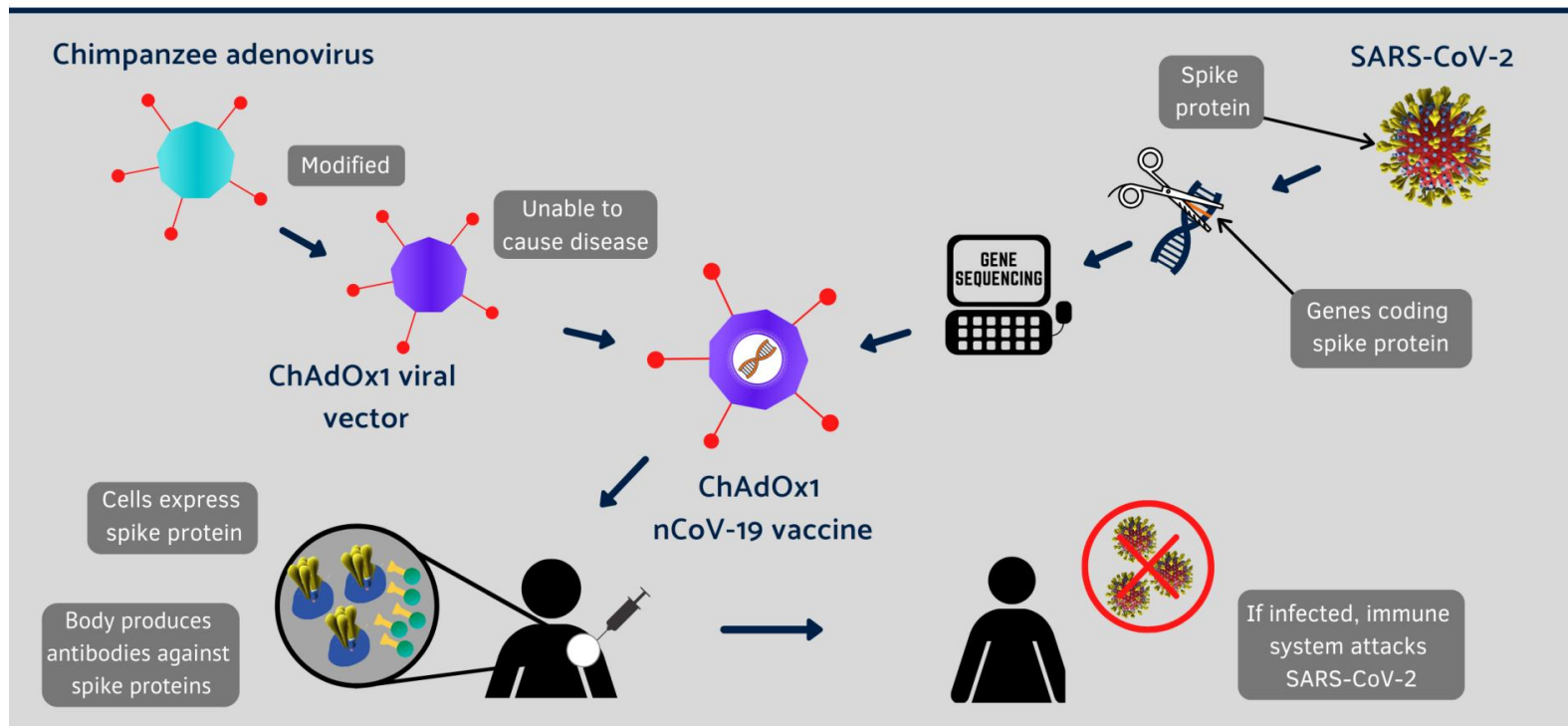


AstraZeneca

- ChAdOx1 nCoV-19 – Il vettore ChAdOx1 non competente per la replicazione esprime la forma completa wild tipe della proteina spike.



COVID-19 Oxford Vaccine Trial



Adiuvanti/1



Sostanze di per sé non immunogene che potenziano l'immunogenicità degli Ag a cui vengono associati. Essi vengono aggiunti alle preparazioni di quei vaccini che hanno un debole potere antigenico, al fine di aumentarne l'antigenicità per ottenere una risposta immune più potente e prolungata.

Ciò viene ottenuto grazie al fatto che gli adiuvanti:

- Favoriscono il deposito del vaccino nel punto di inoculo, da cui viene rilasciato lentamente in circolo, con stimolazione più prolungata del sistema immunitario
- Rendono più efficiente la presentazione ed il processamento dell'Ag vaccinale
- Inducono una maggior produzione di fattori che potenziano la risposta immunitaria, come le citochine di tipo 1 (che attivano l'immunità cellulo-mediata) o di tipo 2 (che attivano immunità umorale)

Adjuvanti

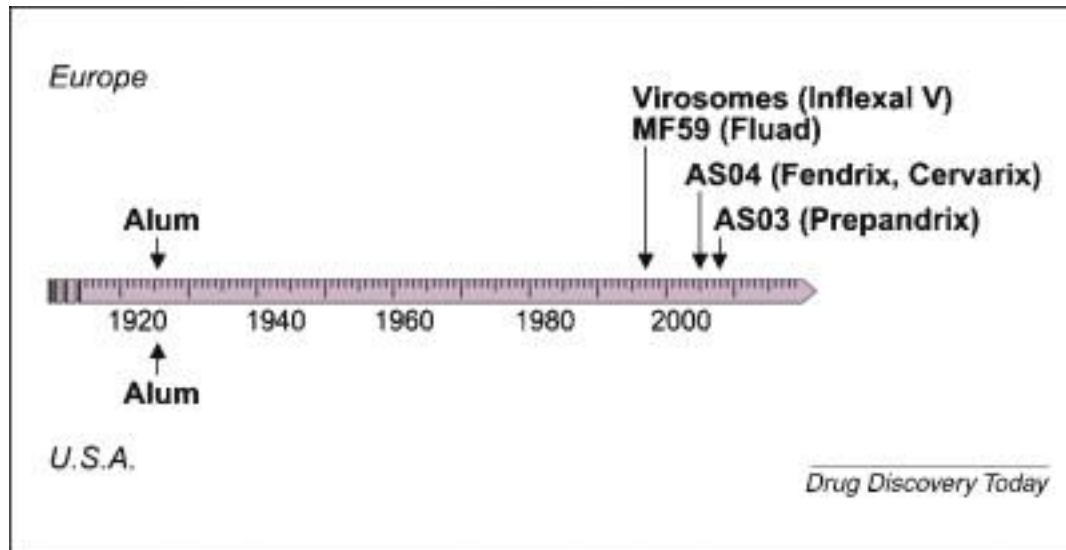


Figure 1 Alum was licensed in the 1920s and is still the only adjuvant included in vaccines approved for human use in the US. MF59 and virosomes were licensed for inclusion in flu vaccines (Fluad and Inflexal V) in 1997. The LPS analog monophosphoryl lipid A (MPL) formulated with Alum (AS04) was included in a licensed vaccine for a HBV (Fendrix) in 2005 and for a HPV vaccine (Cervarix) in 2007. The oil-in-water emulsion AS03 was approved for a pandemic flu vaccine (Prepandrix) in 2008.

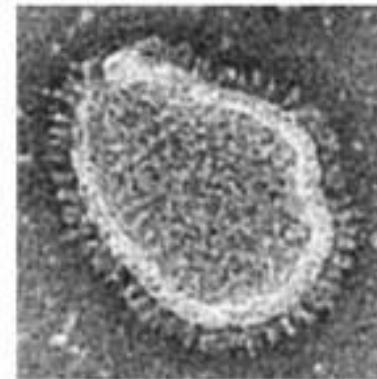
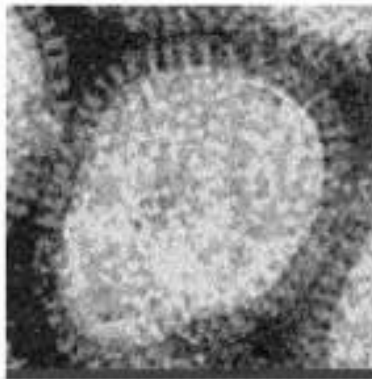
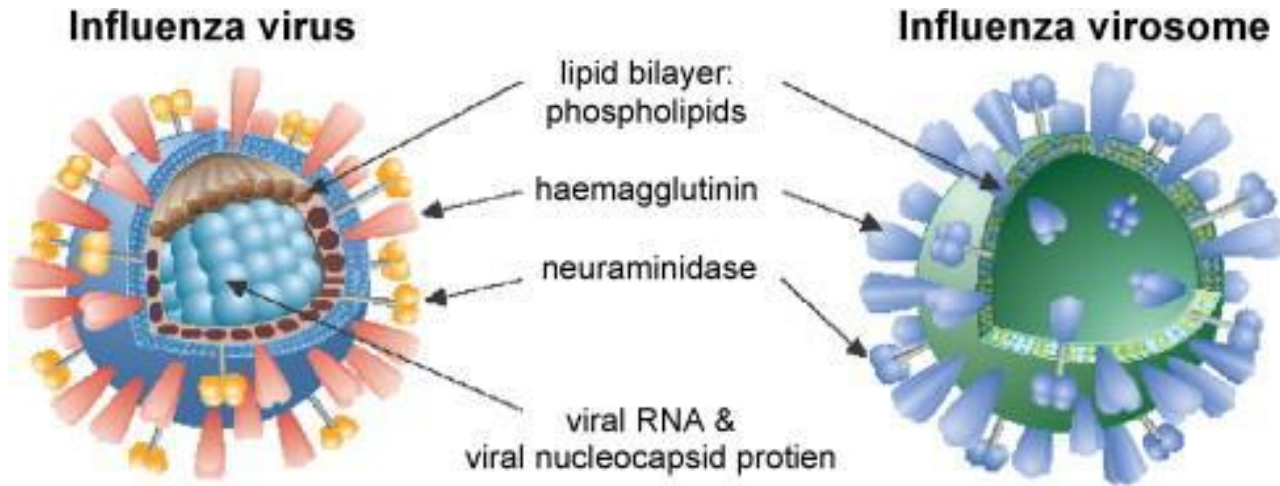
Adiuvanti/2



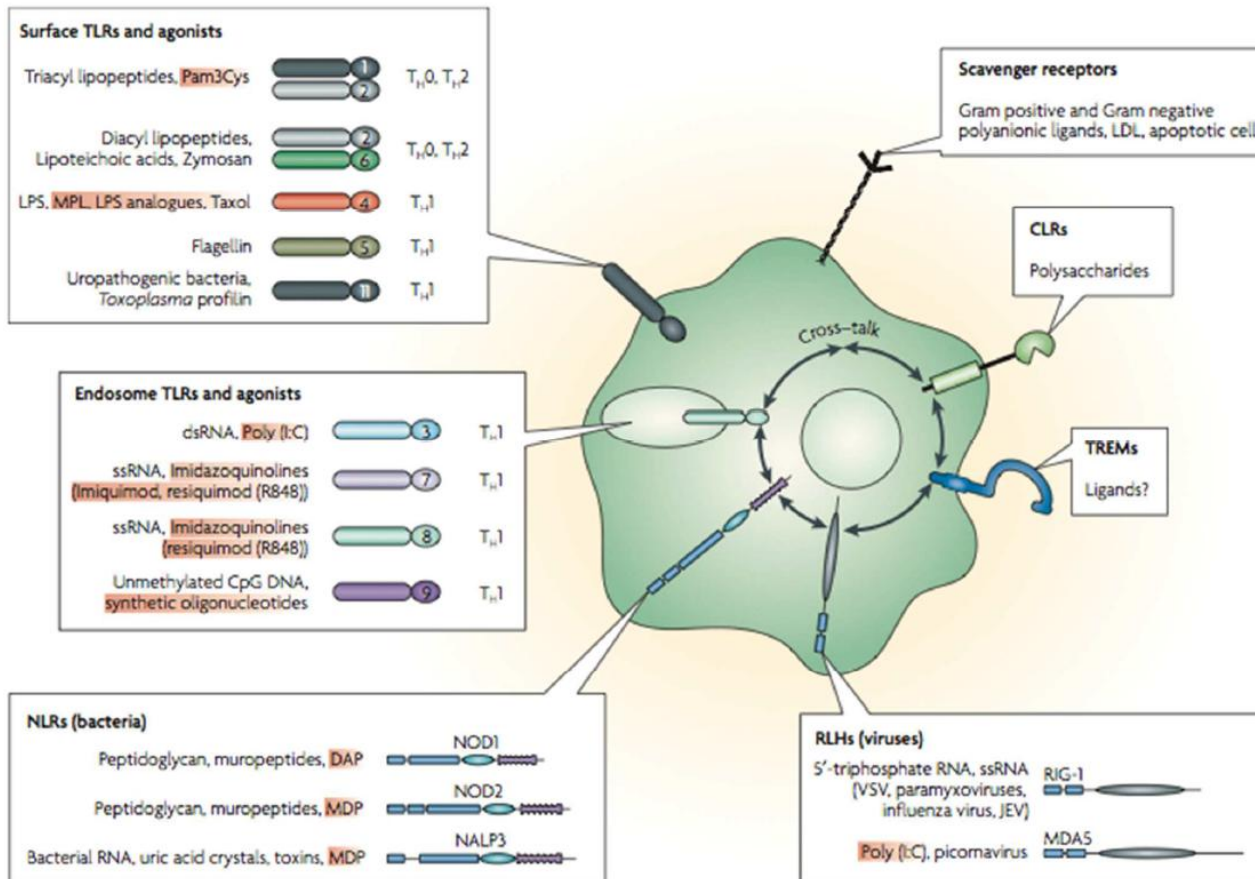
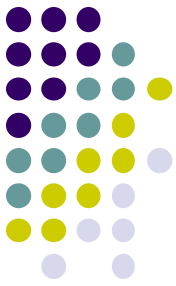
Esempi:

- sali di alluminio (fosfato ed idrossido di alluminio, i primi ad essere utilizzati): adiuvanti delle anatossine tetanica e difterica e del vaccino antiepatite B;
- emulsioni di oli in acqua, come l'adiuvante MF59 (emulsione di squalene) utilizzato nel vaccino antinfluenzale ad Ag purificati;
- virosomi: vescicole di 150 nm di diametro circondate da una membrana di fosfolipidi su cui si fanno aderire gli Ag vaccinali. Utilizzati nel vaccino antinfluenzale ad Ag purificati e nel vaccino antiepatite A a virus uccisi

Virosomi



Target potenziali per adiuvanti

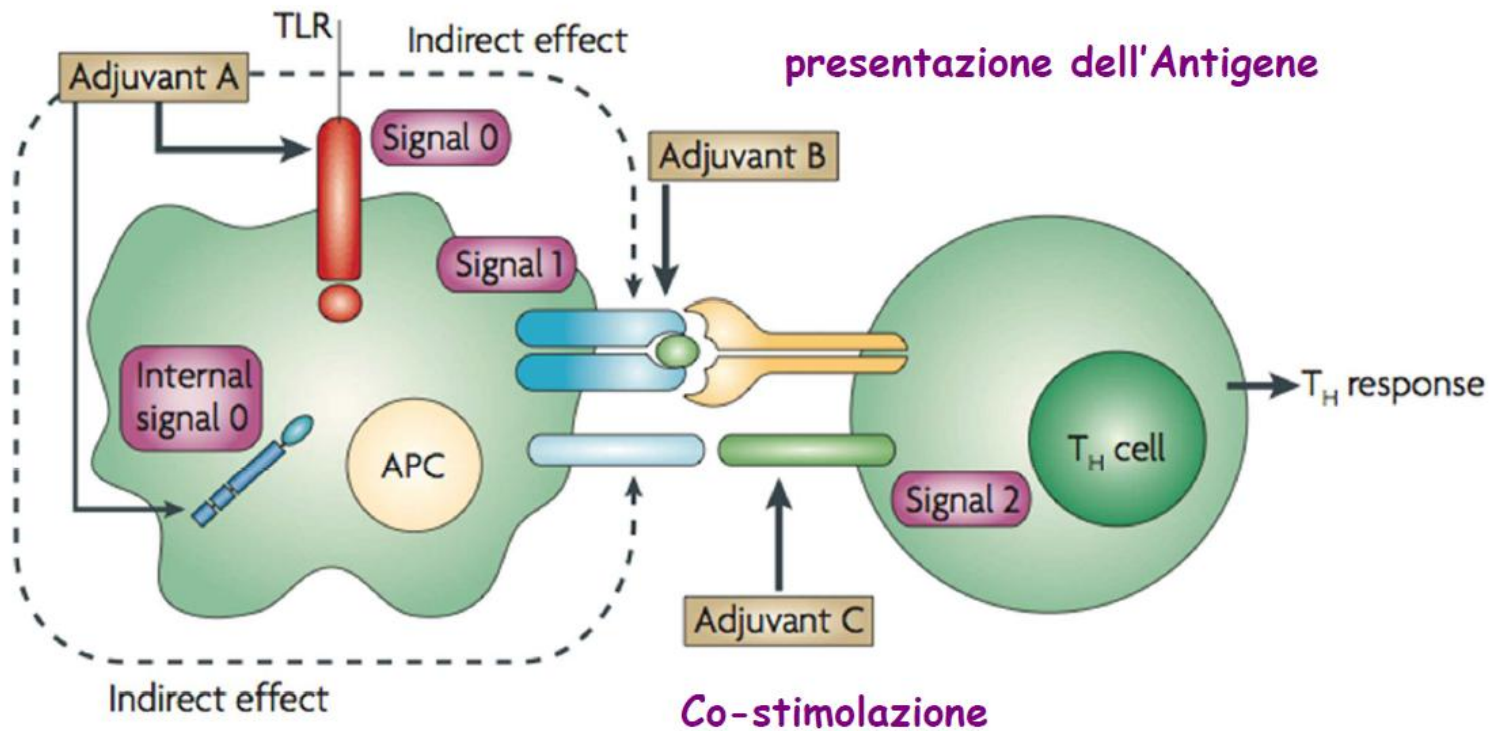


Diversi tipi di recettori sulle Antigen Presenting Cells (APC) possono essere bersaglio di adiuvanti. (TLRs, Toll-like Receptors; NLRs, NOD-like receptors; RLHs, RIG-like helicases; MDP, Muramyl dipeptide; CLR, C-type lectin receptors; TREM, Triggering receptors expressed on myeloid cells; DAP, Diaminopimelic Acid; MPL, monophosphoryl lipid A; NOD, nucleotide-binding oligomerization domain; Pam3Cys, tripalmitoyl-S-glyceryl cysteine)

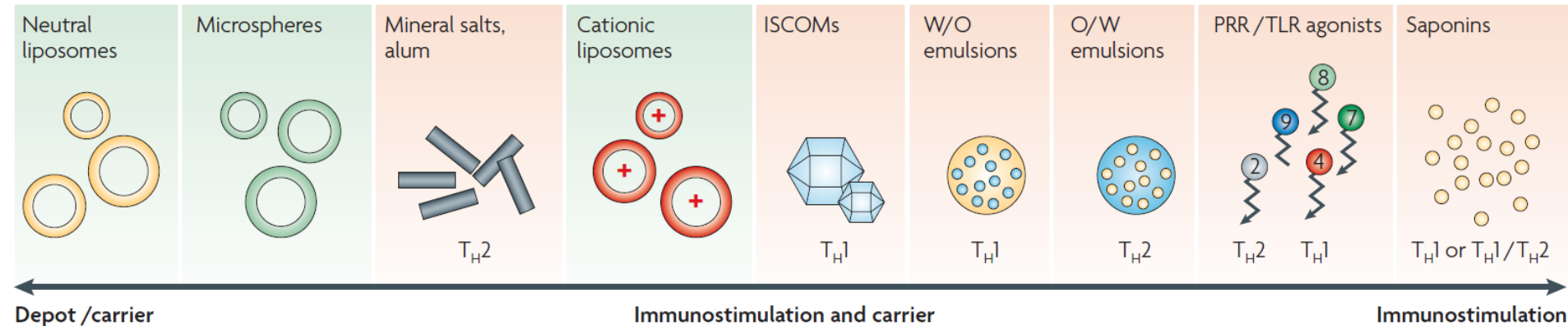
Meccanismi di azione



attivazione delle risposte innate



Meccanismi di azione



Proprietà degli adiuvanti. I principali tipi di adiuvanti rispetto alle loro proprietà di deposito/trasporto e di immunostimolazione. Alcuni composti presentano entrambe le caratteristiche altri solo una. Alcuni (sfondo rosa) oltre alla capacità di stimolare il sistema immunitario hanno proprietà immunomodulatorie, dirigendo la risposta specificamente verso una di tipo T helper (TH) 1 o di tipo TH2.

Una ulteriore dimensione è data dalla capacità specifica di *targeting* da parte di alcuni adiuvanti anche se l'attività di deposito/carrier e di specificità di ligando possono contribuire al *targeting*.

ISCOMs, complessi immunostimolanti; O/W, oil-in-water emulsion; PRR, pattern-recognition receptor; TLR, Toll-like receptor; W/O, water-in-oil emulsion.

Vaccini - Innocuità ed efficacia



Requisiti fondamentali valutati con saggi di laboratorio, in vitro e su animali prima di passare alla sperimentazione sull'uomo.

Ogni nuova partita di vaccino già in uso, prima di essere ammessa alla distribuzione, viene sottoposta a rigorosi saggi di laboratorio per controllare la sua rispondenza ai requisiti previsti, primi fra tutti l'innocuità e l'efficacia immunizzante.

Innocuità



- Per i vaccini vivi attenuati consiste nell'incapacità di causare la malattia di cui sono responsabili i corrispondenti microrganismi virulenti. Necessario garantire l'impossibilità di mutazioni inverse con ritorno alla virulenza e l'incapacità di trasmissione dal vaccinato ai suoi contatti.
- Per gli altri tipi di vaccini è necessario accertare che non producano tossicità, fenomeni di sensibilizzazione e altre reazioni di entità tale da renderne pericoloso l'utilizzo nell'uomo

Efficacia



Classicamente si distinguono:

- efficacia immunizzante: valutata in rapporto alla risposta anticorpale stimolata negli animali da esperimento e nell'uomo. Tuttavia, l'immunità verso alcuni microrganismi dipende soprattutto dalla produzione di Ab a livello delle mucose di ingresso (IgA secretorie) o dall'intervento di meccanismi cellulari, sicché la prova migliore di efficacia di un vaccino si ottiene valutando la sua efficacia protettiva
- efficacia protettiva: effettiva capacità del vaccino di proteggere dalla malattia. Viene valutata con dati epidemiologici ottenuti vaccinando solo una parte di popolazione naturalmente esposta al rischio di infezione ed osservando la frequenza di malattia fra vaccinati e non. Esempi: BCG < 50%; anatossine tetanica e difterica, antipolio e antimorbillo > 98%

Valutazione dell'innocuità e dell'efficacia



Lo sviluppo clinico di un vaccino deve superare 4 fasi:

- fase 1 – test di tollerabilità locale e generale e studio preliminare della immunogenicità studiata su un numero ristretto (20/30) di volontari sani;
- fase 2 – dati di sicurezza, dosi, adiuvanti ed efficacia su un campione. Si effettua su un centinaio di persone, viene somministrato il potenziale vaccino a dosi diverse. Il gruppo viene seguito nel tempo per valutare la tolleranza alle iniezioni, l'efficacia immunologica e l'efficacia clinica;
- fase 3 – prova di efficacia in situazione reale su larga scala, «studi sul campo»;
- fase 4 – studi post-commercializzazione: quando il vaccino è già sul mercato, l'AIFA effettua il monitoraggio della sicurezza e degli effetti secondari, viene eseguito su una popolazione più numerosa.

Possibili insuccessi



- I. primario: definito come l'incapacità di sviluppare una risposta immunitaria protettiva dopo una vaccinazione, probabilmente relativo al vaccino
- I. secondario: definito come la graduale perdita di immunità nell'arco di anni dalla vaccinazione dopo una risposta immunitaria iniziale dimostrata, generalmente relativo al soggetto vaccinato (bambini piccoli, anziani, soggetti con IRC, in dialisi, ecc)

Immunogenicità



Capacità del vaccino di stimolare il sistema immunitario e di conferire quindi protezione

Come aumentarla:

- Ciclo primario di vaccinazione: stimolazioni ripetute con tempistica prestabilita
- Adjuvanti
- Dose booster: si sfrutta la memoria immunologica attraverso una dose booster o di richiamo

Copertura vaccinale



- Bi-dose: per recuperare soggetti non vaccinati precedentemente o per ridurre gli insuccessi nei vaccinati

Vie e modalità di somministrazione/1



Vie di somministrazione possibili:

- **parenterale:**
 - inoculazione intramuscolare: deltoide, tranne nel lattante in cui la coscia offre una maggiore massa muscolare
 - inoculazione sottocutanea: deltoide in adulti e bambini; coscia in lattanti
 - inoculazione intradermica (antirabbico, antinfluenzale)
- **orale:** vaccini vivi attenuati antipolio di Sabin e antitifico Ty21a; replicazione a livello di mucosa intestinale, stimolazione dell'immunità mucosale cellulo-mediata con produzione di IgA secretorie, efficace immunità di barriera.

Vie e modalità di somministrazione/2



Modalità di somministrazione:

- vaccini vivi attenuati: generalmente sufficiente un'unica inoculazione (si replicano nell'organismo del vaccinato e stimolano le sue difese come l'infezione naturale)
- altri vaccini: necessaria la somministrazione di diverse dosi ad opportuni intervalli di tempo per ottenere una solida immunità che può essere richiamata opportunamente con dosi booster

Vaccini combinati e vaccinazioni associate



Il sistema immunitario è capace di riconoscere e reagire contemporaneamente a diversi Ag

➔ possibile la contemporanea somministrazione di più vaccini

- vaccini combinati: vaccini diversi combinati in un'unica preparazione. Esempi: DTP, DTPa, DTPa-HB-IPV-Hib, MPR, antimeningococcico bi e tetravalente, antipneumococcico (7, 13 e 23 valente)
- vaccini associati: quando vaccini diversi non si possono combinare nella stessa preparazione ma sono comunque somministrabili nella stessa seduta vaccinale si inoculano in sedi diverse

Reattogenicità ed effetti collaterali



I vaccini possono provocare reazioni locali al punto di inoculazione o reazioni generali, attribuibili a componenti irritanti o allergizzanti. In considerazione dei grandi vantaggi che i vaccini assicurano non solo all'individuo vaccinato ma all'intera comunità il rischio di comparsa delle reazioni indesiderate è del tutto accettabile.

La normativa sulle vaccinazioni obbligatorie prevede che l'eventuale danno causato alla singola persona vaccinata deve essere indennizzato dallo Stato. Ciò in base al principio che ciò che va a vantaggio di tutti deve essere a carico della collettività



Definizioni

- Reattogenicità: insieme di segni e sintomi attesi che conseguono all'inoculazione del vaccino ben prevedibili e generalmente di poco conto
- Effetti collaterali o avversi: eventi inattesi

Reazioni locali nella sede di inoculazione dei vaccini



- Reazioni lievi: relativamente frequenti (da meno del 10% ad oltre il 50% a seconda dei vaccini, frequenti con vaccini costituiti da batteri uccisi), comparsa dopo 12-24 ore e si risolvono rapidamente:
 - Dolore
 - Arrossamento
 - Gonfiore
 - Indurimento
 - Limitazione funzionale
- Reazioni gravi: rare, possono presentarsi a distanza di tempo variabile dall'inoculazione, alcune sono dovute ad errori nell'inoculazione:
 - Edema esteso
 - Indurimento esteso
 - Contrattura muscolare
 - Emorragie intramuscolari
 - Ulcerazioni, necrosi tissutale
 - Ascessi sterili
 - Ascessi batterici lesioni del tronco nervoso

Reazioni generali associate alle vaccinazioni



- Reazioni minori: lievi e di breve durata, frequenza e tempo di comparsa variabile a seconda del vaccino:
 - febbre $> 38^{\circ}\text{C}$ e $< 39^{\circ}\text{C}$
 - cefalea
 - anoressia, vomito, diarrea, stipsi
 - tumefazione linfonodale
 - pallore
 - Irritabilità
- Reazioni maggiori: possono avere diversa gravità, ma si presentano raramente e solo con certi vaccini (es. DT, DTP):
 - febbre $> 39^{\circ}\text{C}$
 - Pianto persistente (> 3 ore)
 - Convulsioni
- Reazioni gravi: talvolta ad esito letale o con sequele invalidanti, ma eccezionali:
 - Paralisi flaccide (da vaccino antipolio orale, meno di 1 ogni 2 milioni di dosi)
 - Meningite, encefalite, mielite

Reazioni allergiche



Comprendono manifestazioni di diversa gravità, dall'orticaria allo shock anafilattico. Possono essere causate da residui di proteine estranee, antibiotici o sostanze stabilizzanti. Molto rare.

Evitabili informandosi sull'eventuale esistenza di specifici stati di ipersensibilità del vaccinando.

Controindicazioni



Poche e ben precise:

- Soggetti in terapia immunosoppressiva (minor efficacia immunizzante e protettiva e maggior rischio per i vaccini vivi attenuati)
- Malattie acute febbrili ($T > 38^{\circ}\text{C}$)
- vaccini vivi attenuati **NO** in gravidanza, malattie oncoematologiche e immunodeficienze
- no vaccino antinfluenzale coltivato in uova embrionate di pollo in soggetti allergici alle uova
- no vaccini contenenti neomicina (es. alcuni MPR) in soggetti allergici a tali antibiotici

Vantaggi e svantaggi dei diversi vaccini

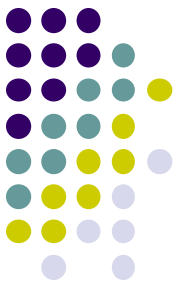


- Vaccini vivi attenuati vs vaccini uccisi e Ag purificati: elevata immunogenicità ➡ maggior efficacia immunizzante e protettiva
- Vaccini a subunità: scarsa reattogenicità



Rischi malattia/vaccino

Rischi relativi alla malattia	Rischi relativi alla vaccinazione
<p data-bbox="119 511 332 549">Morbillo [32]</p> <p data-bbox="119 588 376 621">Polmonite: 1/20</p> <p data-bbox="119 664 401 696">Encefalite: 1/2000</p> <p data-bbox="119 739 349 772">Morte: 1/3000</p> <p data-bbox="119 892 318 931">Parotite [33]</p> <p data-bbox="119 971 394 1003">Encefalite: 1/300</p> <p data-bbox="119 1123 307 1162">Rosolia [34]</p> <p data-bbox="119 1202 1000 1235">Rosolia congenita: 1/4 se contratta ad inizio gravidanza</p>	<p data-bbox="1093 511 1392 549">Vaccino MPR [37]</p> <p data-bbox="1093 588 1696 668">Encefalite o reazione allergica severa: 1/1.000.000</p>



Rischi malattia/vaccino

Difterite [35]

Morte: 1/20

Tetano

[<http://www.cdc.gov/tetanus/clinicians.html#symptoms>]

Morte: 3/100

Pertosse [36]

Polmonite: 1/8

Encefalite: 1/20

Morte: 1/20

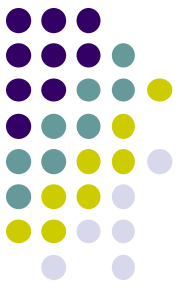
Vaccino DTP [38]

Pianto inconsolabile poi completo recupero:
1/100

Convulsioni o shock poi completo recupero:
1/1.750

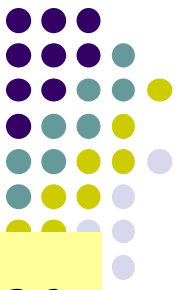
Encefalopatia acuta: 0-10,5/1.000.000

Morte: non provata



Herd Immunity

- Maggior parte vaccini oggi in uso ha un'efficacia protettiva $> 90\%$.
- Protezione individuale:
- In alcuni casi si determina una “immunità di gregge” (**herd immunity**) che, in una certa misura, protegge anche gli individui non vaccinati.



Herd Immunity

The resistance of a group to attack by a disease to which a large proportion of the members are immune, thus lessening the likelihood of a patient with a disease coming into contact with a susceptible individual.

(Fox, 1971)

Questa definizione si presta a due interpretazioni

Herd immunity come resistenza parziale:
diminuzione della frequenza della malattia dovuta alla riduzione del numero dei casi e dei suscettibili

Herd immunity come resistenza totale:
percentuale di immuni sopra la quale l'infezione non può persistere.

Strategie di impiego dei vaccini

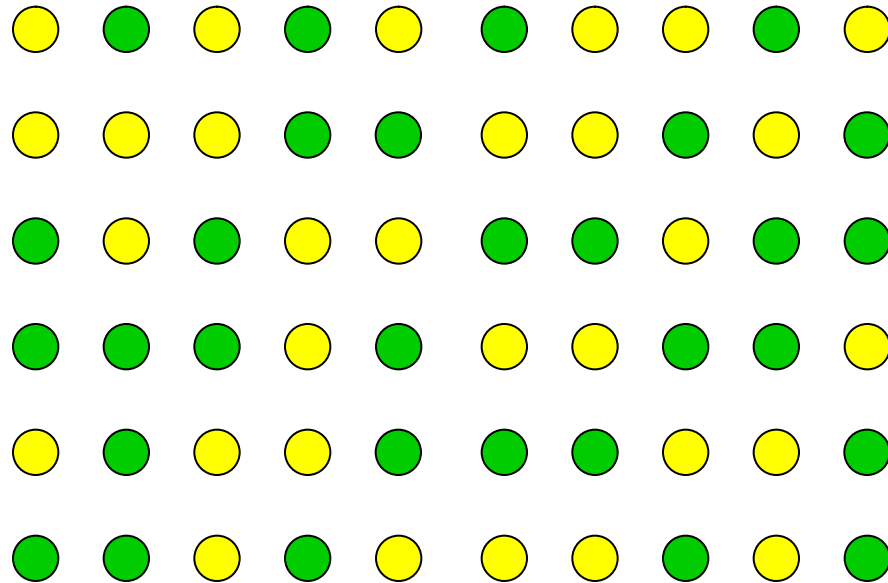


- Herd Immunity: protezione della popolazione non vaccinata da shedding del ceppo vaccinale attenuato con immunizzazione dei soggetti non vaccinati (Polio)
- Herd protection: riduzione della trasmissione del ceppo selvaggio in una popolazione parzialmente immune da vaccinazione.

Herd Immunity



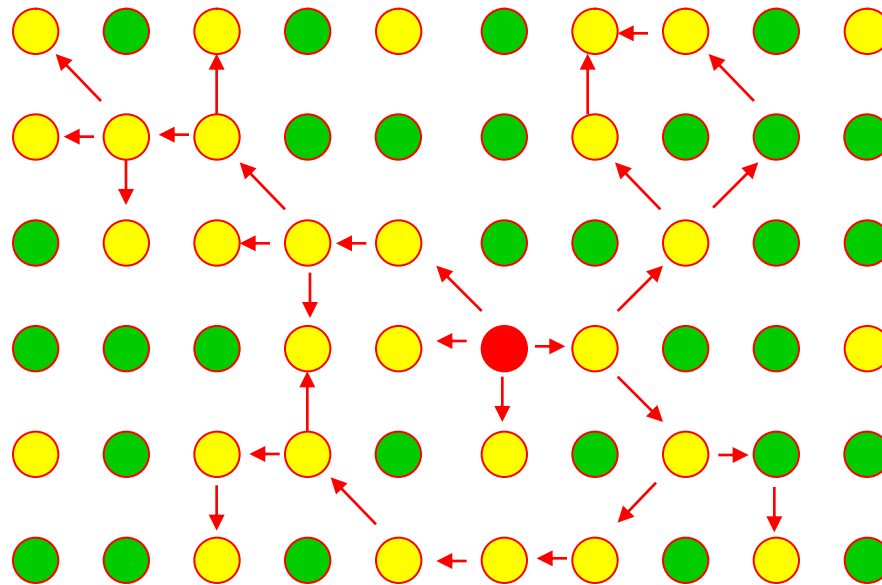
Livello di immunizzazione al 50%



Herd Immunity



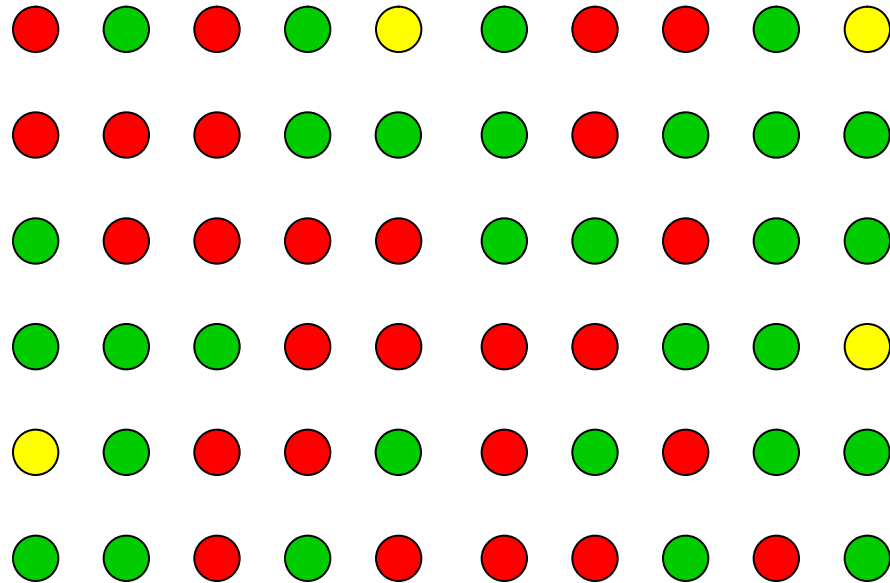
Livello di immunizzazione al 50%



Herd Immunity



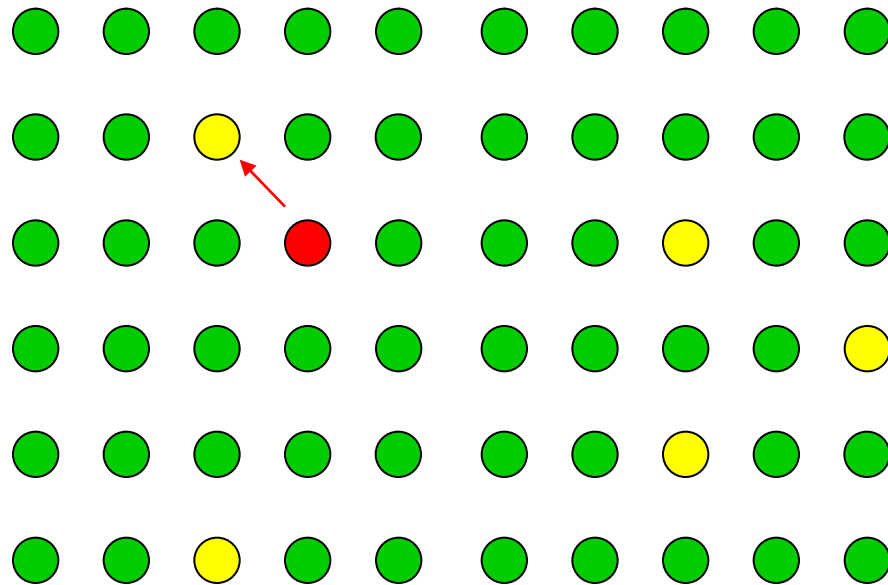
Livello di immunizzazione al 50%



Herd Immunity



Livello di immunizzazione al 90%



Livello soglia dell'Herd Immunity



- Il livello soglia che deve essere raggiunto per prevenire la trasmissione di una malattia infettiva dipende dal tasso di riproduzione basale che ne misura la diffusibilità. Corrisponde grossolanamente al numero di casi secondari che originano da un caso infetto.



Herd immunity/protection

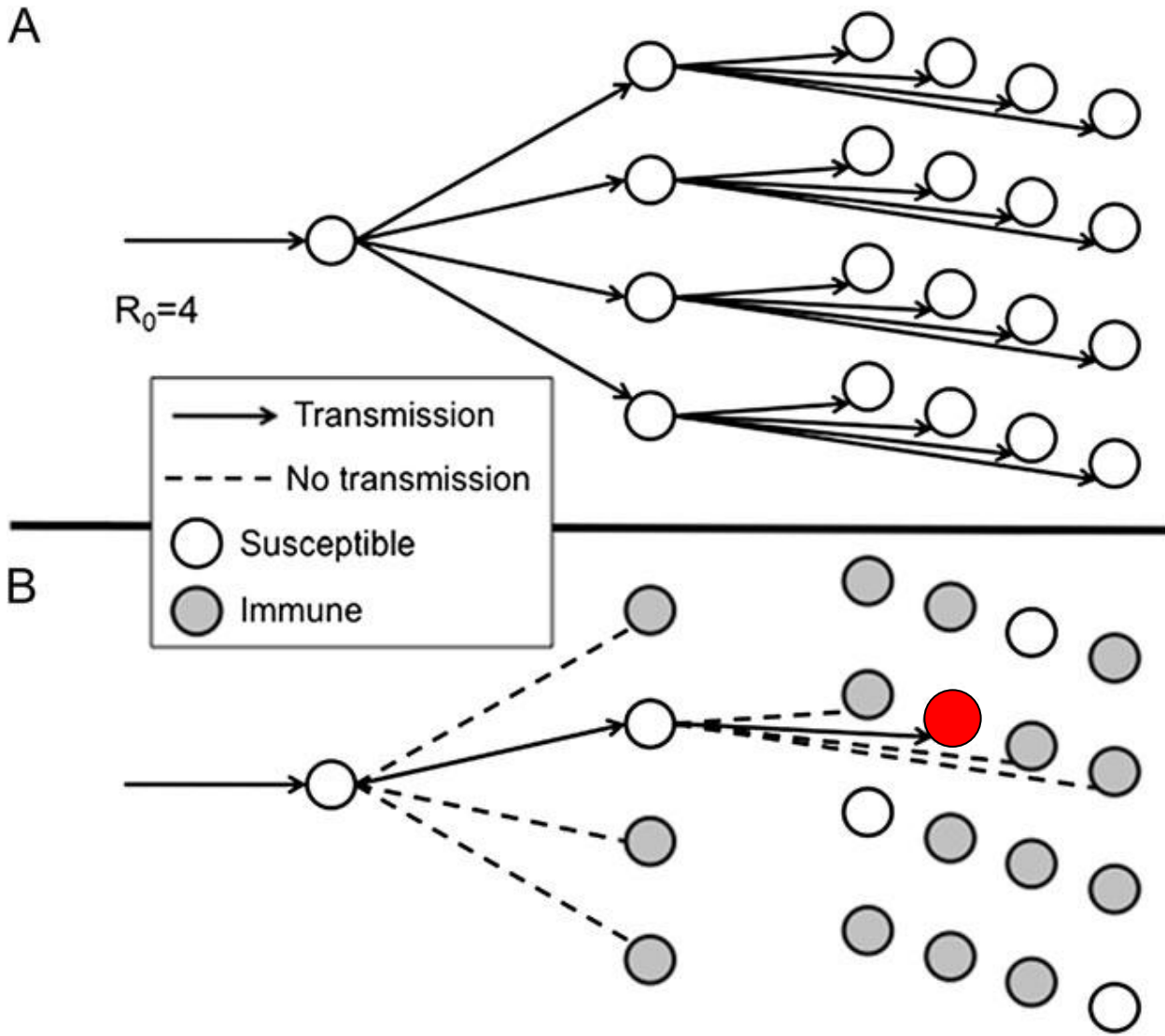
- *Se l'immunità (vaccinazione efficace) ha una distribuzione casuale e se i membri della popolazione hanno contatti casuali tali che ciascun individuo ha R_0 contatti efficaci a trasmettere l'infezione, allora l'incidenza dell'infezione declina quando la proporzione dei soggetti immuni supererà la soglia $(R_0 - 1) / R_0$, ovvero $1 - 1 / R_0$.*



Tasso di riproduzione basale

- **R_0 – tasso di riproduzione basale:** numero medio di casi secondari generati da un singolo caso infetto in una popolazione completamente suscettibile; dipende dal tasso di contatto efficace β e dalla durata del periodo infettante D
- **$R_0 = \beta D$**
 - **β – tasso di contatto efficace:** dipende dal tasso di contatti nella popolazione (numero medio di contatti di un soggetto nell'unità di tempo) e dalla probabilità di trasmissione dell'infezione in seguito ad un contatto tra un soggetto infettante ed uno suscettibile.

Herd immunity e R_0



$$\frac{(R_0 - 1)}{R_0}$$

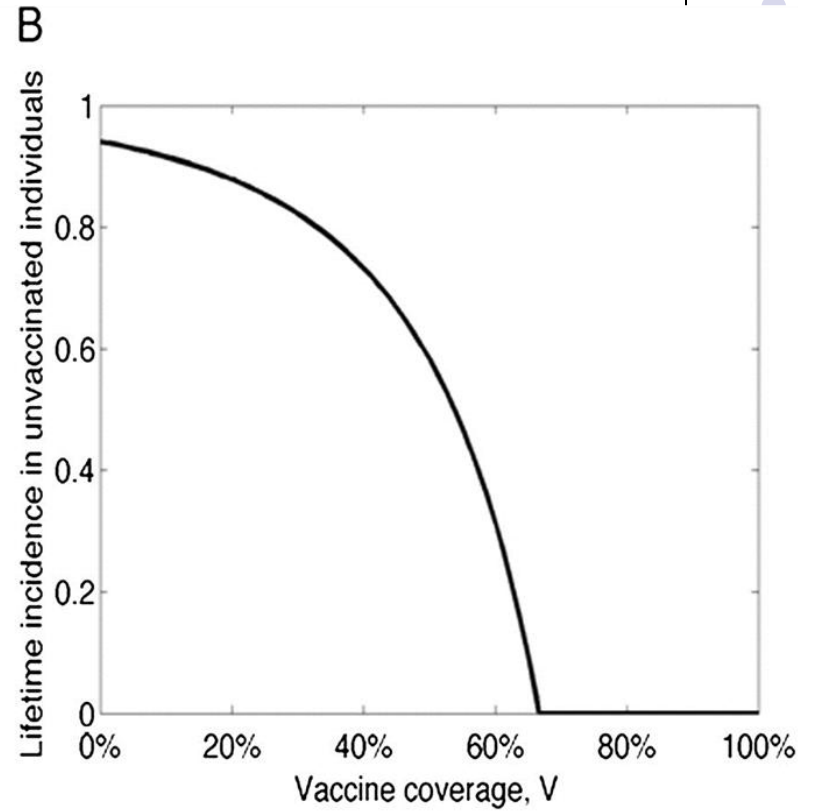
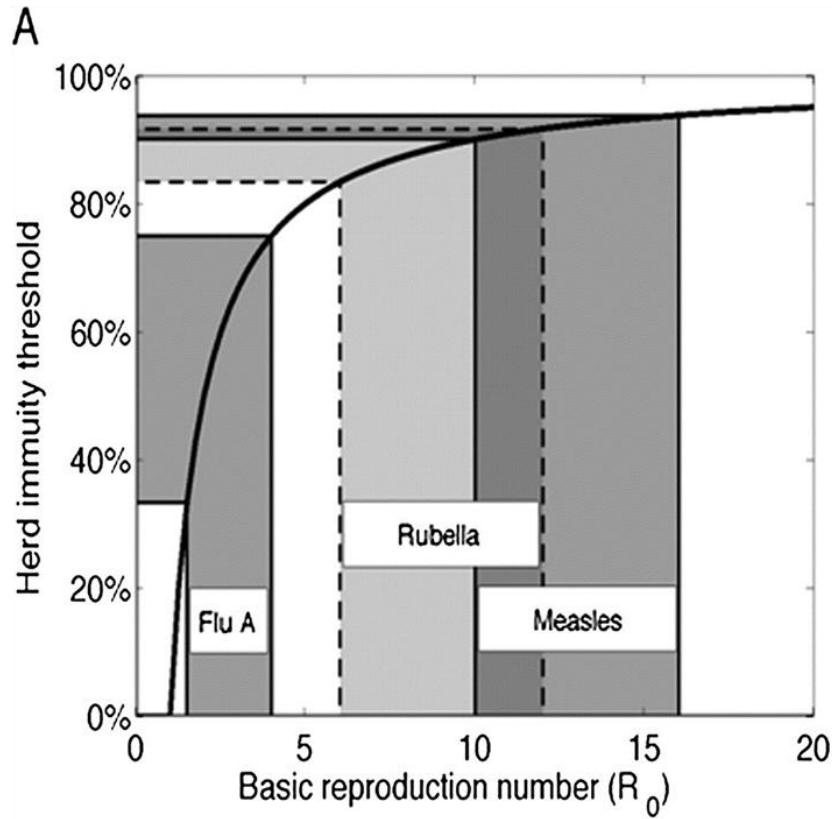


Herd immunity e R_0

Disease	Transmission	R_0 #	Herd immunity threshold
Difterite	Saliva	6-7	85%
Morbillo	Airborne	10-16	90 - 94%
Parotite	Airborne droplet	4-7	75 - 86%
Pertosse	Airborne droplet	12-17	92 - 94%
Polio	Fecal-oral route	5-7	80 - 86%
Rosolia	Airborne droplet	6-12	83 - 91%
Vaiolo	Social contact	6-7	83 - 85%

R_0 o **basic reproduction number** è la media di casi secondari di una malattia infettiva causati da un singolo caso indice in una popolazione completamente suscettibile.

Simple threshold concept of herd immunity.



Fine P et al. Clin Infect Dis. 2011;52:911-916

Herd immunity - Modello complesso



- Immunità imperfetta:
 - Se l'efficacia del vaccino non è ottimale il livello soglia della popolazione che deve essere vaccinata aumenta. Per un'efficacia E il livello critico di vaccinati nella popolazione sarà $(1-1/R_0)/E$
 - Lo stesso se l'immunità tende a ridursi nel tempo; necessità di dosi booster

Herd immunity - Modello complesso



- Popolazioni eterogenee con mescolamento non random
 - Nelle popolazioni eterogenee non esiste un solo indicatore di «mescolamento» ma diversi parametri descrivono come ciascun gruppo interagisce con gli altri gruppi e quindi come un'infezione si possa diffondere entro e tra i gruppi.

Herd immunity - Modello complesso



- Vaccinazione non random
 - Se la trasmissione dell'infezione (R_0) è diversa in diversi gruppi della popolazione, si può ottenere la protezione della popolazione con livelli di copertura immunitaria relativamente bassi attraverso la vaccinazione dei gruppi ad alto rischio di trasmissione.
 - La vaccinazione non random, peraltro, può essere determinata da fenomeni di (auto)segregazione sociale:
 - Gruppi di genitori che decidono di non vaccinare i loro figli
 - Comunità religiose

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Measles transmission from an anthroposophic community to the general population, Germany 2008

Maria Wadl^{1*}, Anette Siedler¹, Wolfgang Krämer², Maria E Haindl³, Stephan Gebrande⁴, Irene Krenn-Lanzl⁵, Annette Mankertz⁶ and Wolfgang Hautmann⁷

Rapid communications

AN ONGOING MULTI-STATE OUTBREAK OF MEASLES LINKED TO NON-IMMUNE ANTHROPOSOPHIC COMMUNITIES IN AUSTRIA, GERMANY, AND NORWAY, MARCH-APRIL 2008

D Schmid¹, H Holzmann², S Abele², S Kasper¹, S König³, S Meusburger³, Hubert Hrabčík³, A Luckner-Hornischer³, E Bechter³, A DeMartín³, Jana Stirling³, A Heißenhuber⁴, A Siedler⁴, H Bernard⁴, G Pfaff⁴, D Schorr⁵, M S Ludwig⁵, HP Zimmerman⁵, Ø Løvoll⁶, P Aavitsland⁶, F Allerberger (franz.allerberger@ages.at)¹

1. Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (Austrian Agency for Health and Food Safety, AGES), Vienna, Austria
2. National Measles Reference Centre, Medical University of Vienna, Vienna, Austria
3. Austrian Public Health Authorities, Salzburg/Linz/Innsbruck/Vienna, Austria
4. German Public Health Authorities and Robert-Koch institute, Oberschleißheim/Stuttgart/Berlin, Germany
5. Swiss Public Health Authorities, Liestal/Bern, Switzerland
6. Folkehelseinstituttet (Norwegian National Institute of Health, FHI), Oslo, Norway

Herd Immunity



Livello di immunizzazione al 90%

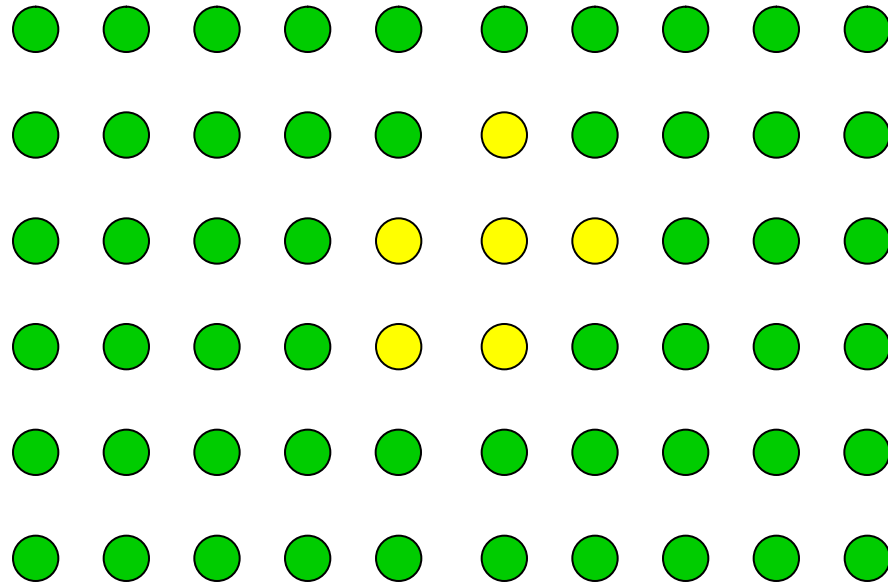
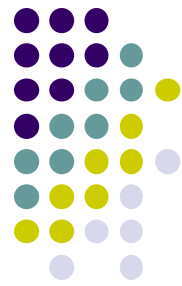


Table 1. Measles Outbreaks Among Particular Groups

Period	Country	Groups affected ^a	Comments	References
2004–2007	Romania	Roma	The outbreak that involved >8,000 cases, started among unvaccinated members of Roma and Sinti communities and spread to the general population.	[67]
2005	Portugal	Romanian community	An imported measles case from Romania resulted in an outbreak affecting 6 children in two Romanian communities living in Portugal.	[32]
2005–2006	Greece	Roma and immigrants	Out of 171 reported cases, 94 (55%) belonged to Roma families, mostly unvaccinated preschool age children. The outbreak also involved 25 (15%) immigrants who were unvaccinated and incompletely vaccinated.	[68]
2006	Italy	Roma and Sinti	An outbreak of 17 cases in the Autonomous Province of Bolzano-South Tyrol involved 13 Roma/Sinti. Another outbreak of nine cases among Roma/Sinti occurred on the island of Sardinia and included 4 children who had returned from Rome after attending a funeral there. None of the Roma/Sinti had been vaccinated against measles.	[69]
2006	Italy	Roma and Sinti	An outbreak involving 98 cases was reported in the Roma/Sinti community in 19 settlements in Rome. At the same time a total of 204 cases were reported in the general population.	[70]
2006	Spain	Travellers and Roma	The first 2 cases belonged to a Traveller community living mainly in the UK. In addition, the outbreak involved Roma (9 cases) and the general population.	[34]
2007	Serbia	Roma	Out of 78 confirmed cases, 77 were in Roma.	[71]
2007	Belgium	Ultra-orthodox Jewish community	The outbreak involved at least 137 cases of whom 129 cases (94%) were members of the ultra-orthodox Jewish community living in Antwerp, Belgium. The first two cases were children of the same community who had returned from a summer camp in the UK.	[16]
2007	UK	Irish Traveller community	The outbreak involved 173 cases of which 156 were in Travellers. Early in the course of the outbreak, 21 confirmed cases were reported among Travellers who attended a funeral in London, England.	[72]
2007	Norway	Irish Travellers	Fifteen cases were reported in Travellers from England at a camping site in Norway. The index case was reported to have been in contact with a measles case in England.	[33]
2007–2008	Italy	Roma/Sinti	The outbreak that started in the region of Piemonte spread to other regions. Transmission occurred in the general population, in families, schools, hospitals, anti-vaccination groups and in Roma/Sinti. Importation from the UK was reported.	[7]
2007	Israel	Ultra-orthodox Jewish community	The outbreak involved 491 cases almost exclusively in the same ultra-orthodox Jewish community in Jerusalem. The outbreak was linked to members of the same community living in London, England. Infants had the highest age-specific incidence.	[35]
2008	Austria	Anthroposophic community	Of the 394 outbreak cases, 123 were in students attending anthroposophic educational facilities in Salzburg. The outbreak spread to other members of the anthroposophic community and the general population.	[36]
2008	Netherlands	Anthroposophic community	The outbreak primarily involved students in two anthroposophic schools. It extended to involve the family members of the students.	[73]

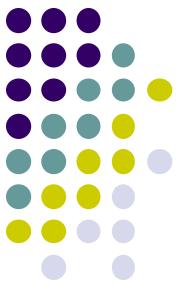


Herd immunity/protection



- Per poter eliminare la possibilità di diffusione del ceppo selvaggio nella popolazione non è sufficiente raggiungere elevati livelli di copertura immunitaria ma questa deve essere distribuita in maniera omogenea nella popolazione.

Herd immunity - Modello complesso



- Fenomeno dei *freeloaders*
 - Quando la vaccinazione ha un costo per l'individuo (effetti collaterali, soldi, tempo ecc.) la decisione di vaccinarsi/non vaccinarsi dipende da un complesso bilancio dei costi percepiti della vaccinazione e della malattia. Nelle popolazioni con elevati livelli di vaccinazione il rischio di ammalarsi si approssima allo 0.
 - La bassa incidenza di malattia dovuta alla vaccinazione incide nella valutazione dei costi percepiti e aumenta la quota dei freeloaders.

Protezione passiva per Influenza negli anziani da vaccinazione nei bambini

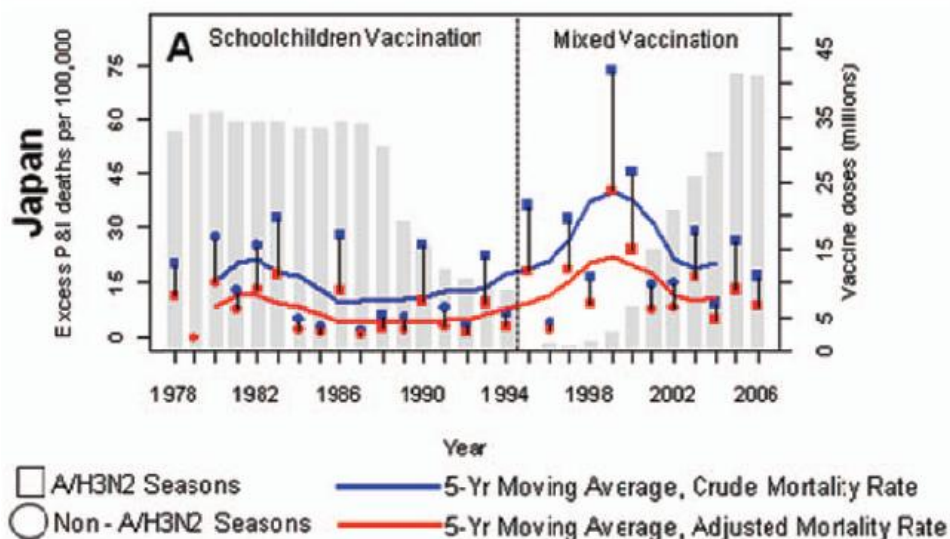


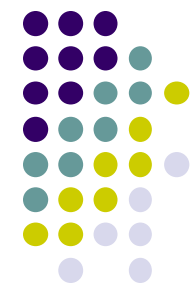
Figure 2. Seasonal excess pneumonia and influenza (P&I) mortality rates among the Japanese elderly, aged 65–89 years, 1977–78 to 2005–06 seasons. Squares represent seasons dominated by influenza A/H3N2 viruses; circles represent seasons dominated by influenza A/H1N1 or B. Blue symbols represent crude excess mortality estimates; red symbols represent excess mortality estimates adjusted for population aging and trends in baseline mortality risk. The blue and red lines represent 5-yr moving averages of the crude and adjusted seasonal excess mortality rates, respectively. Grey bars in (A) represent the number of vaccine doses distributed per influenza season in Japan;

Table 1. Average excess P&I mortality rates per 100,000 in Japanese and US seniors aged 65–89 yrs, 1978–2006.

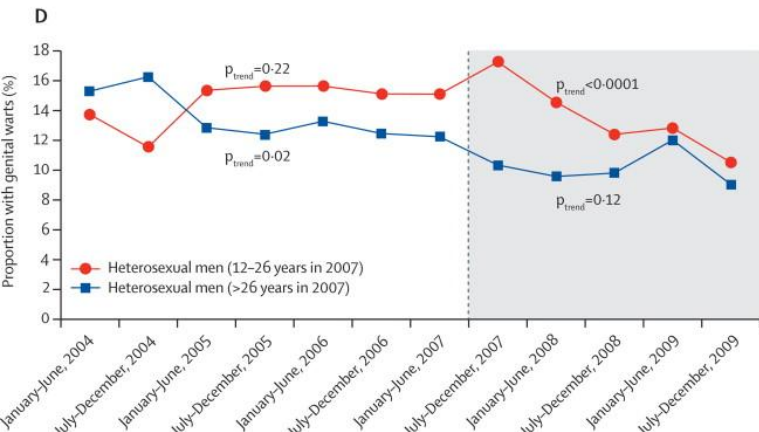
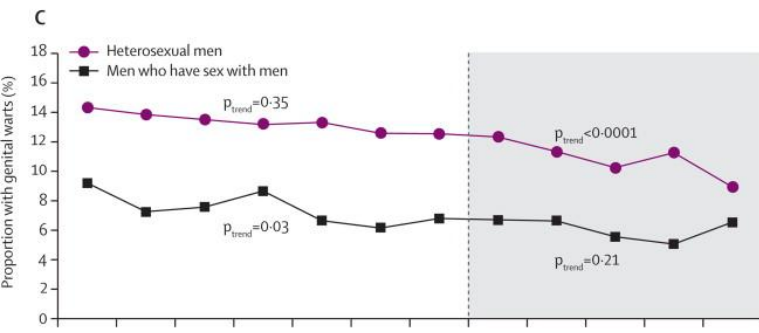
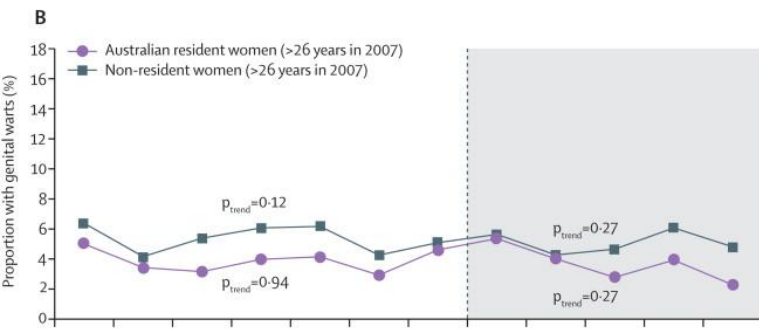
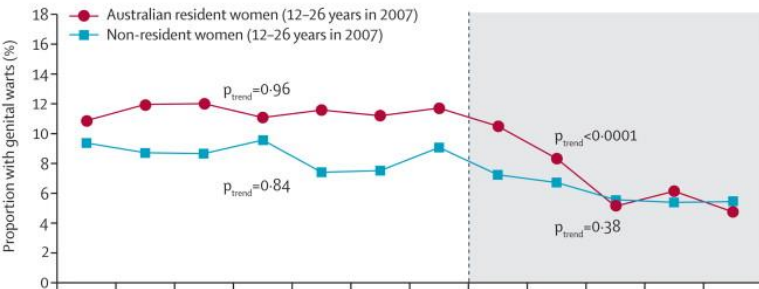
	1978–2006 <i>Avg. (SD)</i>	1978–1994 <i>Avg. (SD)</i>	1995–2006 <i>Avg. (SD)</i>	% change between time periods	P-value
Japan Excess P&I	19.18 (15.9)	13.85 (11.0)	26.73 (19.0)	93%	0.034
Japan Adjusted Excess P&I	10.00 (8.7)	6.82 (5.8)	14.51 (10.3)	113%	0.027
USA Excess P&I	16.39 (7.7)	15.26 (8.3)	17.99 (6.9)	18%	0.445
USA Adjusted Excess P&I	16.94 (8.5)	16.25 (9.5)	17.91 (7.0)	10%	0.527

Standard deviations are tabulated in parentheses. Percent changes were calculated as the mean mortality rate in 1995–2006 (the period after discontinuation of the Japanese schoolchildren vaccination program) minus that in 1978–1994 (the schoolchildren vaccination program period in Japan), divided by the mean mortality rate in 1978–1994. P-values were determined using Wilcoxon’s Rank Sum Test. Adjusted estimates were standardized to the US population structure of 2000 and corrected for time trends in the baseline risk of mortality (see Methods).

doi:10.1371/journal.pone.0026282.t001



HPV



- Studio in Australia
 - Vaccinazione dal 2007
- Calo di condilomi in:
 - Donne 12-26a residenti
 - Maschi eterosessuali
- Nessun calo
 - nelle donne di età >26 anni
 - Maschi omosessuali

Strategie di impiego dei vaccini



Quando il fine non è l'eradicazione dell'infezione, ma la protezione di gruppi di popolazione esposti ad un rischio di malattia particolarmente elevato, si parla di vaccinazione selettiva. Esempi:

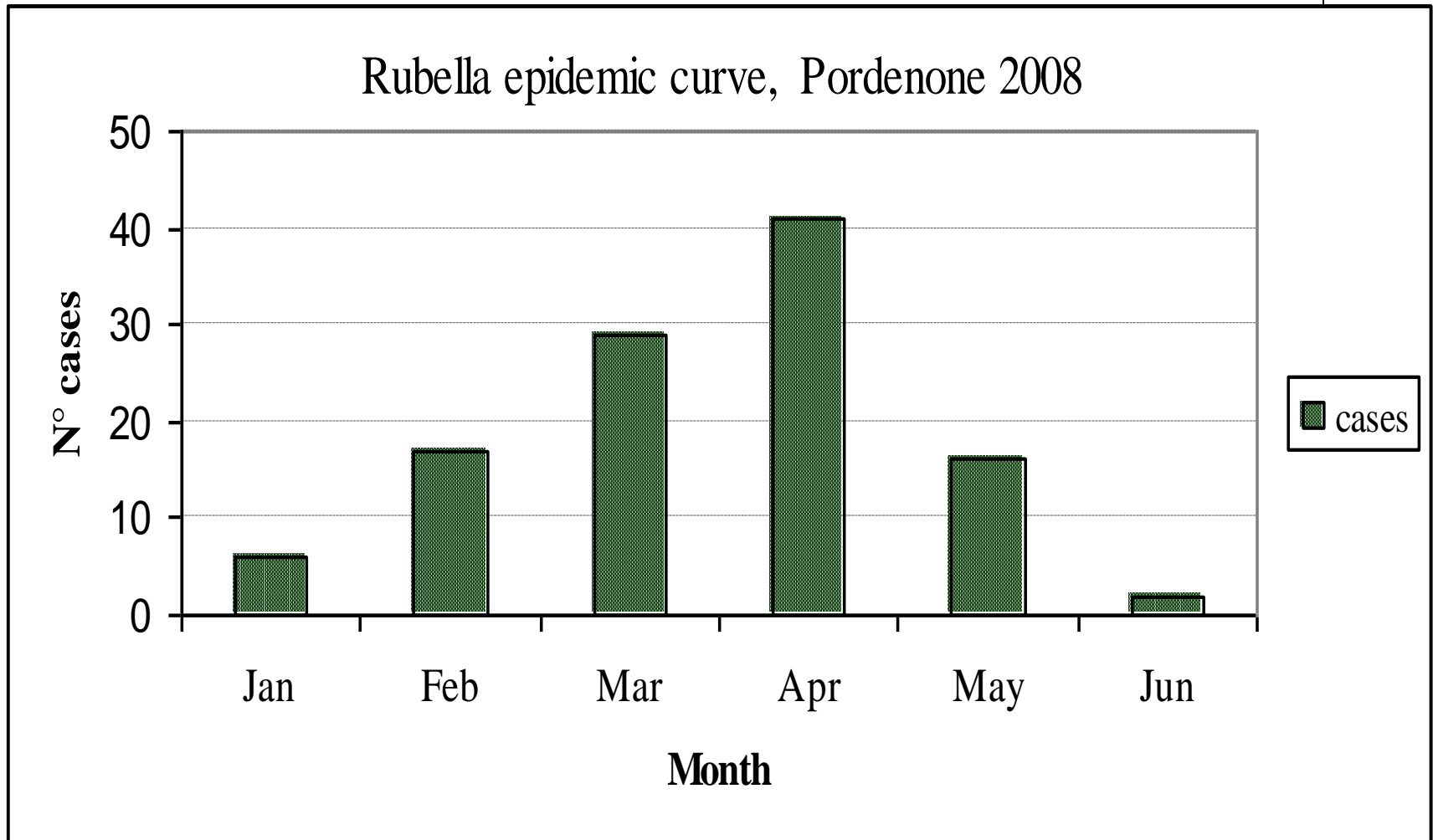
- vaccino antirosolia in bambine prepubere con il fine di prevenire l'infezione in gravidanza e quindi l'embriofetopatia della rosolia congenita
- Vaccino HPV

Strategie di impiego dei vaccini/2 - Age shift

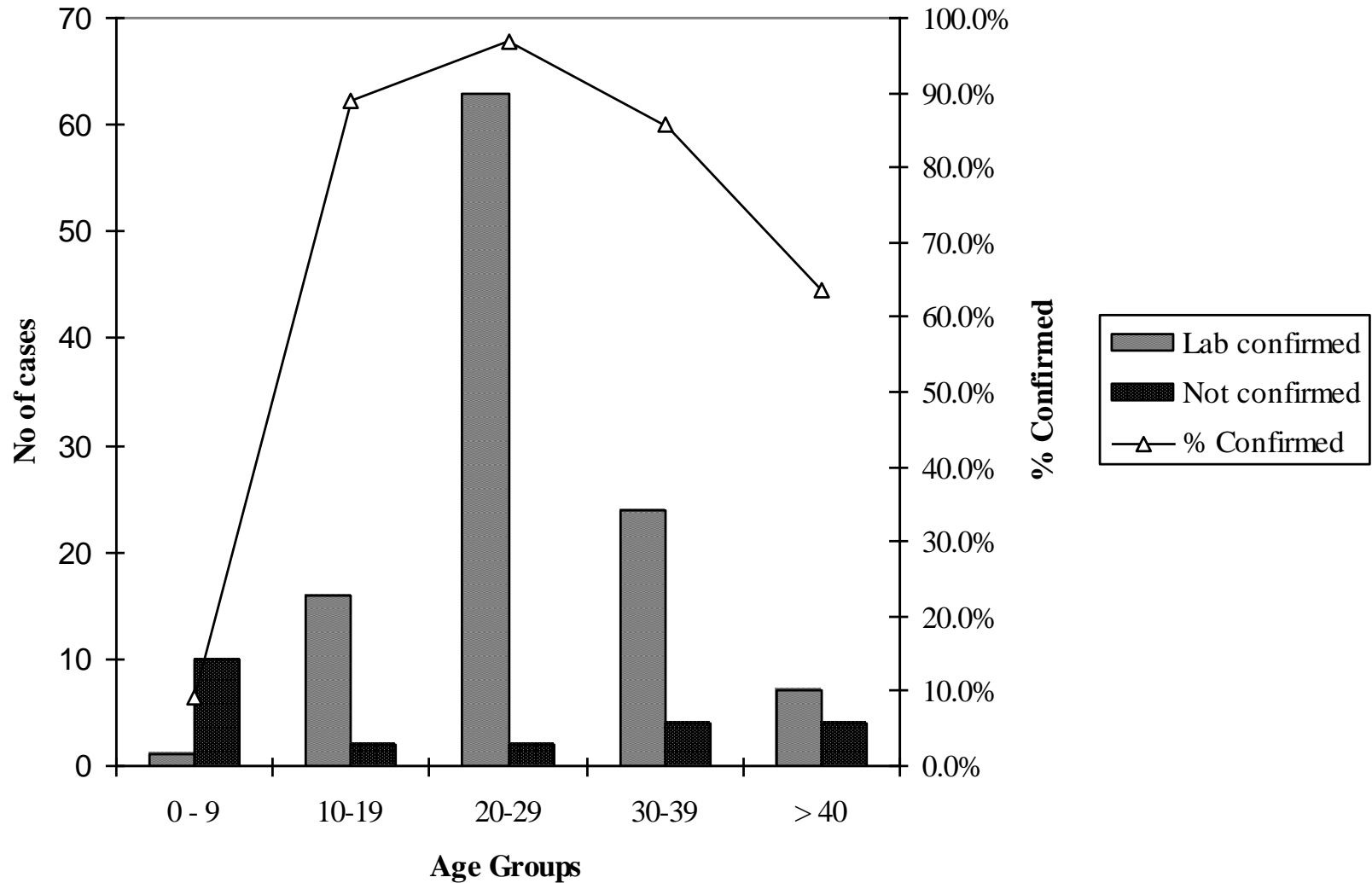
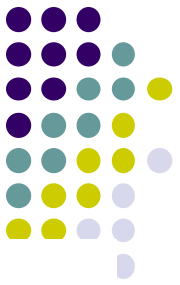


- Per il controllo delle malattie, la vaccinazione di massa viene indirizzata a quelle fasce di età che costituiscono il serbatoio naturale dell'infezione.
- Il diradarsi del contagio per effetto dell'eliminazione del serbatoio naturale dell'infezione può spostare all'età adulta la suscettibilità (age shift),
 - Per mancata esposizione all'infezione naturale nei non vaccinati
 - per attenuazione della protezione conferita dal vaccino per assenza di stimoli booster.

Epidemia di Rosolia – Pordenone 2008

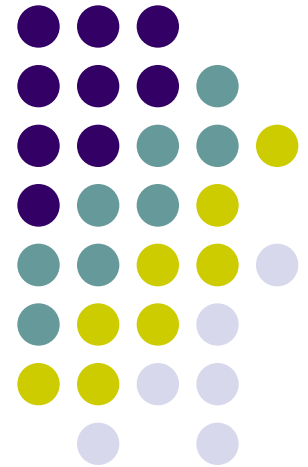


Epidemia di Rosolia – Pordenone 2008

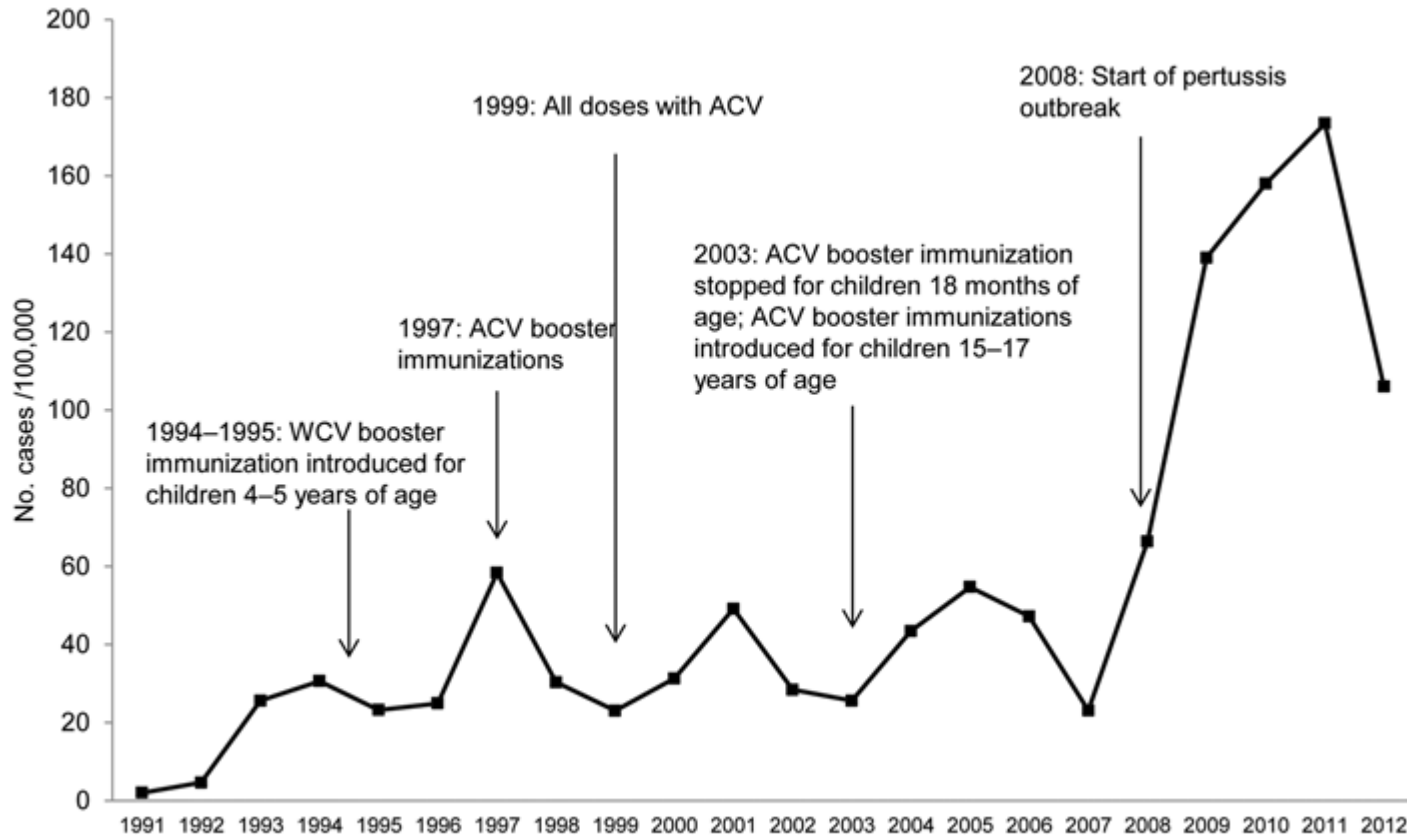


Conseguenze della vaccinazione - displacement

Modificazione della circolazione dei ceppi nella popolazione con riduzione di quelli presenti nel vaccino e sostituzione con altri sierotipi

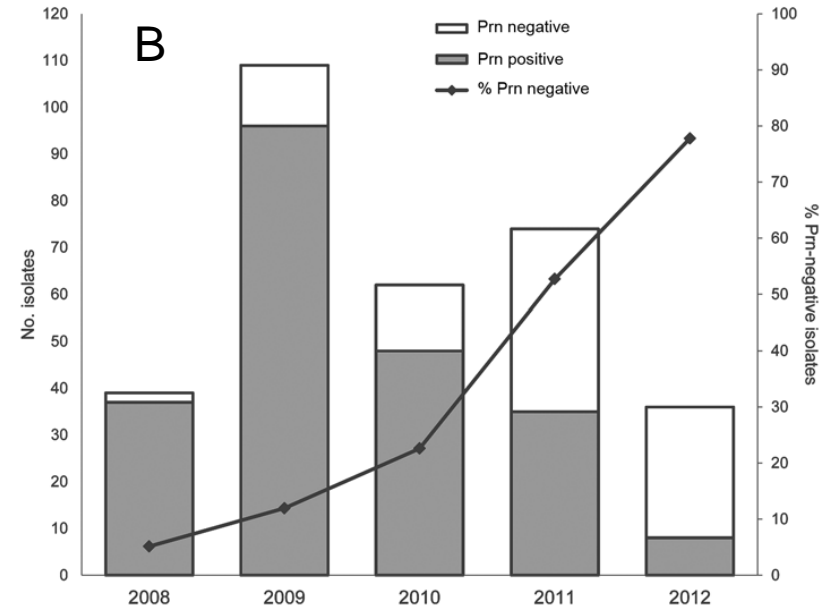
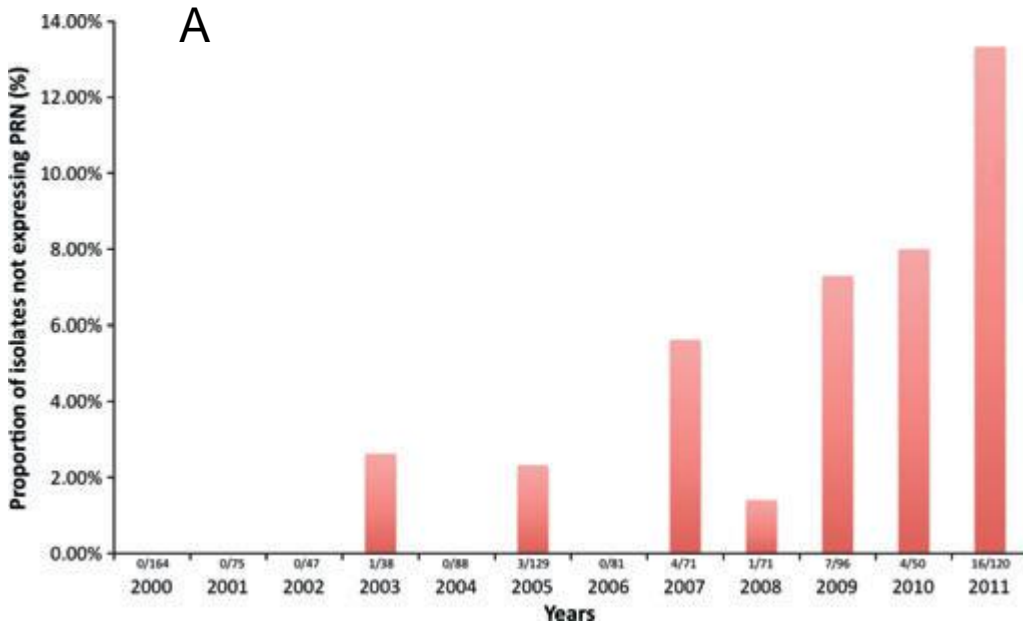


Displacement - pertosse



Casi di Pertosse/100,000 in Australia dal 1991; 1994-95 introduzione della vaccinazione booster a 4-5 anni con vaccino intero (whole-cell vaccine WCV), 1997 introduzione della vaccinazione booster con vaccino acellulare (acellular vaccine ACV). Dal 1999-2000 ACV viene utilizzato per tutte le vaccinazioni anti-pertosse, nel 2003, la dose booster ai bambini di 18 mesi è stata sostituita da una a 15-17 anni.

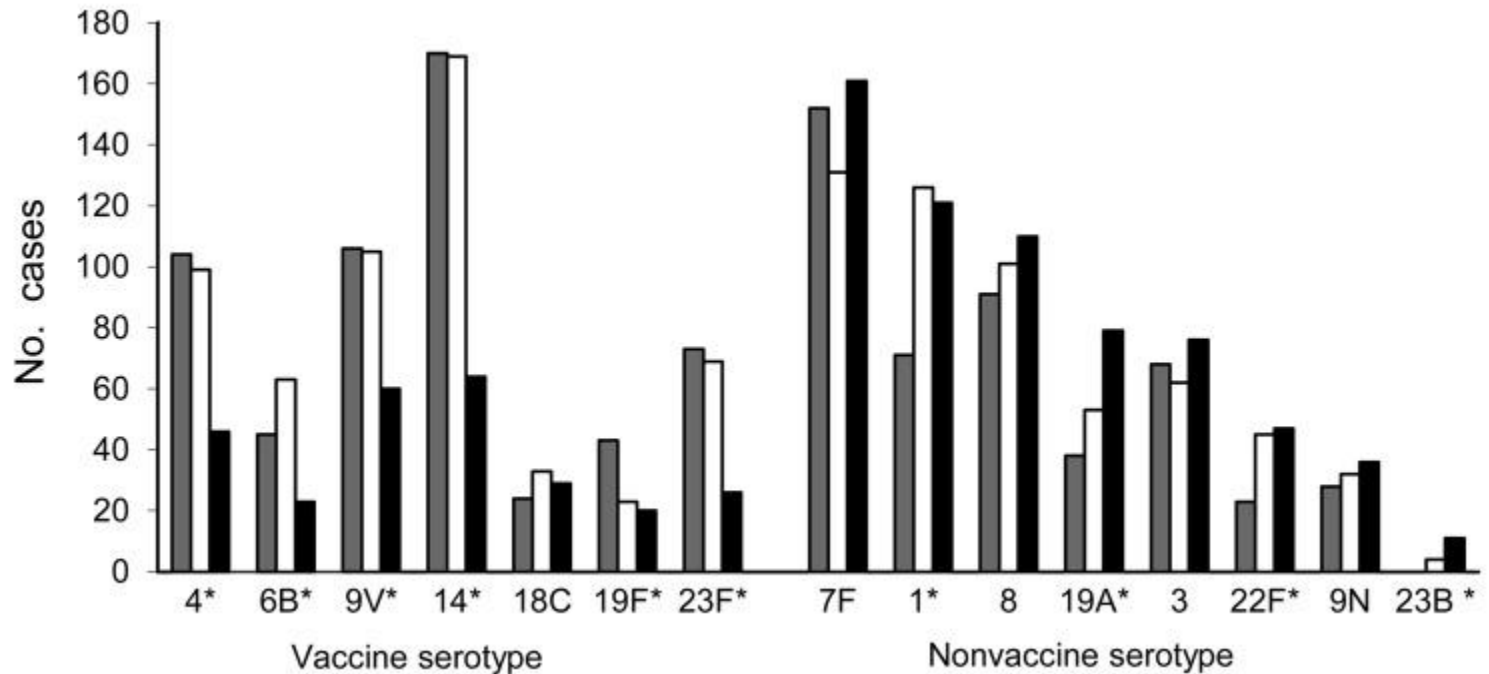
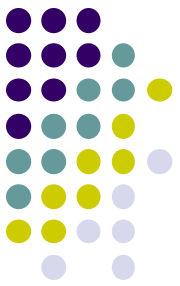
Displacement - pertosse



A) Proporzioe di isolati di *Bordetella pertussis* Pertactina-negativi in Francia e B) numero e percentuale di isolati di *Bordetella pertussis* Pertactina-negativi in Australia.

La pertactina (Prn), assieme alla tossina pertussica (Ptx) e alla emagglutinina filamentosa (Fha) sono presenti nel vaccino.

Displacement pneumococco



Distribuzione dei sierotipi invasivi di pneumococco in Olanda prima e dopo l'introduzione del vaccino 7-valente coniugato (PCV7). Sono indicati I 7 sierotipi vaccinali e quelli principali non presenti nel vaccino. In grigio prima della implementazione della vaccinazione, (Giugno 2004– Maggio 2006); in bianco, il primo periodo di implementazione (Giugno 2006–Maggio 2008); in nero il periodo tardo dopo implementazione (Giugno 2008–Maggio 2010); *Differenza statisticamente significativa ($p < 0.05$) tra il periodo pre e quello post.

Valutazione economica



- La principale unità di misura per i risultati delle valutazioni economiche è il costo incrementale per QALY (Quality Adjusted Life Year, anno di vita in buona salute) guadagnato.
- In Italia non è stato definito un valore massimo accettabile del costo per QALY guadagnato
- In UK il valore soglia varia tra £ 20.000 e 30.000
- L'OMS ha stabilito per i paesi EU15 un valore compreso tra 1 e 3 volte il PIL procapite che per l'Italia sarebbe di ca € 75.000

Esempio Epatite B



- uno studio sull'impatto clinico ed economico della vaccinazione universale di bambini e adolescenti contro l'epatite B nei primi 20 anni della sua applicazione in Italia, ha permesso di calcolare che nel ventennio trascorso sono state evitate 127.000 infezioni, 14.600 casi di epatite acuta, 4.100 casi di epatite cronica, 70 cirrosi compensate, 5 cirrosi scompensate, 64 epatocarcinomi primitivi e 17 trapianti di fegato determinando un risparmio di 81 milioni di Euro,

Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-19



- La riforma del Titolo V della Costituzione, realizzata con Legge Costituzionale n. 3 del 18 ottobre 2001, ha modificato l'assetto dei rapporti istituzionali tra Stato, Regioni ed Enti Locali, introducendo un quadro di devoluzione delle competenze e delle responsabilità in materia sanitaria.

Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-19



- Costituzione Italiana, art. 32, 1° comma
 - La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti.

Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-19



- Questa situazione «conflittuale» viene risolta:
 - le Regioni hanno la responsabilità, pressoché esclusiva, dell'organizzazione e gestione del servizio sanitario,
 - lo Stato ha la responsabilità di stabilire quali sono le prestazioni sanitarie “essenziali” (LEA) che tutte le Regioni devono offrire ai cittadini, ovunque residenti.

Prevenzione attiva



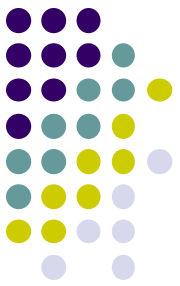
- Insieme articolato di interventi offerti attivamente alla popolazione generale o a gruppi a rischio nei confronti di malattie di rilevanza sociale.
- Nel PNV precedente si puntava non sull'obbligatorietà e sul controllo, ma sulla promozione ed adesione consapevole da parte del cittadino e sul coinvolgimento di tutte le strutture sanitarie del SSN

Superamento dell'obbligo vaccinale: condizioni



- Sistemi di sorveglianza efficienti
- Anagrafe vaccinale informatizzata
- Tempestiva registrazione dei dati per:
 - Gestione inviti
 - Monitoraggio reazioni avverse
 - Calcolo copertura vaccinale
 - Morbosità delle malattie prevenibili
 - Interfacciabilità del sistema

Obbligo vaccinale



Bollettino Ufficiale della Regione del Veneto n. 30 del 27 marzo 2007

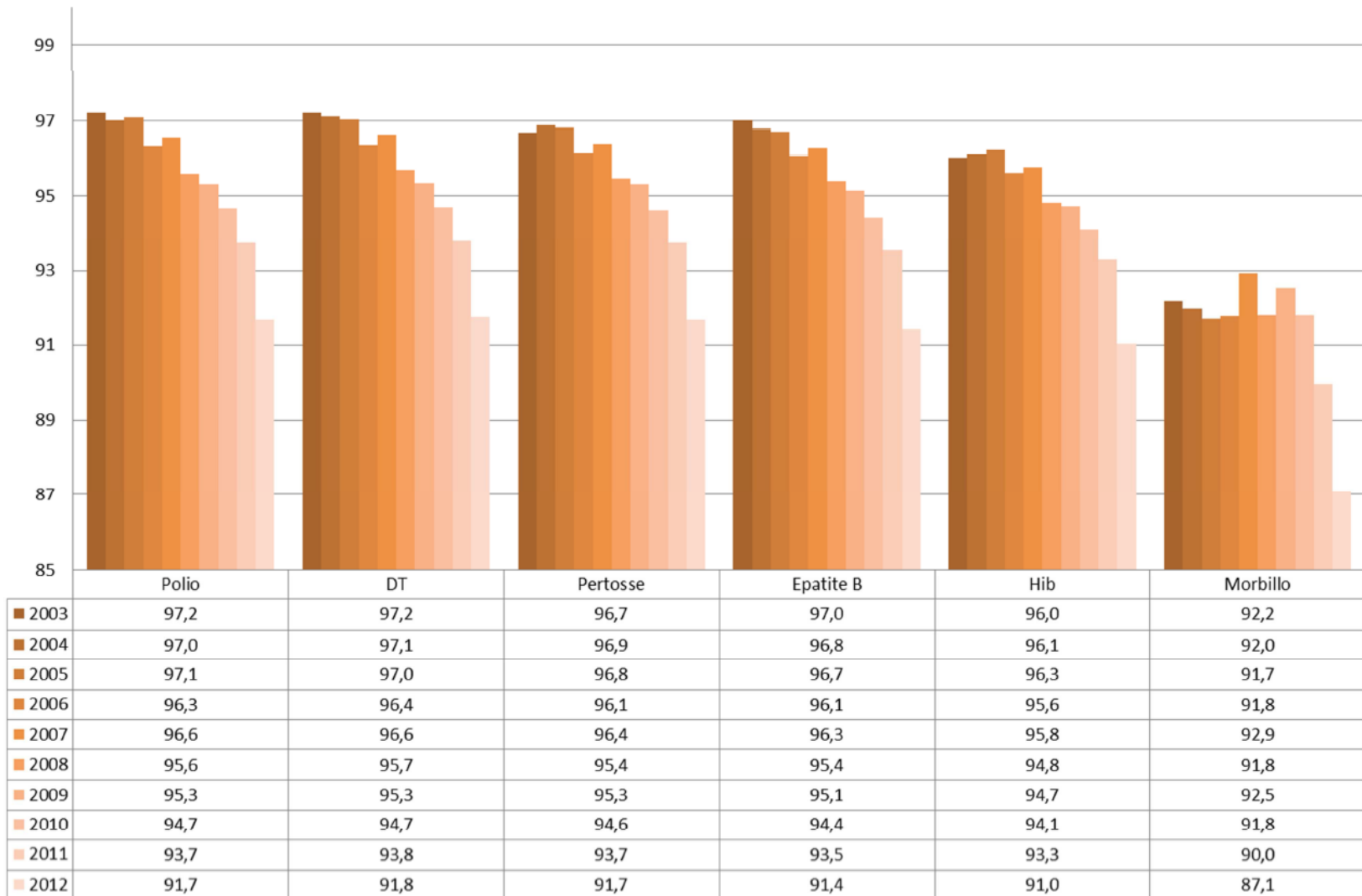
PARTE PRIMA

LEGGI E REGOLAMENTI REGIONALI

LEGGE REGIONALE 23 marzo 2007, n. 7

Sospensione dell'obbligo vaccinale per l'età evolutiva.

Coperture vaccinali – regione Veneto



Coperture vaccinali 2014



Vaccino	FVG	Italia
IPV	92,2	93,9
Difterite	92,6	93,9
Tetano	92,6	94,0
Pertosse	92,1	93,8
HBV	91,7	93,7
HiB	91,7	93,5
Morbillo	83,5	85,9
Parotite	83,4	85,9
Rosolia	83,4	85,9
Varicella	60,3	32,9
Meningococco	82,6	74,4
Pneumococco	82,4	86,4



Coperture vaccinali

- Le coperture vaccinali nazionali relative al 2014 sono:
 - superiori al 93% per le vaccinazioni contro la poliomielite, il tetano, la difterite, l'epatite B e la pertosse;
 - pari al 93,5% per la vaccinazione contro l'emofilo influenzae;
 - superiori all'85% per la vaccinazione contro morbillo, parotite e rosolia.

Confrontando le coperture del 2014 con quelle del 2013, si nota una lieve flessione in quasi tutte le Regioni/PP.AA. e per quasi tutte le malattie bersaglio.

Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-19

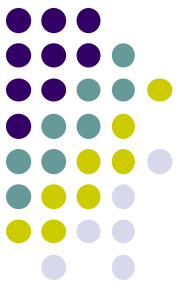


- «Tale percorso sarà approfondito e dal nuovo piano potrà essere generata una normazione aggiornata, garantendo, peraltro, la protezione degli individui e delle comunità, con misure correlate, come, ad esempio, l'obbligo di certificazione dell'avvenuta effettuazione delle vaccinazioni previste dal calendario per l'ingresso scolastico.»

Vaccinazioni obbligatorie

LEGGE 31 luglio 2017, n. 119.

Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 7 giugno 2017, n. 73, recante disposizioni urgenti in materia di prevenzione vaccinale.



vaccinazione	anno
Anatossina Difterica	1939
Anatossina Tetanica	1963
Poliovirus 1-3	1966
Epatite B	1991
Morbillo	2017
Rosolia	2017
Parotite	2017
Varicella	2017
Pertosse	2017
Haemophilus influenzae tipo B	2017

Calendario delle vaccinazioni



Per calendario delle vaccinazioni si intende la successione cronologica con cui vanno effettuate le vaccinazioni dei bambini e degli adolescenti, dopo la nascita

Calendario delle vaccinazioni



- Vaccinazioni raccomandate
 - HPV
 - Meningococco B
 - Meningococco C
 - Meningococco ACWY135
 - Rotavirus
 - Influenza

Livelli Essenziali Assistenza LEA



18-3-2017

Supplemento ordinario n. 15 alla GAZZETTA UFFICIALE

Serie generale - n. 65

N.	Programmi / Attività	Componenti del programma	Prestazioni
A3	<p>Vaccinazioni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nuovi nati: cicli di base e successivi richiami (come da calendario nazionale) di vaccino per la prevenzione di difterite, tetano, pertosse, epatite B, polio, Haemophilus influenzae tipo b, pneumococco, meningococco B, rotavirus, morbillo, parotite, rosolia, varicella, meningococco C; • Adolescenti: ciclo di base (come da calendario) di vaccino anti-meningococcico ACWY135e vaccino anti HPV; • Soggetti di età ≥ 65 anni: vaccino anti-influenzale stagionale; • Soggetti di età pari a 65 anni: ciclo di base (come da calendario) di vaccino anti-pneumococcico PCV13+PPV23 e vaccino anti-zoster; • Soggetti a rischio di tutte le età: vaccinazioni previste dal vigente PNPV 2012-2014 e da altre normative nazionali sull'argomento. 	<p>Completamento anagrafi vaccinali informatizzate regionale e trasmissione dati informatizzati a livello nazionale</p> <p>Monitoraggio delle coperture vaccinali e sorveglianza delle reazioni avverse a vaccino</p> <p>Valutazione della qualità dei programmi vaccinali</p> <p>Valutazione dell'impatto di salute dei programmi vaccinali attraverso la sorveglianza delle malattie prevenibili con vaccinazione</p> <p>Monitoraggio della attitudine alla vaccinazione e dei motivi di mancata vaccinazione</p>	<p>Inviti alle persone obiettivo dei programmi vaccinali</p> <p>Vaccinazioni secondo le buone pratiche</p> <p>Interventi di informazione e comunicazione per operatori sanitari, cittadini e istituzioni</p> <p>Esami analitici nell'ambito di interventi di prevenzione delle malattie infettive</p> <p>Produzione di report</p>



Calendario delle vaccinazioni

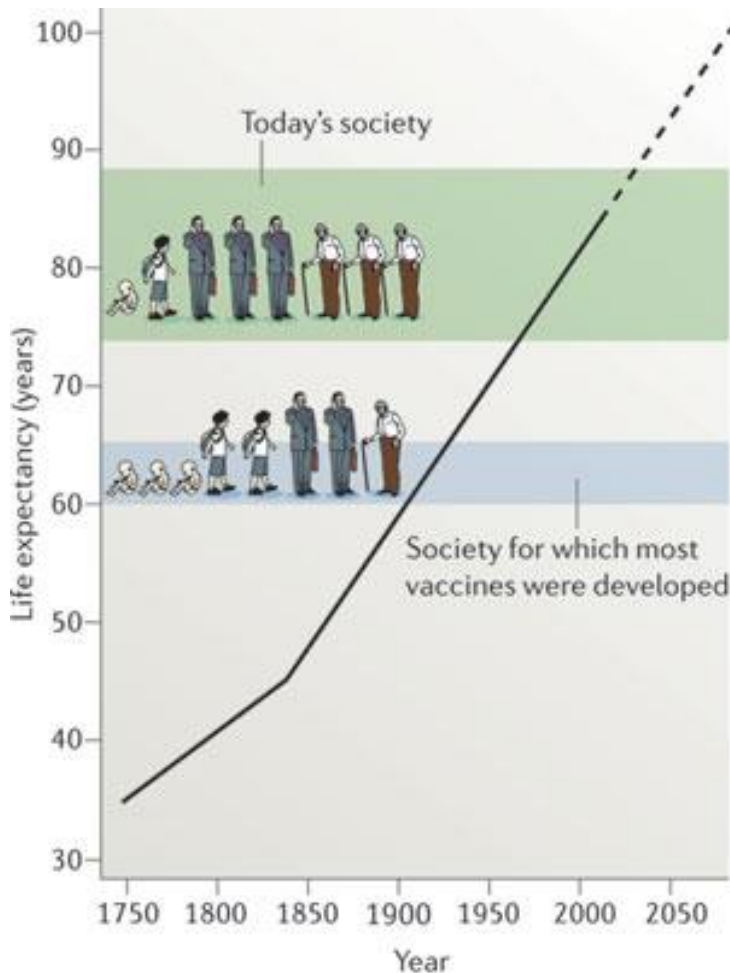
- Vaccini attualmente compresi nei LEA:
 - Differite
 - Tetano
 - Poliomielite
 - Epatite B
 - Pertosse acellulare
 - H. influenzae b
 - Morbillo
 - Rosolia
 - Parotite
 - Varicella
 - Pneumococcico coniugato (PCV)
 - Meningococco B
 - Meningococco ACYW135
 - Rotavirus
 - HPV
 - Altri vaccini raccomandati per particolari gruppi
 - Influenza
 - Pneumococcico PCV13+PPV23
 - Herpes Zoster
- Obbligatori
- Vaccino esavalente
- inseriti nel PV 2016-18



Calendario delle vaccinazioni/1

- Il calendario è stato stabilito sulla base di considerazioni di ordine epidemiologico ed organizzativo.
- L'inizio delle vaccinazioni e la cronologia delle dosi successive sono articolati in modo da ottenere quanto più precocemente possibile la protezione dalle malattie più frequenti dell'infanzia.
 - Eliminazione dei serbatoi di infezione
 - Individuazione dei soggetti a rischio

Chi è a rischio?



- Le vaccinazioni, fino a poco tempo fa, erano riservate alla popolazione pediatrica
- Oggi lo scenario epidemiologico è cambiato:
 - Lunga sopravvivenza di pazienti con patologie croniche
 - Riduzione nelle età avanzate dell'immunità acquisita con la vaccinazione/infezioni naturali
 - Prolungamento dell'età media in buone condizioni di salute

Calendario delle vaccinazioni/2



- Al fine di rendere uniforme il programma di immunizzazione di tutti i bambini, sono stabilite le età in cui vanno somministrate le diverse dosi di vaccini obbligatori e consigliati.
- Il calendario delle vaccinazioni è importante non solo per garantire il minimo di reazioni ed il massimo di efficacia, ma anche per non oberare i servizi sanitari.
- L'eventuale prolungamento dell'intervallo tra una dose e la successiva non diminuisce l'intensità della risposta immunitaria, per cui non è necessario ricominciare la serie di somministrazioni o aggiungere altri dosi.

Calendario nazionale vaccinazioni offerte attivamente alla popolazione (PNPV 2017-19)



Vaccino	0gg-30gg	3° mese	4° mese	5° mese	6° mese	7° mese	11° mese	13° mese	15° mese	⇒	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*	Ep B		Ep B*			Ep B						3 Dosi: <i>Pre Esposizione</i> (0, 1, 6 mesi) 4 Dosi: <i>Post Esposizione</i> (0, 2, 6 sett. + booster a 1 anno) o <i>Pre Esposizione imminente</i> (0, 1, 2, 12)		
Hib		Hib		Hib			Hib								
Pneumococco		PCV		PCV			PCV	PCV^^			PCV/PPV23 (vedi note)				PCV
MPRV								MPRV			MPRV				
MPR								MPR			oppure MPR	MPR + V^	2 dosi MPR***** + V^ (0-4/8 settimane)		
Varicella								V		V					
Meningococco C								Men C o MenACWY coniugato	Men C o MenACWY coniugato						
Meningococco B^A		Men B	Men B		Men B			Men B	Men B						
HPV												HPV*: 2-3 dosi (in funzione di età e vaccino); fino a età massima in scheda tecnica			
Influenza							Influenza°°					Influenza°°			1 dose all'anno
Herpes Zoster															1 dose#
Rotavirus		Rotavirus##													
Epatite A									EpA###			EpA###		2 dosi (0-6-12 mesi)	

Cosomministrare nella stessa seduta
Somministrare in seduta separata

Vaccini per categorie a rischio

Sigle del calendario



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

dTpa = vaccino antidifterite-tetano-pertosse acellulare, formulazione per adulti

dTpa-IPV = vaccino antidifterite-tetano-pertosse acellulare e polio inattivato, formulazione per adulti

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

MPR = Vaccino trivalente per morbillo, parotite, rosolia

V = Vaccino contro la varicella

PCV = Vaccino pneumococcico coniugato

PPV23 = Vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente

MenC = Vaccino contro il meningococco C coniugato

MenB = Vaccino contro il meningococco B

HPV = Vaccino contro i papillomavirus

Influenza = Vaccino contro l'influenza stagionale

Rotavirus = Vaccino contro i rotavirus

Ep A = vaccino contro il virus dell'epatite A

Vaccini COVID

