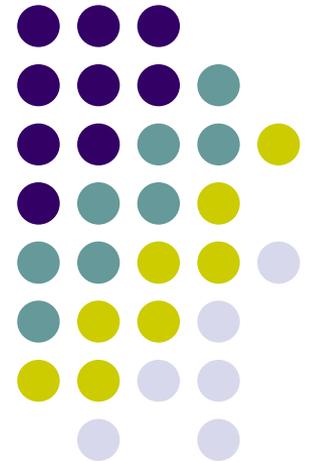
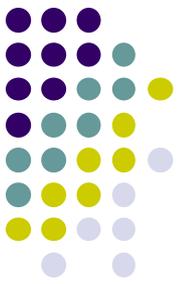


# Immunoprofilassi

---



# 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'

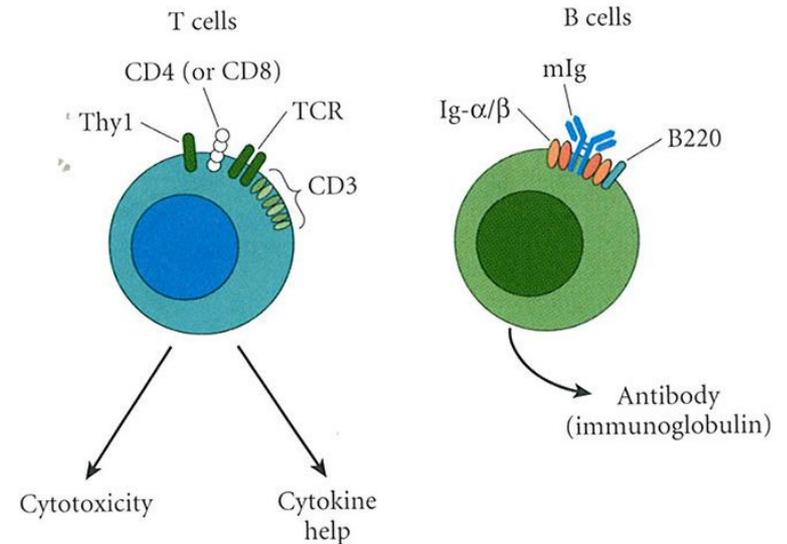
resistenza dell'organismo alle infezioni, legata alla produzione di anticorpi (IMMUNITA' UMORALE) o alla presenza di cellule immunocompetenti (IMMUNITA' CELLULO-MEDIATA).

## ANTICORPI (o IG)

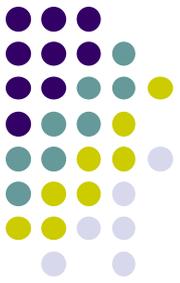
molecole proteiche prodotte da cellule del sistema immunitario (linfociti B), in grado di riconoscere in modo specifico un antigene (= molecola estranea all'organismo, "non self")

## IMMUNITA' CELLULO-MEDIATA

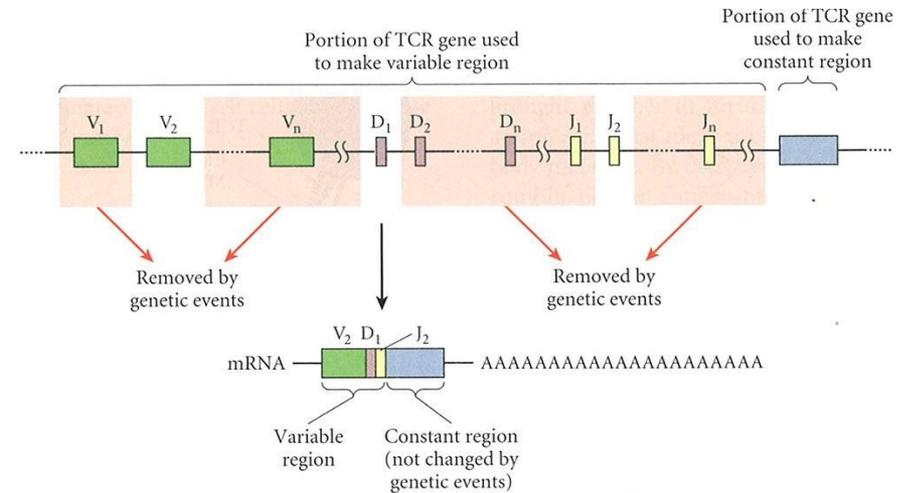
assicurata da cellule (linfociti T) sensibilizzate specificamente, che agiscono localmente a contatto con l'antigene (azione citotossica diretta o mediata da linfocine)



# 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.

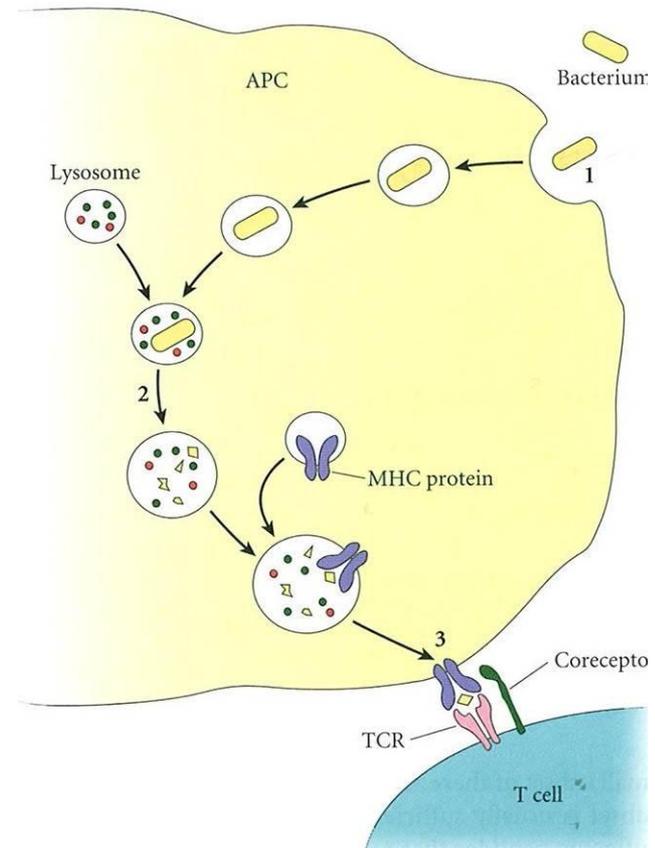


$10^{12}$  possibilità di combinazioni

# Attivazione della risposta immunitaria



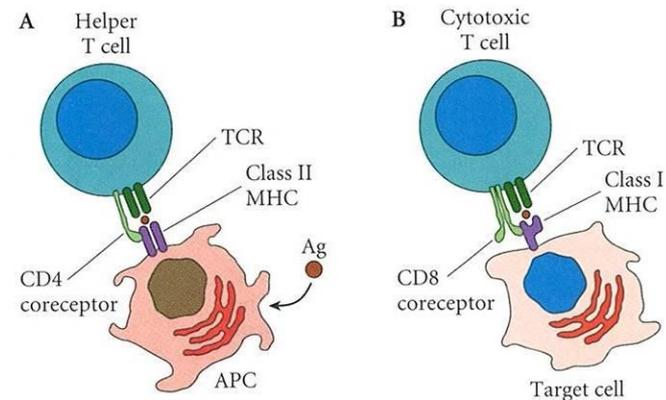
- L'antigene per poter attivare il sistema immunitario deve essere processato dalle APC che successivamente lo «presentano» alle cellule T assieme a proteine del MHC



# Attivazione dei linfociti T



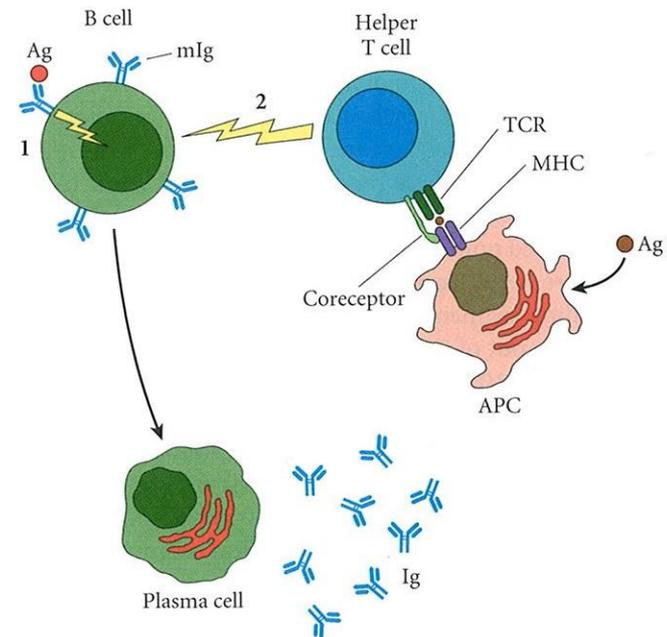
- Le cellule T oltre ai TCR presentano dei co-recettori (CD4 e CD8) che interagiscono con i MHC che presentano l'antigene:
  - CD4 si lega a MHC di classe II e hanno una funzione «helper» di promozione della risposta immunitaria:
    - Umorale (TH2)
    - Cellulo-mediata (TH1)
  - CD8 si lega a MHC di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



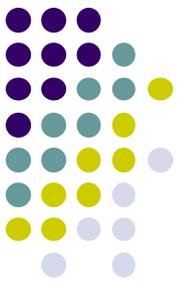
# Attivazione dei linfociti B



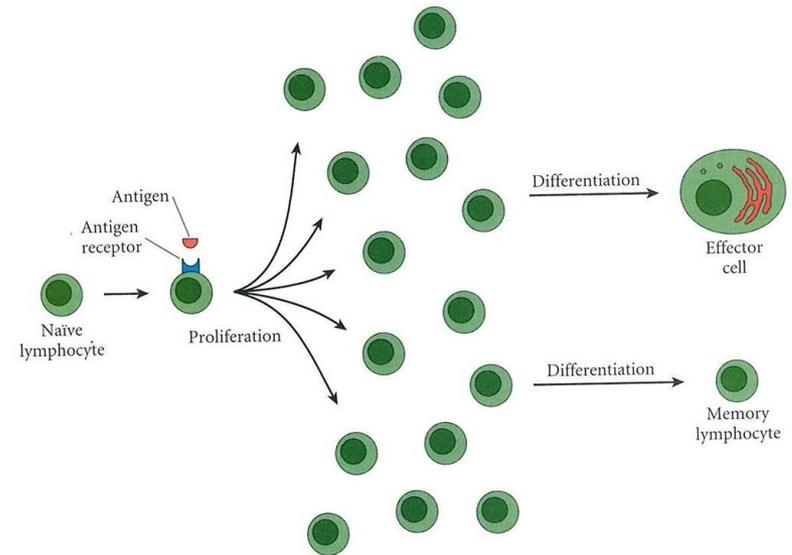
- Anche le cellule B presentano un recettore BCR (IG di membrana) che hanno la stessa specificità di antigene degli anticorpi che verranno prodotti dal linfocita attivato (plasmacellula)
- Le cellule B presentano MHC II e quindi possono fungere anche da APC.
- Il linfocita TH riconosce l'antigene presentato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



# Memoria immunitaria



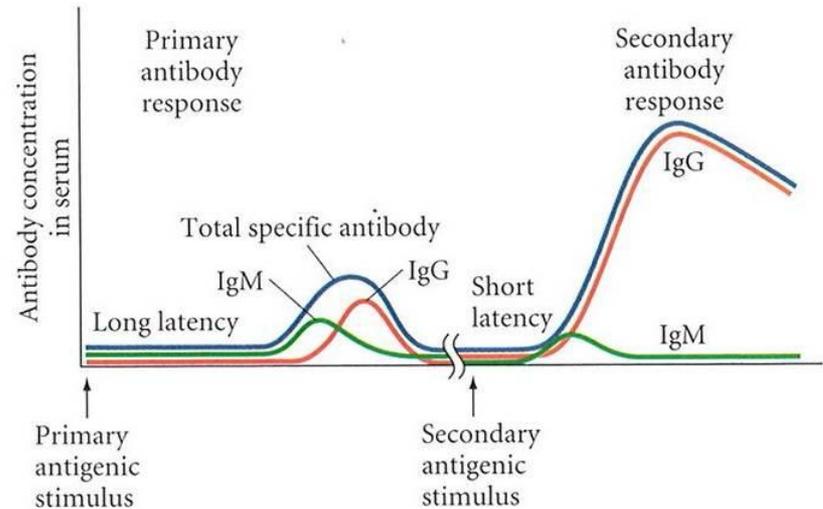
- Linfociti T e B *naive* dopo stimolazione antigenica specifica proliferano differenziandosi successivamente in cellule effettrici ed in cellule memoria



# La risposta anticorpale



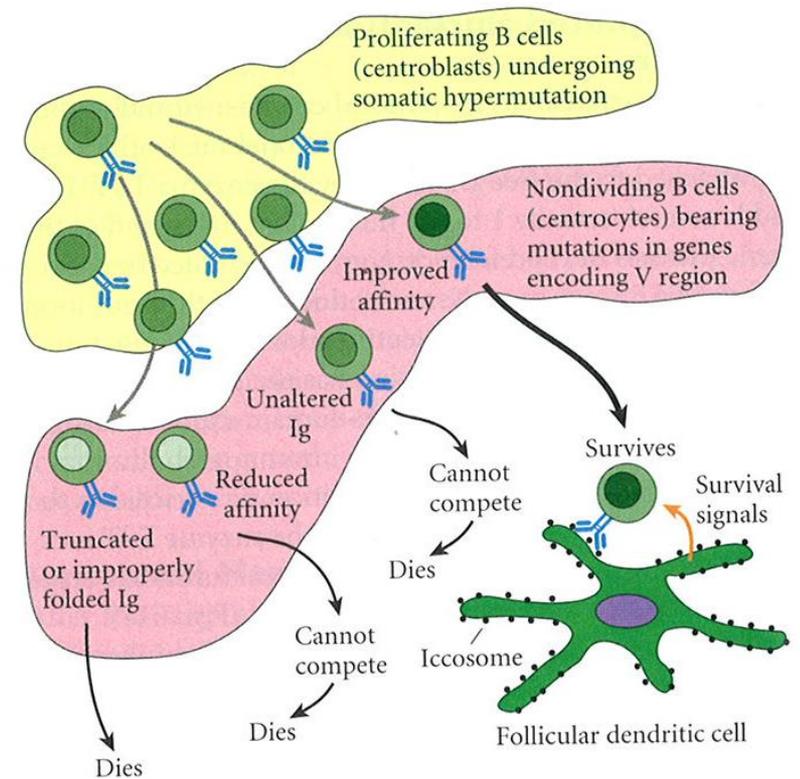
- Risposta primaria caratterizzata da un periodo di latenza (ca 10 gg) e da una prevalenza di anticorpi IgM che verranno progressivamente sostituiti da IgG
- Risposta secondaria quantitativamente superiore alla primaria, con una latenza più breve e costituita prevalentemente da IgG ad elevata avidità.



# 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 standard*: dal plasma di >1000 donatori; contengono Ac contro le infezioni più frequenti;
    - *iperimmuni o specifiche*: da donatori con elevato tasso di anticorpi contro un determinato microrganismo (ad es. rabbia, tetano, morbillo, rosolia, epatite B).
  - Sieri (eterologhi) di animali immunizzati; breve durata (fino a 2 sett.); possibili reazioni allergiche *siero antibotulino, siero antiofidico, siero antitetanico*



# VACCINAZIONE

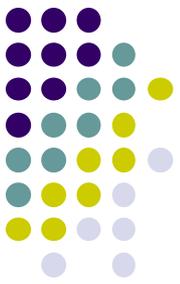
- *somministrazione di antigeni per stimolare l'immunità attiva nei confronti di determinati microrganismi patogeni, per proteggere dall'infezione o dalla malattia.*



# Successi della vaccinazione

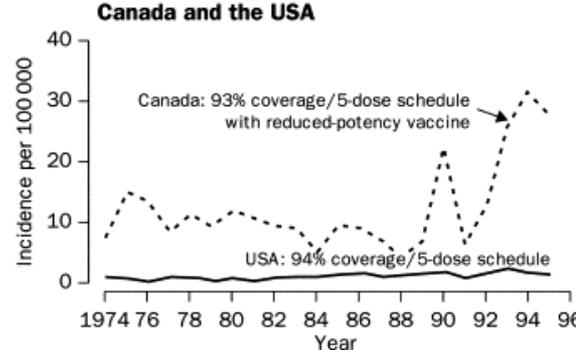
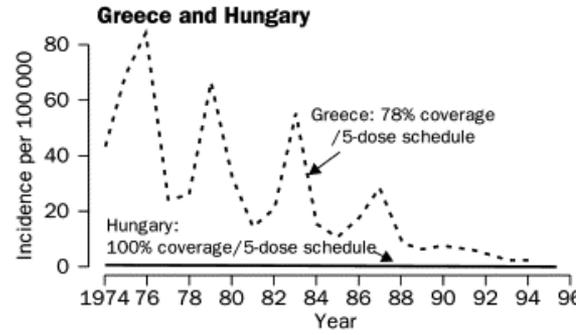
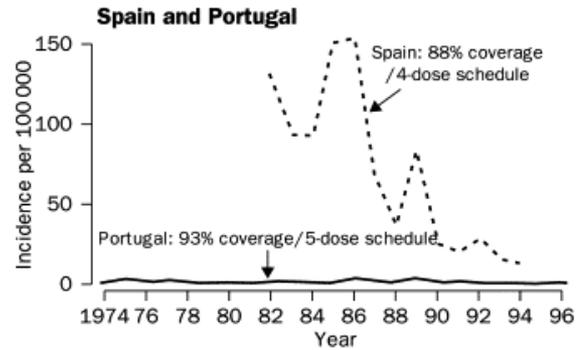
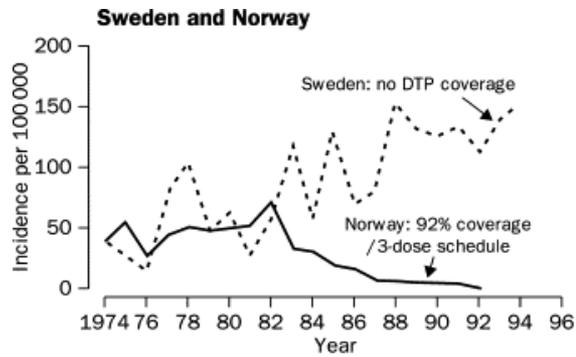
- 8 maggio 1980: dichiarazione di eradicazione del VAIOLO da parte dell'OMS
- Giugno 2002: eradicazione della POLIOMIELITE dalla Regione Europea dell'OMS
- In Italia malattie nei confronti delle quali sono state condotte vaccinazioni di massa sono state praticamente eliminate (Difterite) o ridotte ad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

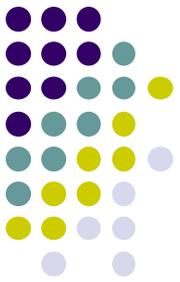
Primo vaccino usato su base empirica: vaccino antivaaioloso (Jenner, inoculazione virus vaiolo vaccino per proteggere da vaiolo umano)

# PRINCIPALI VACCINI PER LE INFEZIONI BATTERICHE NELL'UOMO

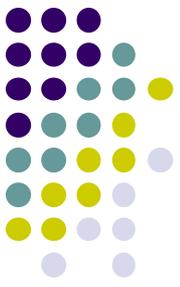


- *Corynebacterium diphtheriae*: tossoide difterico purificato
- *Bordetella pertussis*: frammenti acellulari di *B. pertussis* arricchiti da antigeni ottenuti con IG
- *Clostridium tetani*: tossoide tetanico purificato
- *Neisseria meningitidis*: polisaccaride purificato /reverse genetics
- *Haemophilus 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



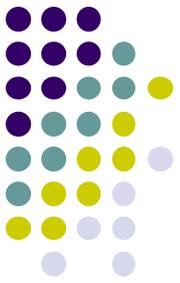
# Vaccini vivi attenuati

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



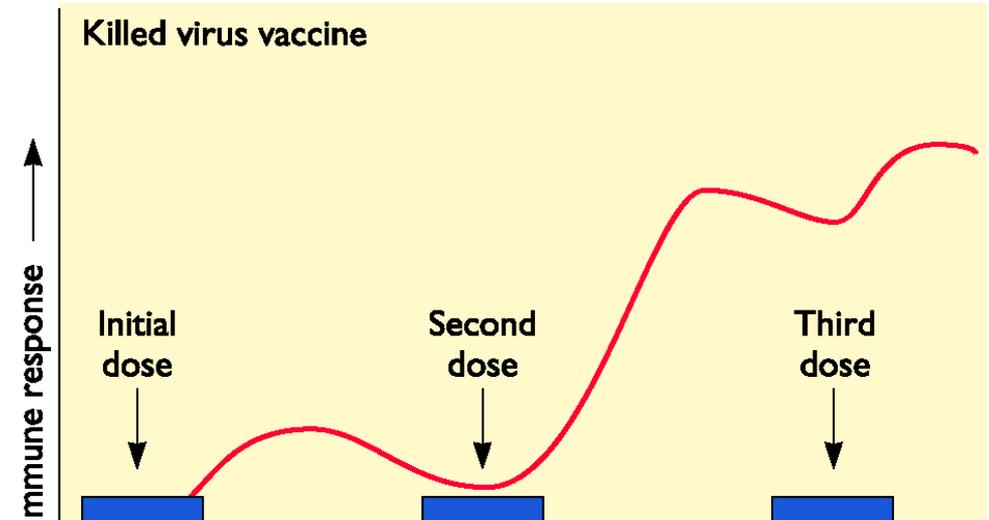
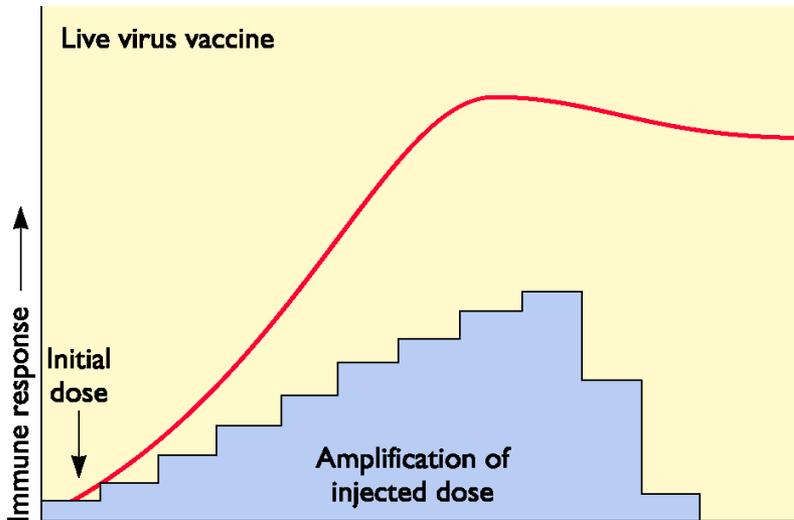
Costituiti da virus o batteri uccisi con mezzi fisici (calore, raggi UV) o chimici (formolo, fenolo, acetone, betapropiolattone) che ne rispettano l'integrità antigenica.

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:

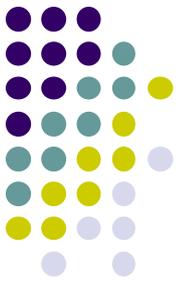
- anatossina tetanica
- anatossina difterica

# 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.



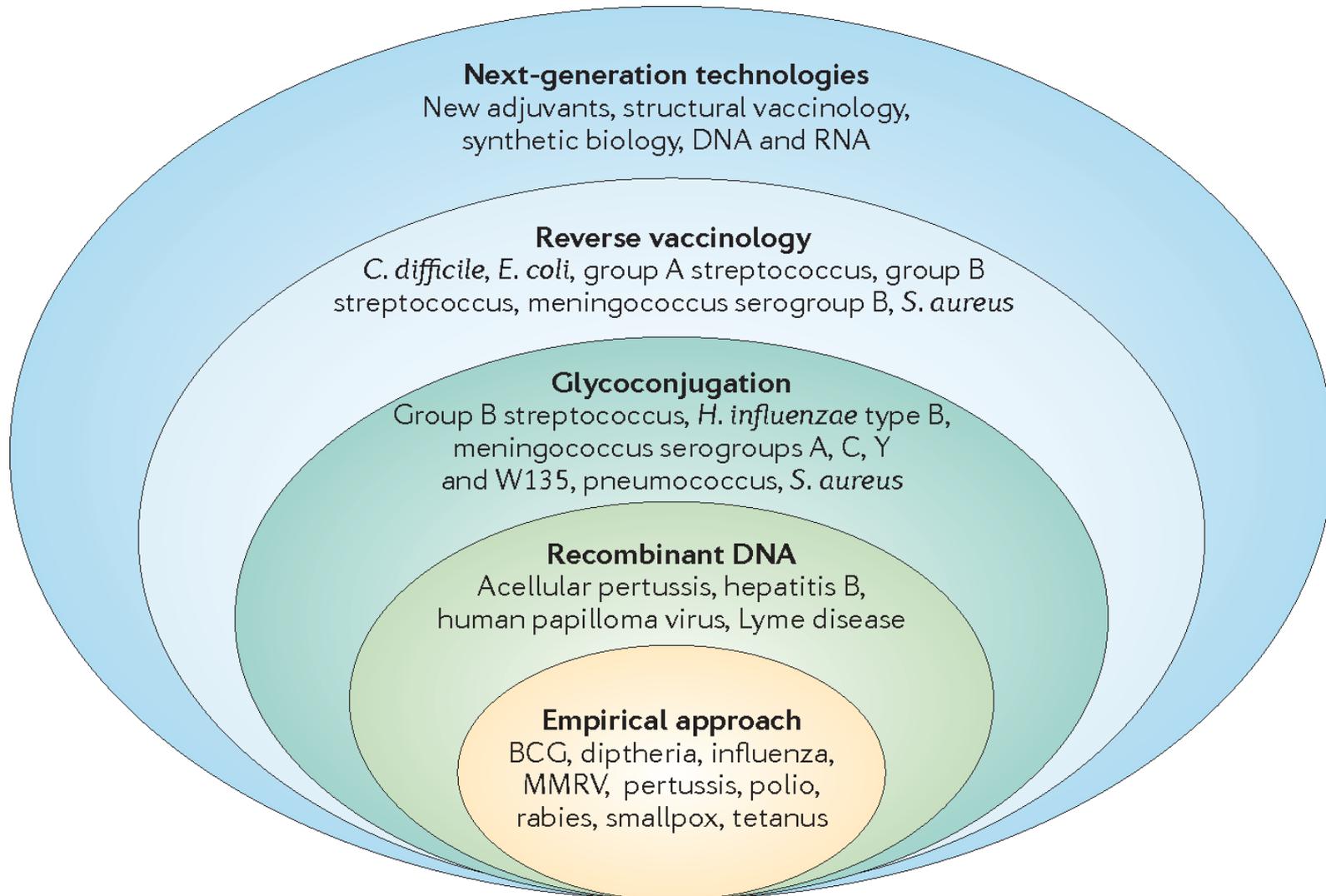
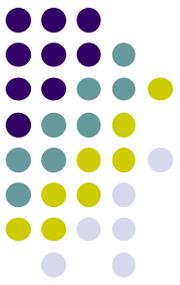
# Manipolazioni genetiche e produzione di vaccini



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.

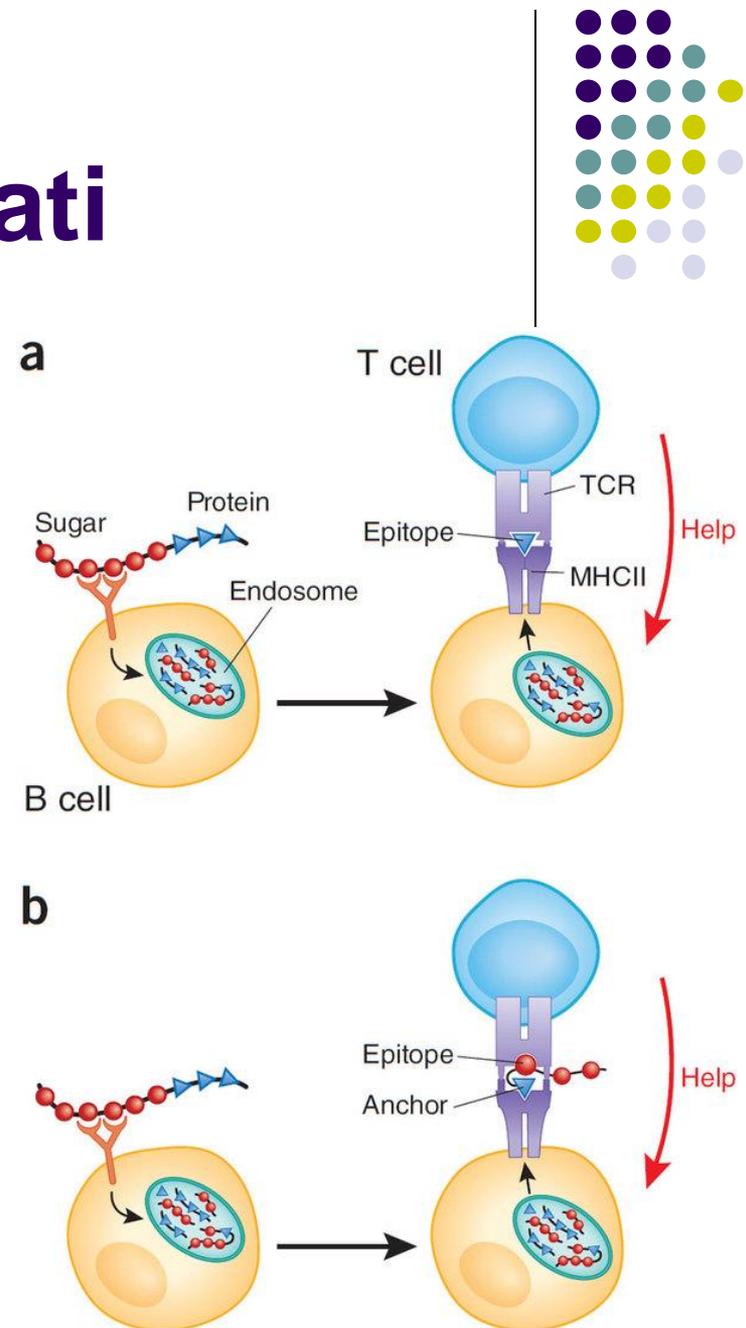
L'attuale vaccino contro l'epatite B è stato il primo vaccino virale ad essere prodotto con tali tecniche (gene HBsAg clonato nel lievito *Saccharomyces cerevisiae*)

# Nuove tecnologie



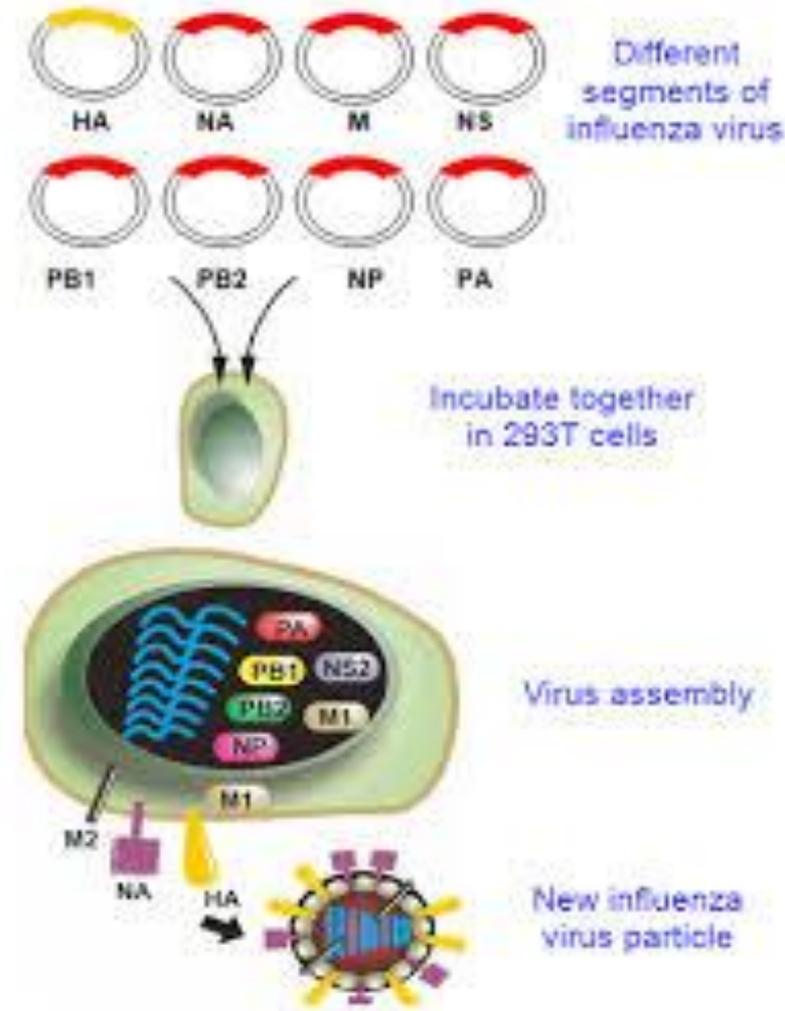
# Vaccini glico-coniugati

- 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.

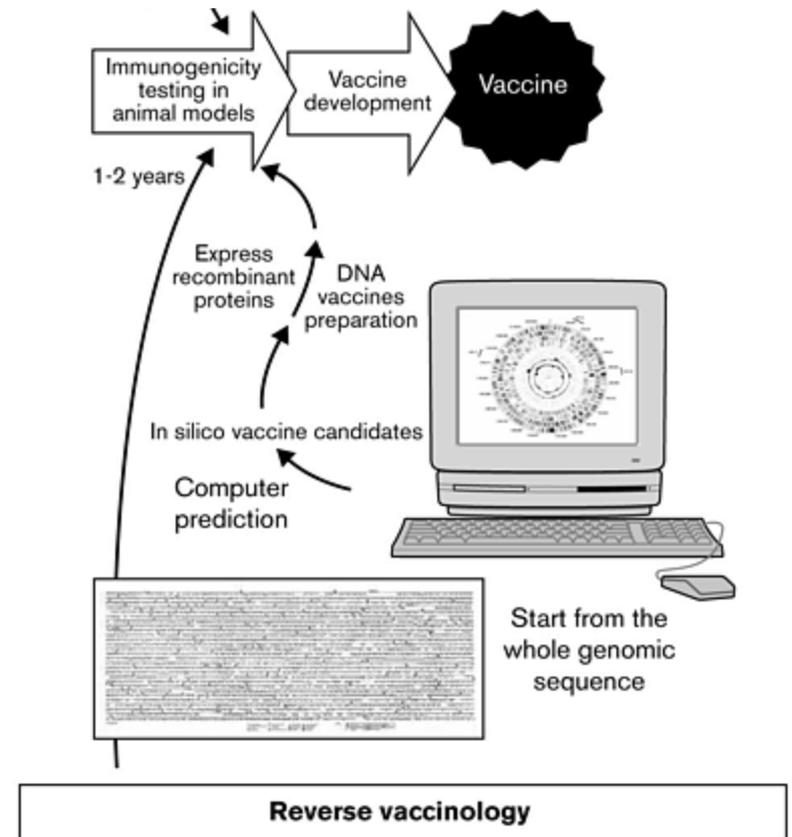
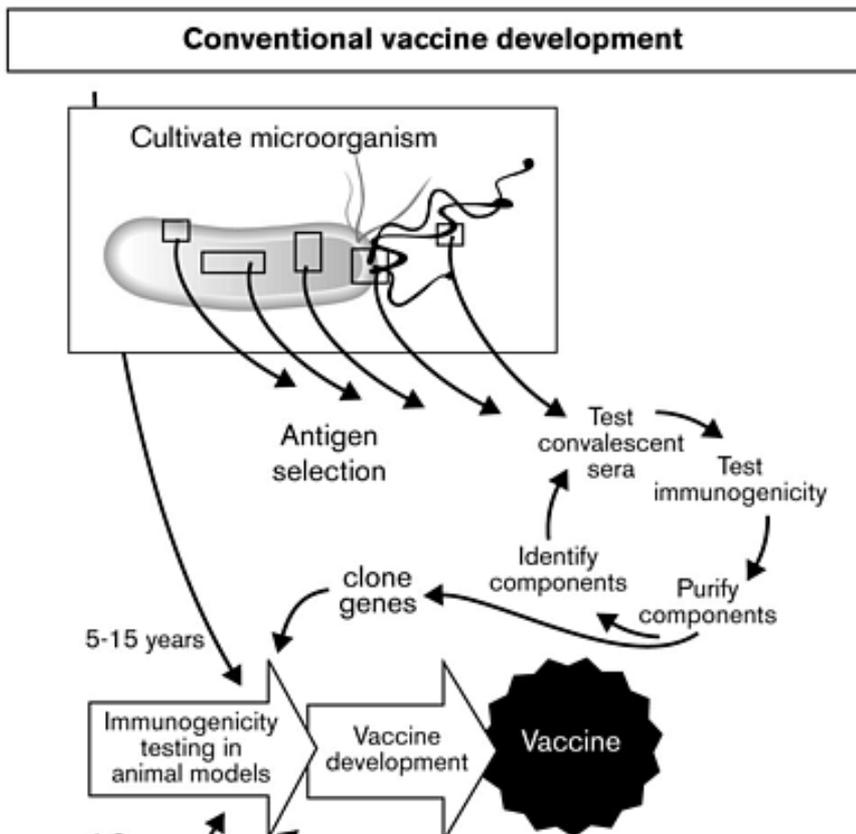
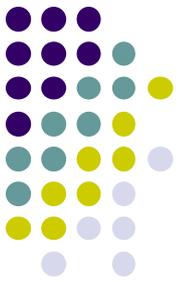


# Reverse genetics

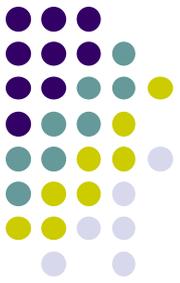
- Non è necessario il ceppo selvaggio infettivo ma solo le sue sequenze
- Il ceppo vaccinale è ottenibile in pochi giorni



# Reverse vaccinology



# Vantaggi della vaccinologia inversa

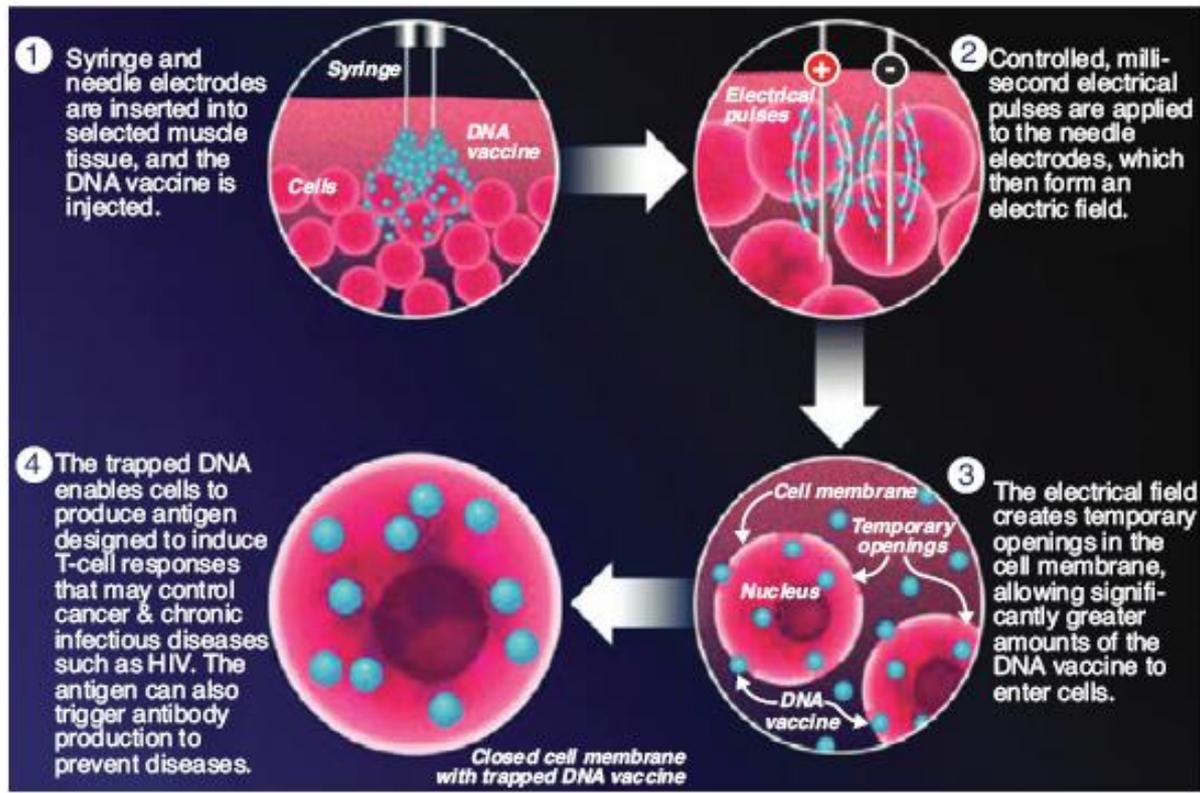


- Accesso ad ogni antigene di superficie
- Selezione di antigeni poco abbondanti
- Selezione di antigeni non espressi in vitro
- Antigeni di microrganismi non coltivabili

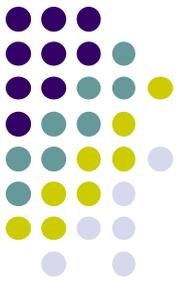


# Vaccini a DNA

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

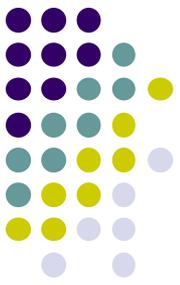


# Vaccini a DNA

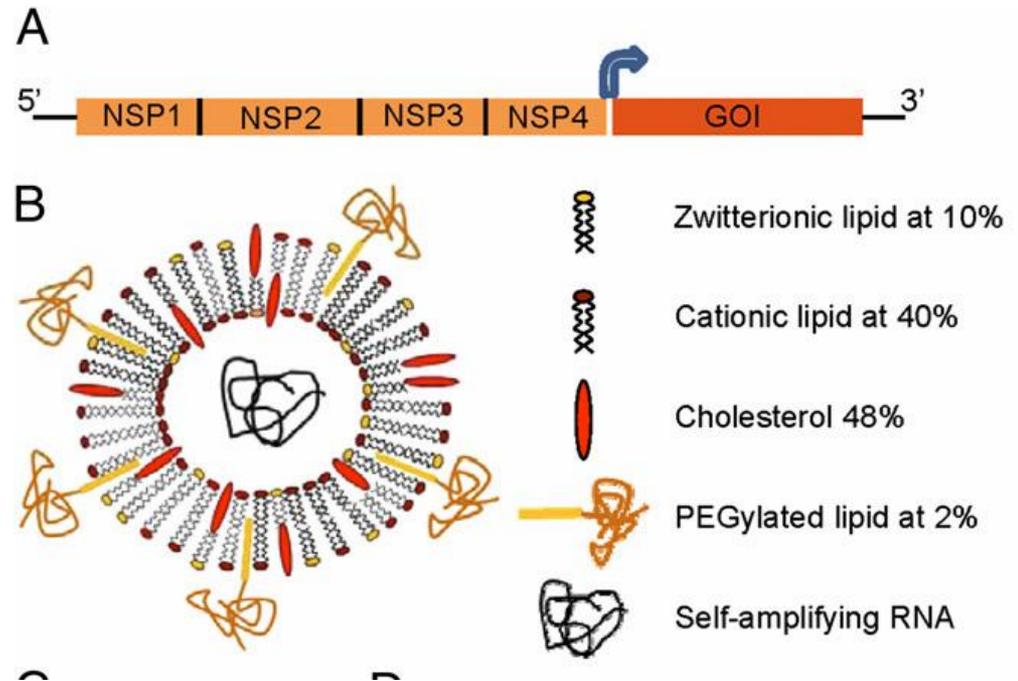


- non possono portare ad un'infezione conclamata,
- sono l'unico tipo di vaccino, assieme ai batteri vivi, in grado di generare intense risposte CTL,
- sono poco costosi, perché non richiedono coltivazioni di batteri o virus,
- gli svantaggi legati ai vaccini a DNA dipendono soprattutto dal fatto che 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;

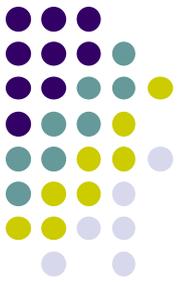
# Vaccini a RNA



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

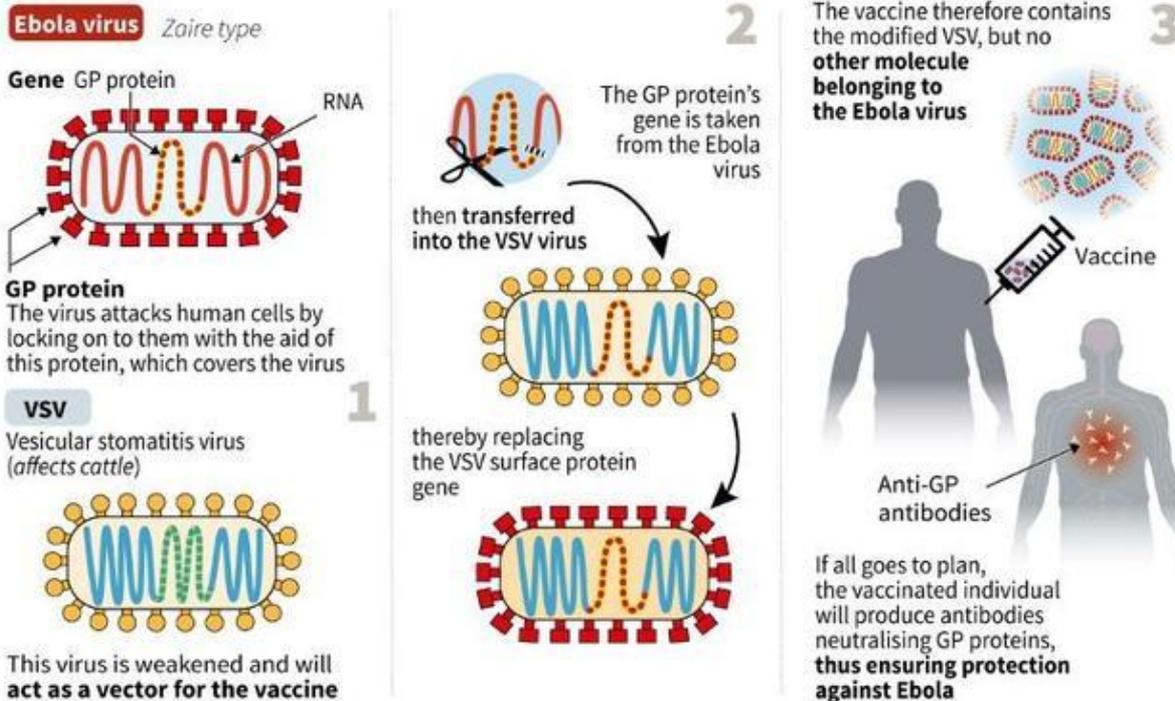


# Vaccini anti EBOLA



## Ebola vaccines bring hope to victims

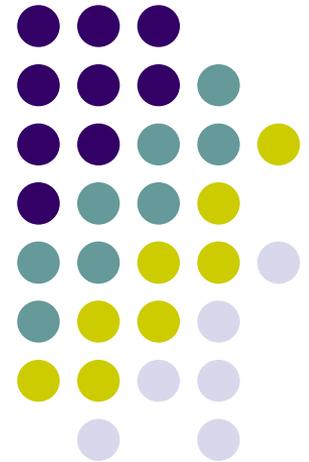
Two vaccines are being tested on patients, including VSV-ZEBOV, developed in Canada



Sources: HUG, Geneva University, WHO

# I vaccini per SARS-CoV-2

---





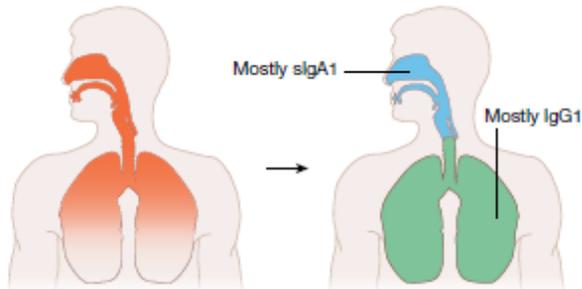
# Gli antigeni

- 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.

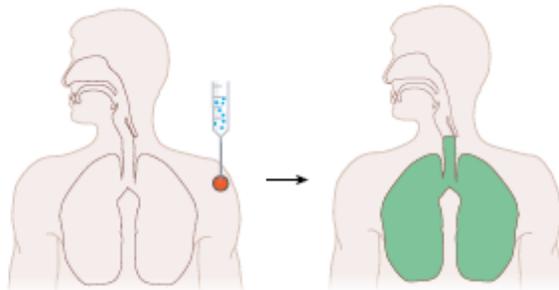
# Vie di somministrazione



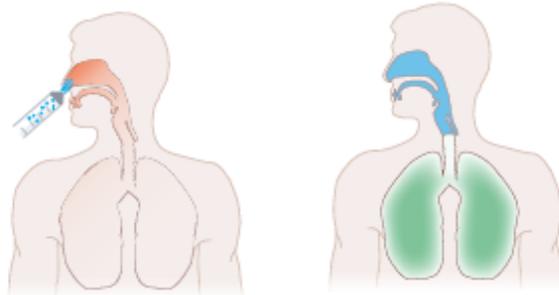
**a** Natural infection



**b** Intramuscular/  
intra-dermal  
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).

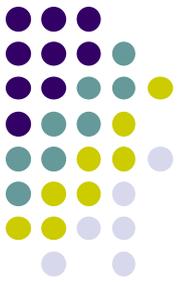
**a, Natural** infection with respiratory viruses induces both a systemic immune response, dominated by IgG1, as well as a mucosal immune response in the upper respiratory tract that is dominated by sIgA1. This process can lead to sterilizing immunity for many respiratory viruses.

**b, Intramuscular or intra-dermal** 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.

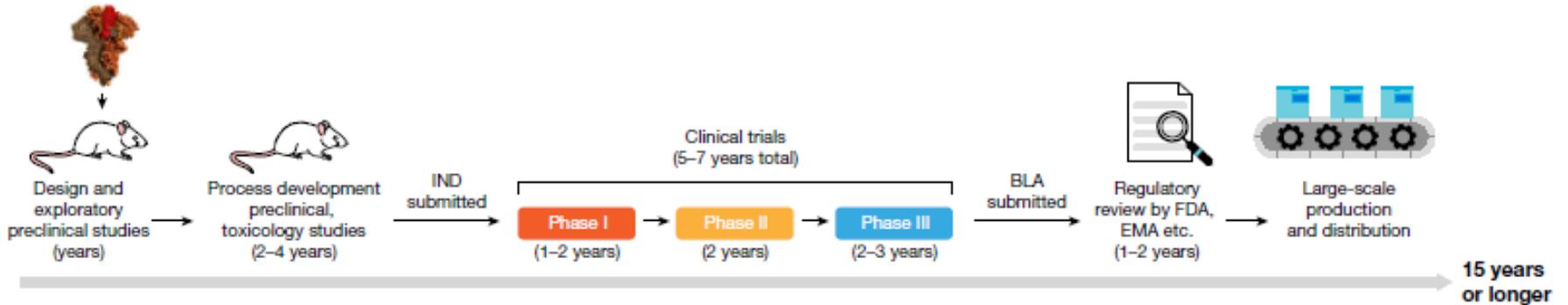
**c, Intranasal** vaccination can efficiently induce mucosal antibody responses, thereby potentially providing sterilizing immunity in the upper respiratory tract. However, systemic immune responses are often lower after this type of vaccination.

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.

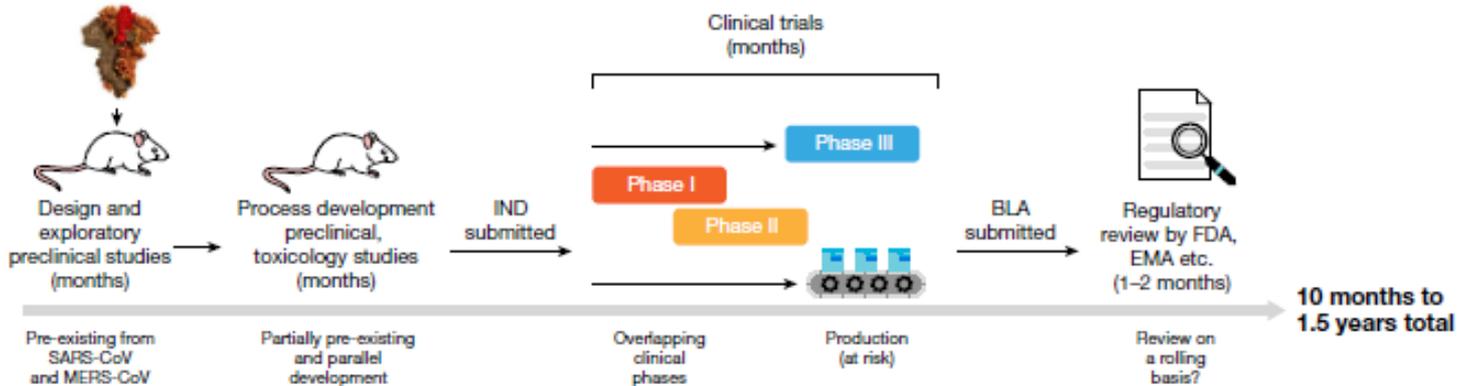
# Fasi di sviluppo di un vaccino per SARS-CoV-2



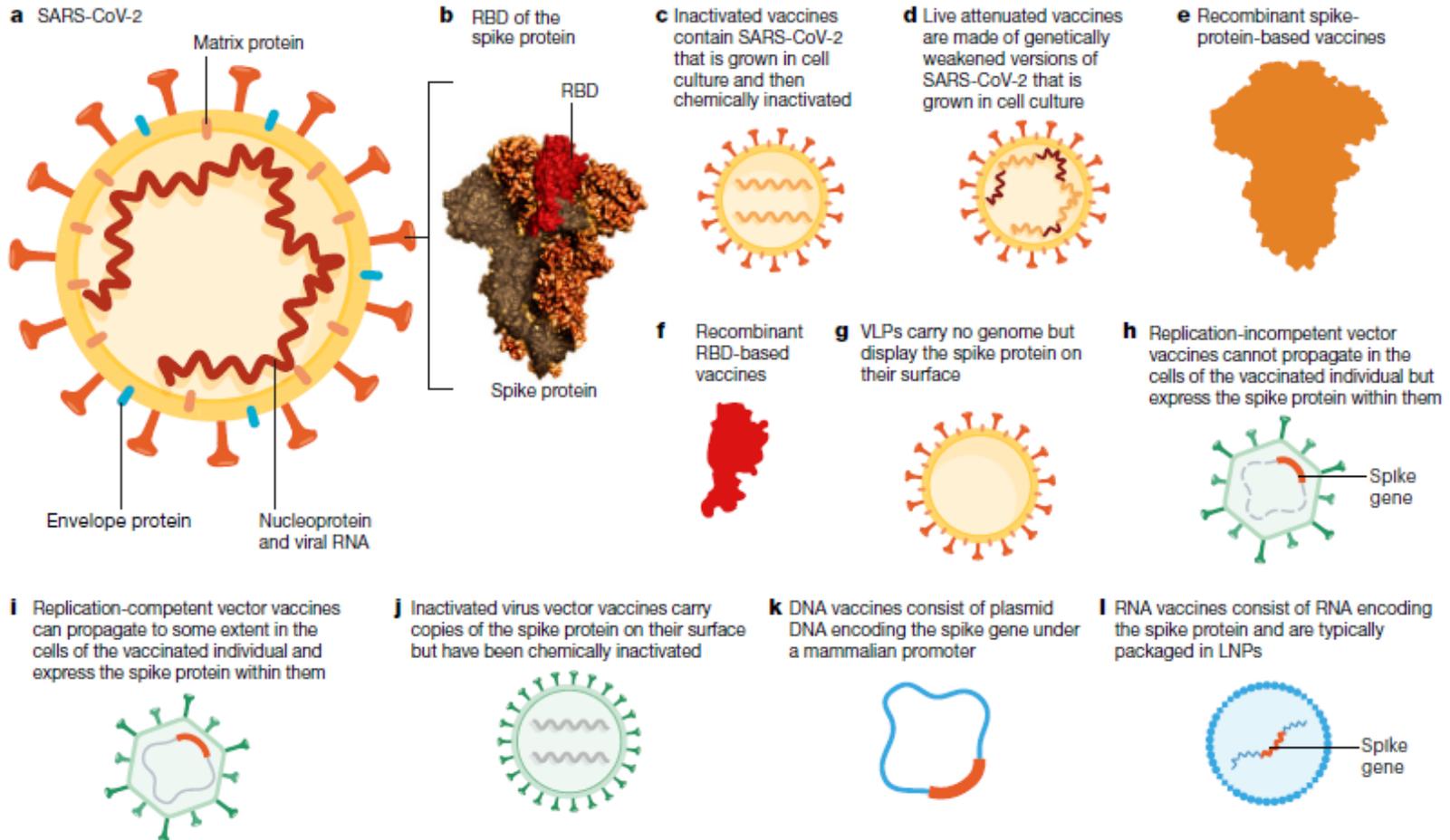
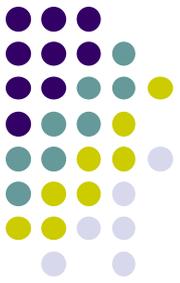
## Traditional development



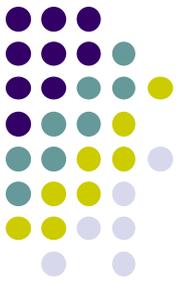
## SARS-CoV-2 vaccine development



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

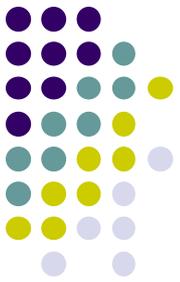


# Overview of the SARS-CoV-2 vaccine development landscape.



- 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

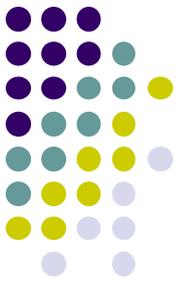
# Vaccini in fase 3



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

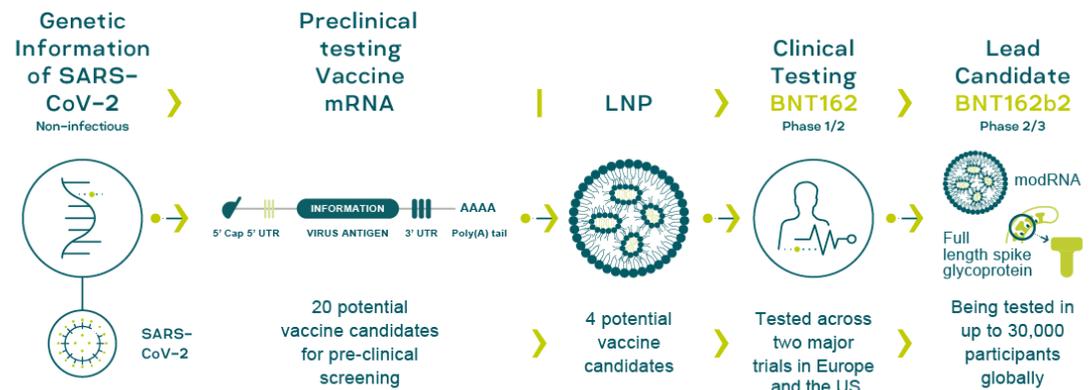
Vaccine type	Vaccine	Developer	Clinical stage	Number of doses	Timing of doses	Reported results of clinical trials	Ref.
Inactivated vaccines	The inactivated SARS-CoV-2 vaccine with aluminum hydroxide	Sinovac	Phase 3	2	0, 14 days	Phase 2 trial showed that two doses of 6 µg/0.5 mL or 3 µg/0.5 mL of the 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.	<sup>43</sup>
	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.	<sup>44</sup>
	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.	<sup>45</sup>
	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 <sup>+</sup> T-cell responses.	<sup>46</sup>
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 $5 \times 10^{10}$ viral particles per mL was safer than the vaccine at $1 \times 10^{11}$ viral particles and elicited comparable immune response to it. However, high pre-existing Ad5 immunity reduced NAbs response and influenced T-cell immune response.	<sup>45</sup>
	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.	<sup>49</sup>
	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.	<sup>57</sup>
	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.	<sup>60</sup>

# Pfizer - BioNTech

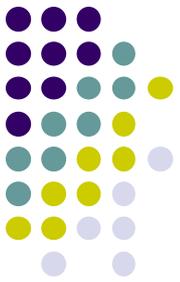


- BNT162b1 – vaccino mRNA che esprime una forma trimerica del RBD legata dal *foldon domain* costituito dai 30 aminoacidi C-terminali della proteina trimerica fibritina del batteriofago T4.
- BNT162b2 – vaccino mRNA che codifica per l'intera proteina spike modificata con due proline che ne stabilizza 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

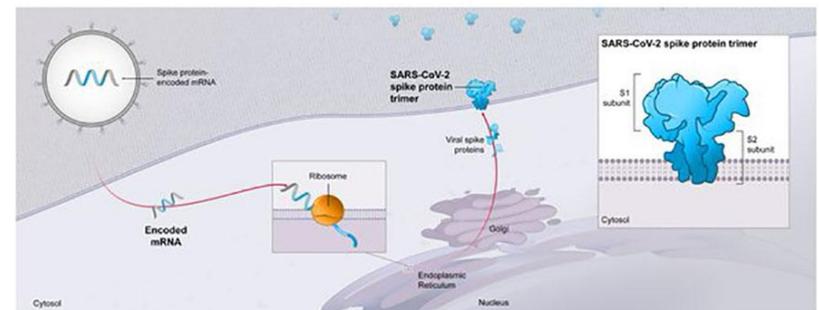


# Moderna



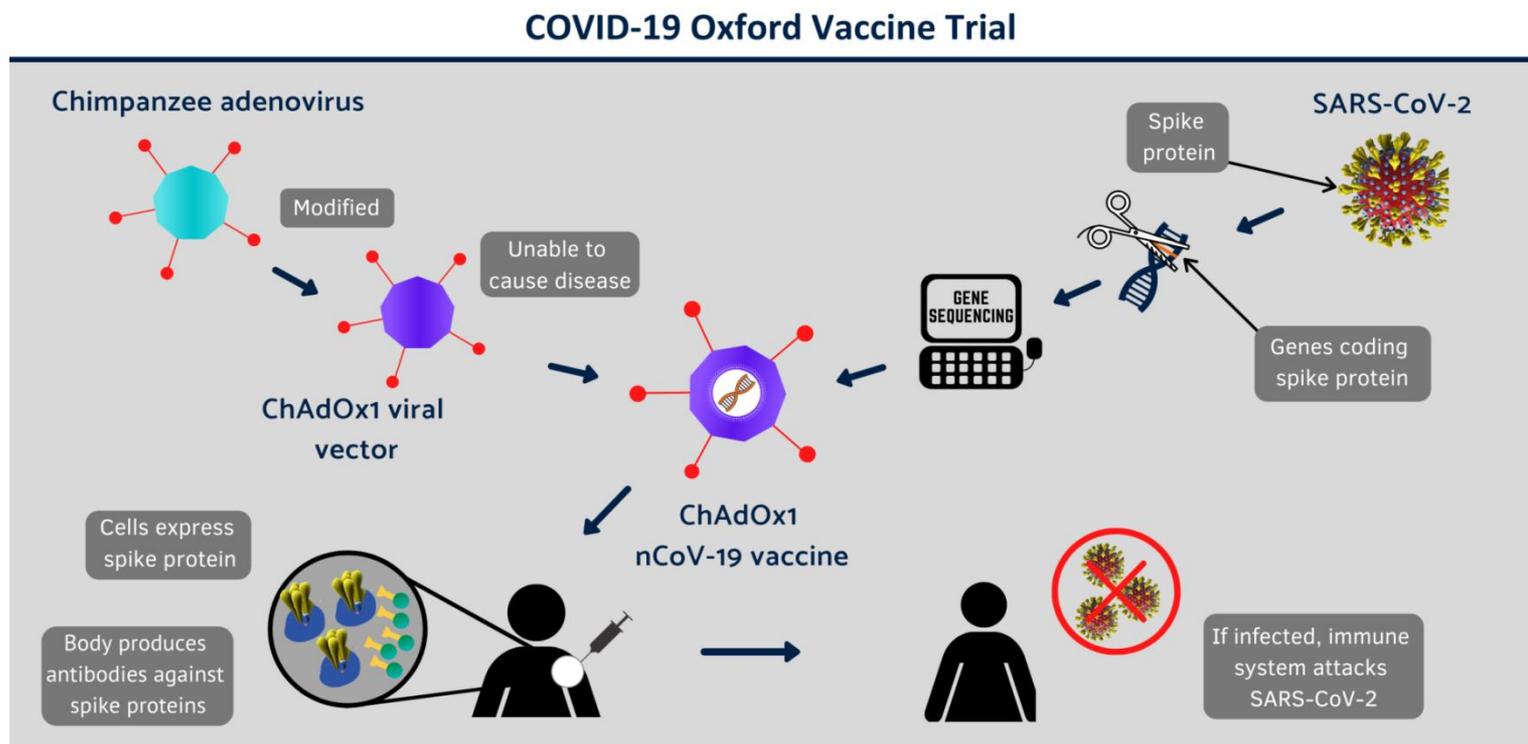
- Il vaccino mRNA-1273, prodotto da Moderna, codifica per l'antigene S-2P che consiste nella glicoproteina di SARS-CoV-2 completa della frazione di ancoraggio transmembrana e il sito di clivaggio S1-S2. S-2P è stabilizzata nella sua conformazione pre-fusion da due sostituzioni consecutive di Prolina 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.



# 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

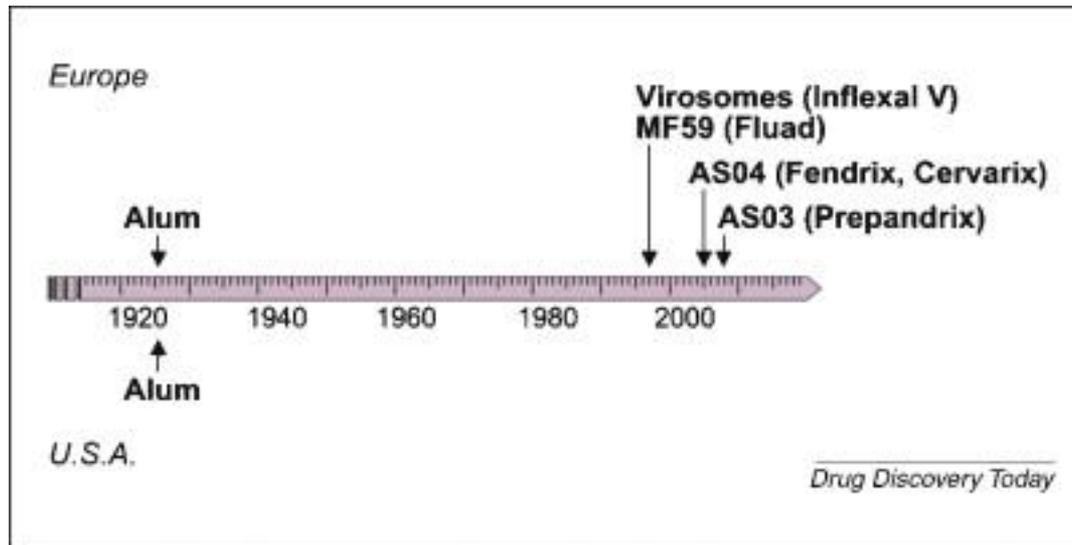
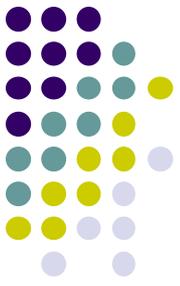


Figure 1 Alum was licensed in the 1920s and is still the only adjuvant included in vaccines approved for human use in the US. MF59 and virosomes were licensed for inclusion in flu vaccines (Fluad and Inflexal V) in 1997. The LPS analog monophosphoryl lipid A (MPL) formulated with Alum (AS04) was included 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.

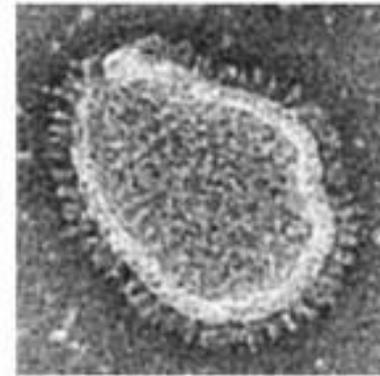
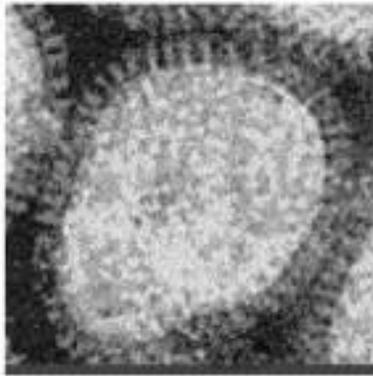
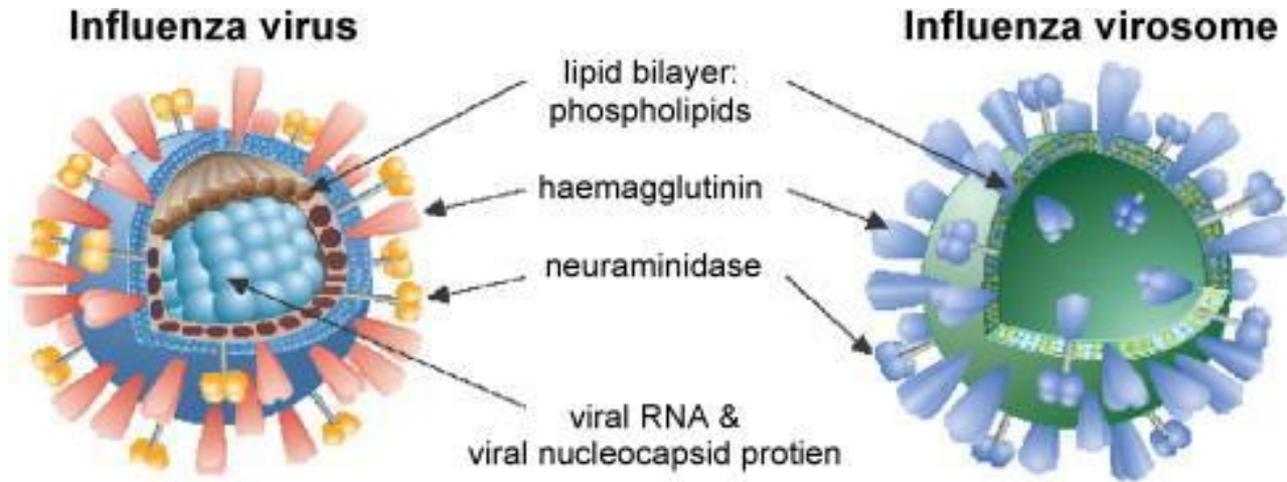
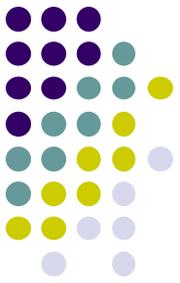
# Adiuvanti/2



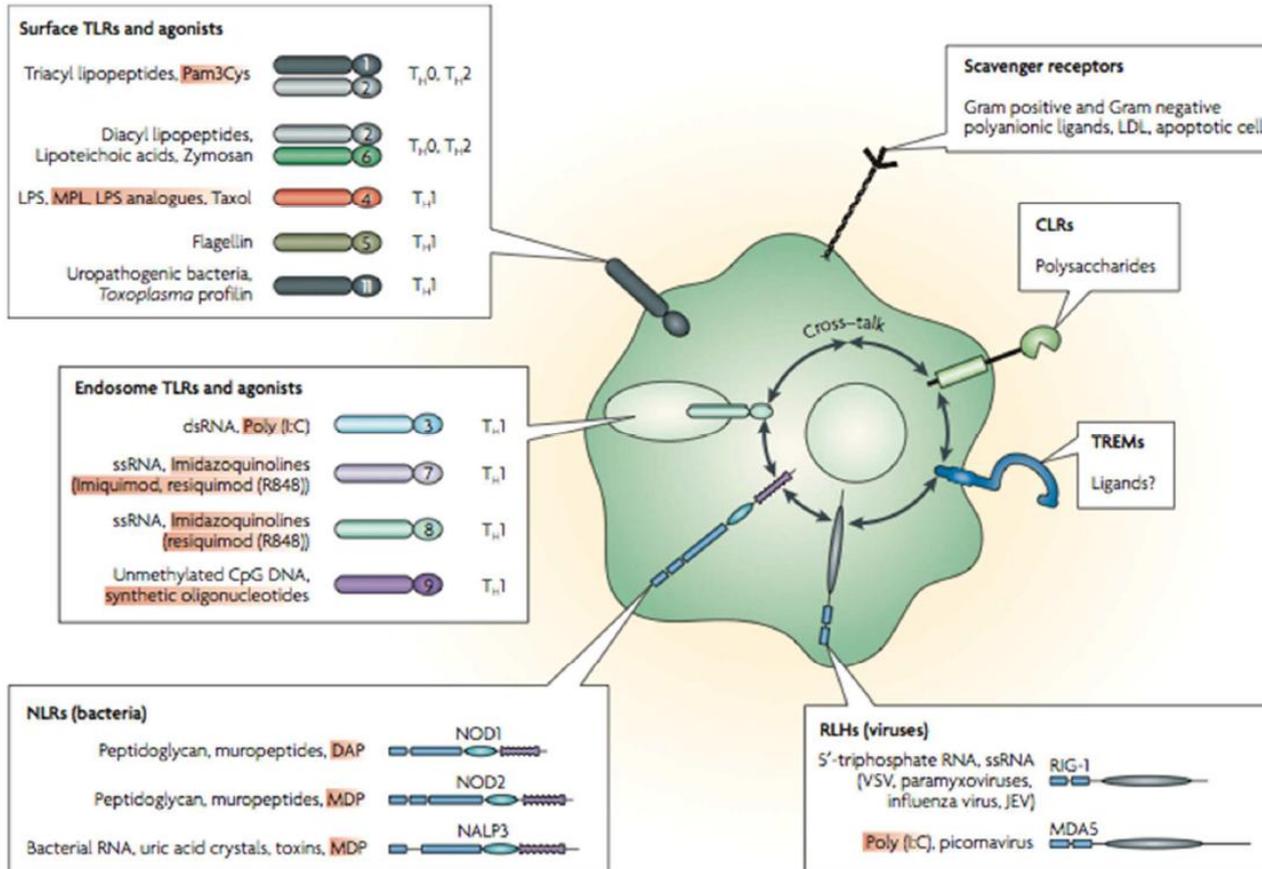
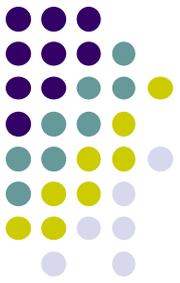
## Esempi:

- 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

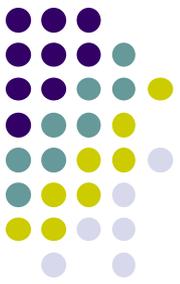


# Target potenziali per adiuvanti

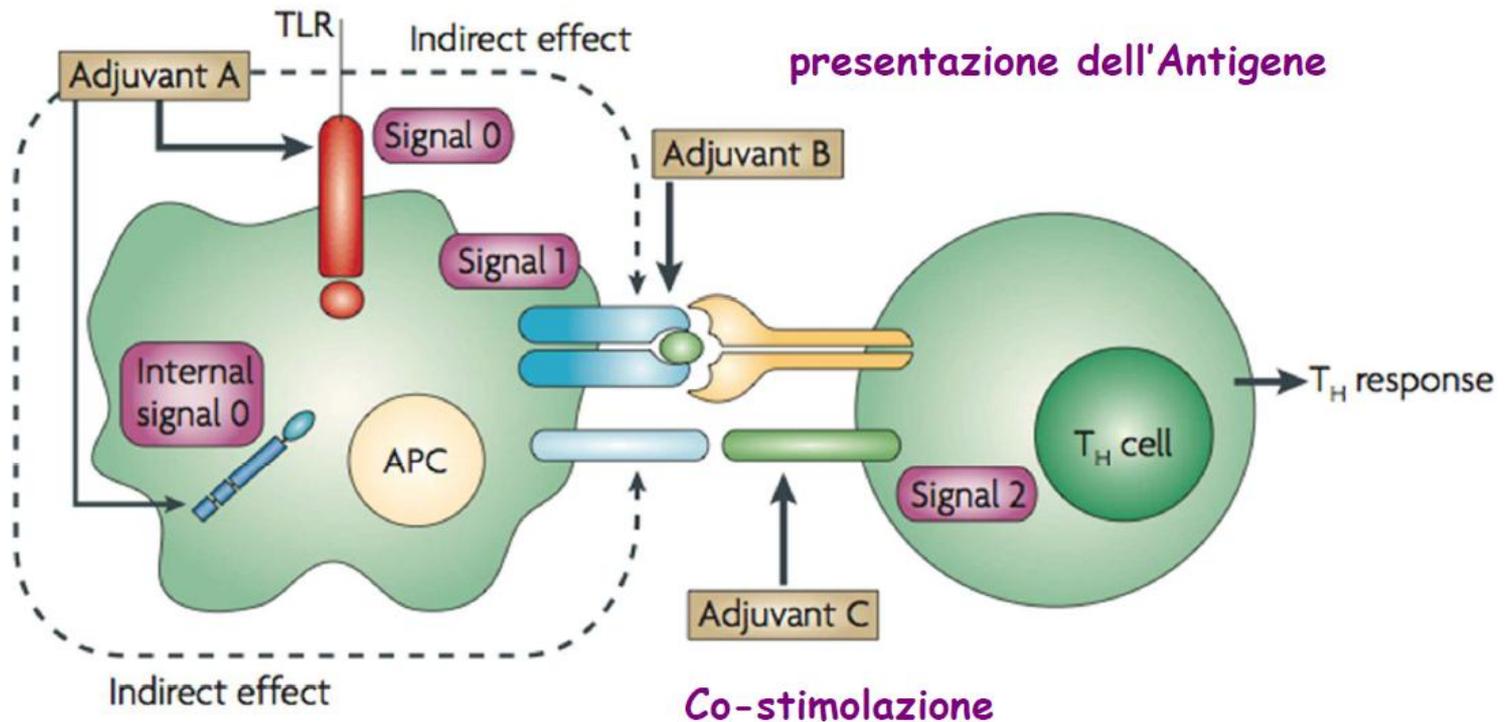


Diversi tipi di recettori sulle Antigen Presenting Cells (APC) possono essere bersaglio di adiuvanti. (TLRs, Toll-like Receptors; NLRs, NOD-like receptors; RLHs, RIG-like helicases; MDP, Muramyl dipeptide; CLR, C-type lectin receptors; TREM, Triggering receptors expressed on myeloid cells; DAP, Diaminopimelic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

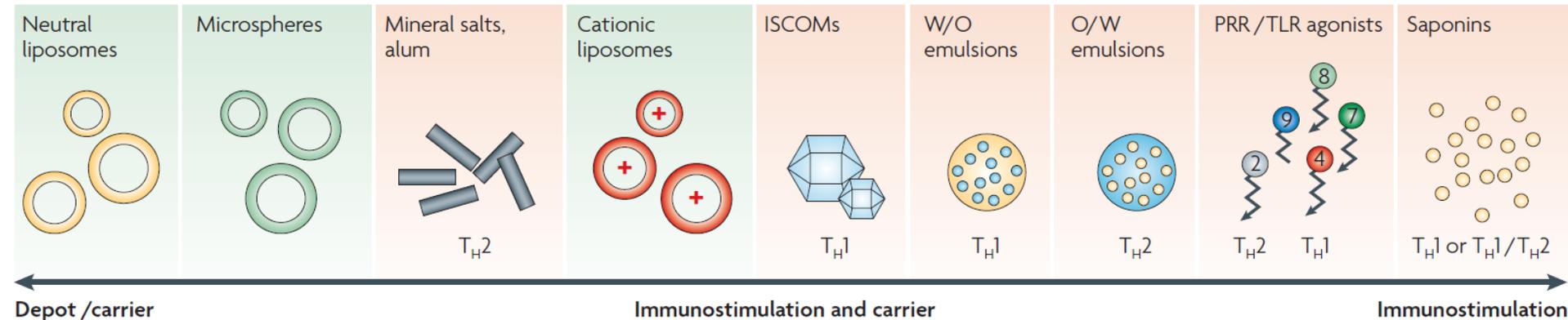
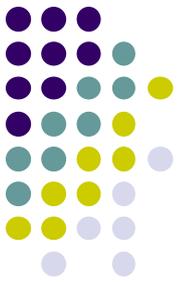
# Meccanismi di azione



attivazione delle risposte innate



# Meccanismi di azione

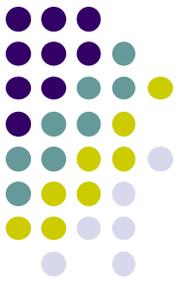


**Proprietà degli adiuvanti.** I principali tipi di adiuvanti rispetto alle loro proprietà di deposito/trasporto e di immunostimolazione. Alcuni composti presentano entrambe le caratteristiche altri solo una. Alcuni (sfondo rosa) oltre alla capacità di stimolare il sistema immunitario hanno proprietà 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.

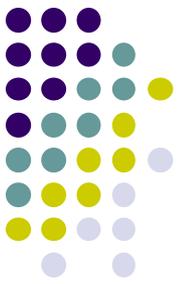
Ogni nuova partita di vaccino già in uso, prima di essere ammessa alla distribuzione, viene sottoposta a rigorosi saggi di laboratorio per controllare la sua rispondenza ai requisiti previsti, primi fra tutti l'innocuità e l'efficacia immunizzante.

# 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:

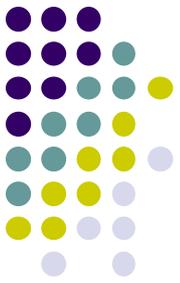
- fase 1 – test di tollerabilità locale e generale e studio preliminare della immunogenicità studiata su un numero ristretto (20/30) di volontari sani;
- fase 2 – dati di sicurezza, dosi, adiuvanti ed efficacia nella popolazione. Si effettua su un centinaio di persone, viene somministrato il potenziale 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;
- 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

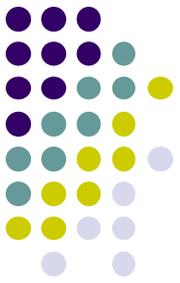


Capacità del vaccino di stimolare il sistema immunitario e di conferire quindi protezione

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:

- orale: vaccini vivi attenuati antipolio di Sabin e antitifico Ty21a; replicazione a livello di mucosa intestinale, stimolazione dell'immunità mucosale cellulomediata con produzione di IgA secretorie, efficace immunità di barriera
- 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 (BCG, antirabbico)

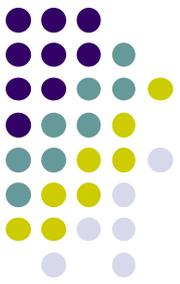
# Vie e modalità di somministrazione/2



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

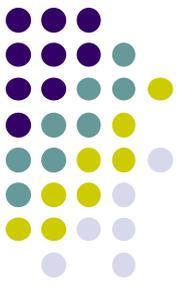


Il sistema immunitario è capace di riconoscere e reagire contemporaneamente a diversi Ag

➔ 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

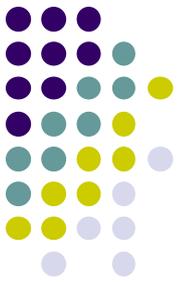
# Reattogenicità ed effetti collaterali



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



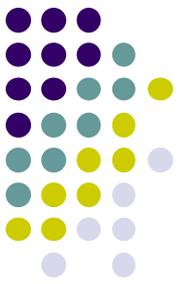
Poche e ben precise:

- Soggetti in terapia immunosoppressiva (minor efficacia immunizzante e protettiva e maggior rischio per i vaccini vivi attenuati)
- Malattie acute febrili ( $T > 38^{\circ}\text{C}$ )
- 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

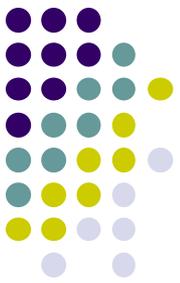


- Vaccini vivi attenuati vs vaccini uccisi e Ag purificati: elevata immunogenicità → maggior efficacia immunizzante e protettiva
- Vaccini a subunità: scarsa reattogenicità



# Rischi malattia/vaccino

Rischi relativi alla malattia	Rischi relativi alla vaccinazione
<p data-bbox="119 511 332 549"><b>Morbillo</b> [<sup>32</sup>]</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"><b>Parotite</b> [<sup>33</sup>]</p> <p data-bbox="119 973 396 1006">Encefalite: 1/300</p> <p data-bbox="119 1126 305 1165"><b>Rosolia</b> [<sup>34</sup>]</p> <p data-bbox="119 1208 1000 1240">Rosolia congenita: 1/4 se contratta ad inizio gravidanza</p>	<p data-bbox="1093 511 1392 549"><b>Vaccino MPR</b> [<sup>37</sup>]</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

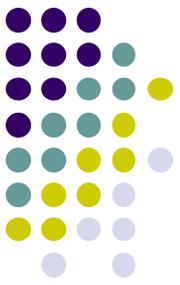
## **Vaccino DTP [38]**

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.*

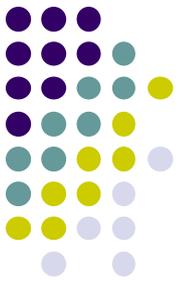
**(Fox, 1971)**

**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

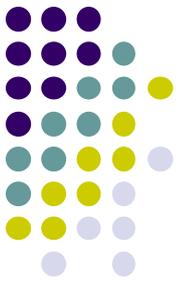
*Herd immunity* come resistenza totale:  
percentuale di immuni sopra la quale l'infezione non può persistere.

# Strategie di impiego dei vaccini

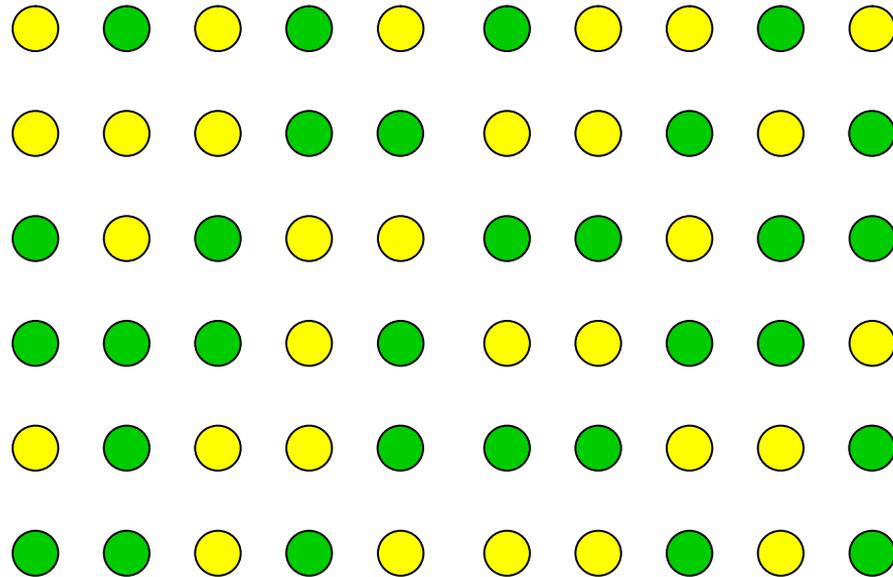


- Herd Immunity: protezione della popolazione non vaccinata da shedding del ceppo vaccinale attenuato con immunizzazione dei soggetti non vaccinati (Polio)
- Herd protection: riduzione della trasmissione del ceppo selvaggio in una popolazione parzialmente immune da vaccinazione.

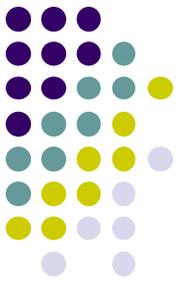
# Herd Immunity



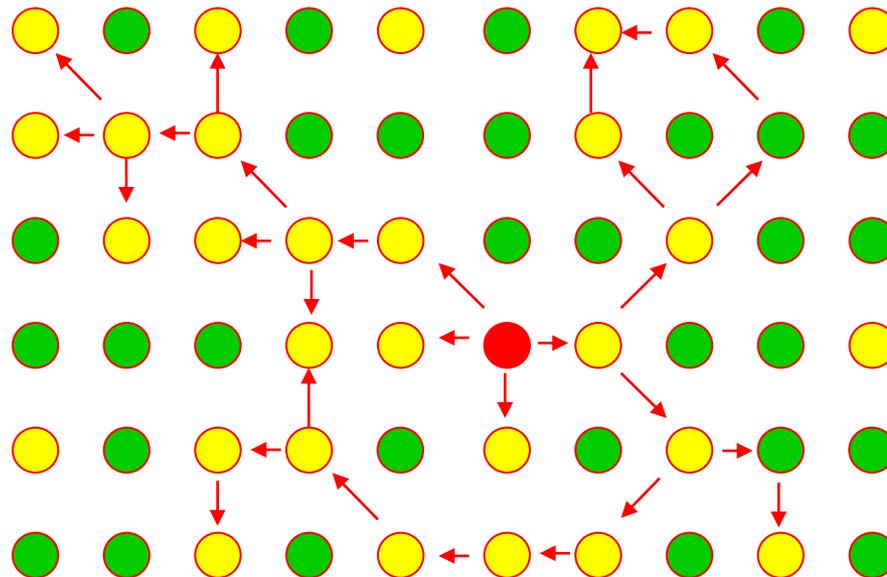
**Livello di immunizzazione al 50%**



# Herd Immunity



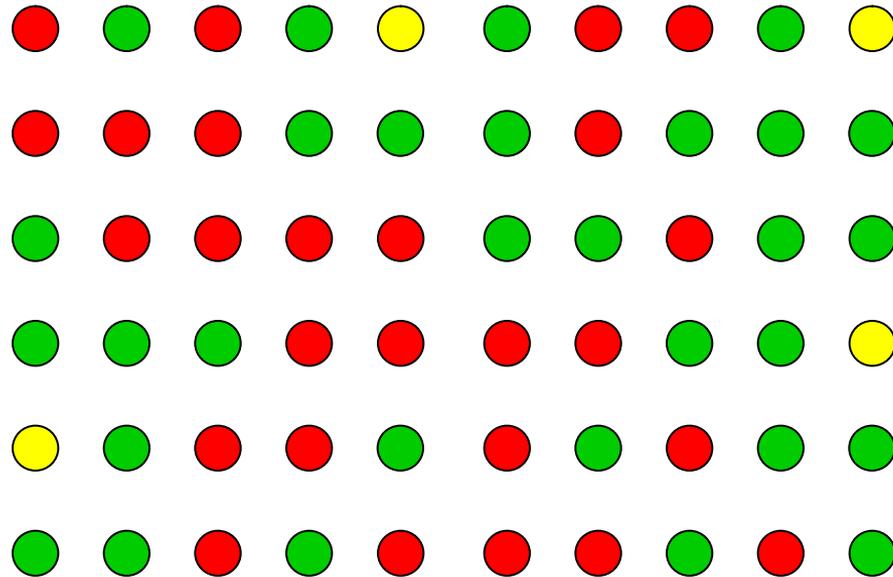
**Livello di immunizzazione al 50%**



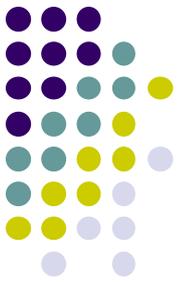
# Herd Immunity



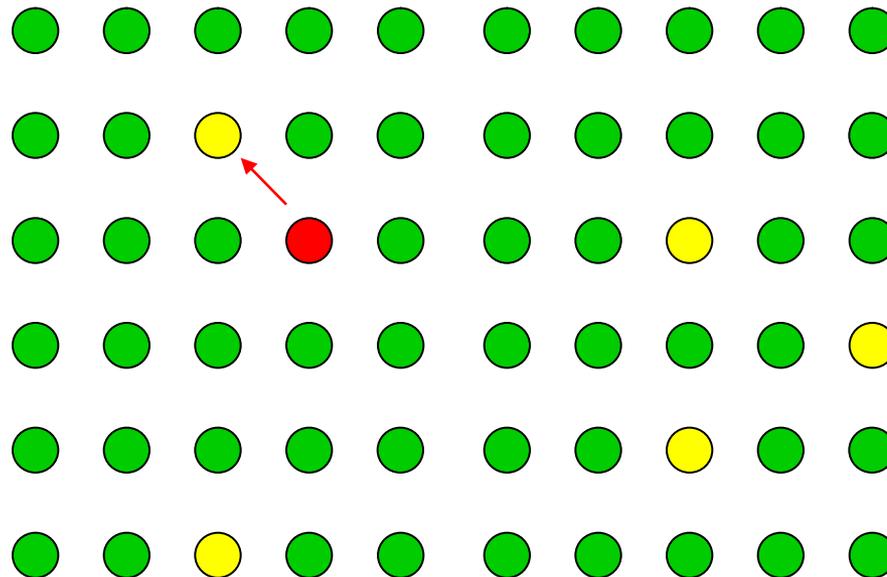
**Livello di immunizzazione al 50%**



# Herd Immunity



**Livello di immunizzazione al 90%**





# Livello soglia dell'Herd Immunity

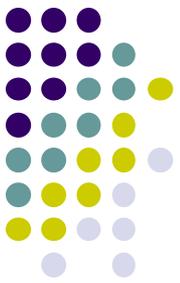


- Il livello soglia che deve essere raggiunto per prevenire la trasmissione di una malattia infettiva dipende dal tasso di riproduzione basale che ne misura la diffusibilità. Corrisponde grossolanamente al numero di casi secondari che originano da un caso infetto.



# Herd immunity/protection

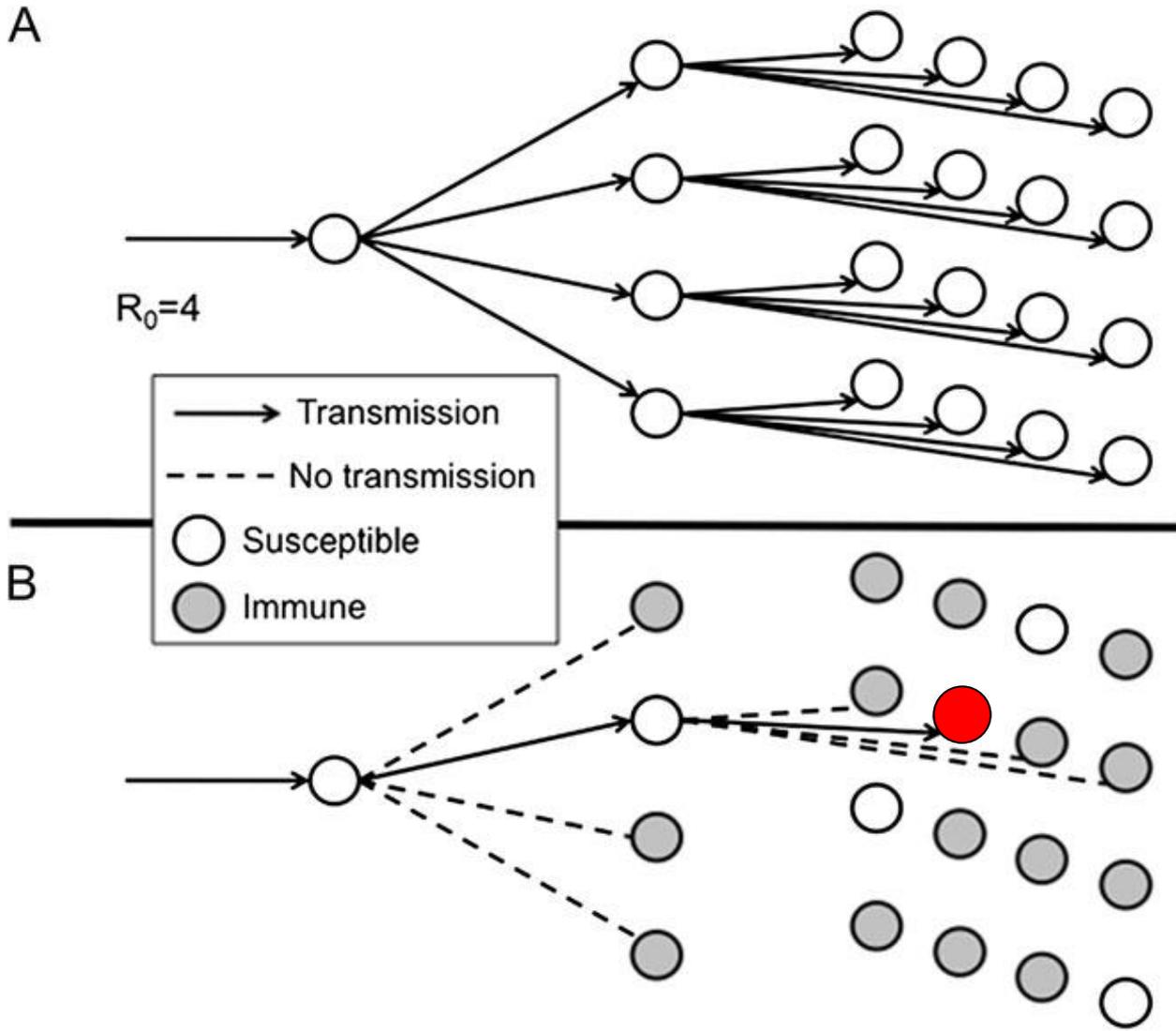
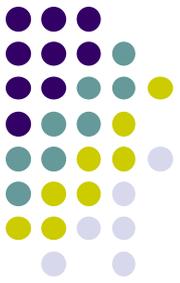
- *Se l'immunità (vaccinazione efficace) ha una distribuzione casuale e se i membri della popolazione hanno contatti casuali tali che ciascun individuo ha  $R_0$  contatti efficaci a trasmettere l'infezione, allora l'incidenza dell'infezione declina quando la proporzione dei soggetti immuni supererà 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  $\beta$  e dalla durata del periodo infettante  $D$
- **$R_0 = \beta D$** 
  - **$\beta$  – 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 $R_0$



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

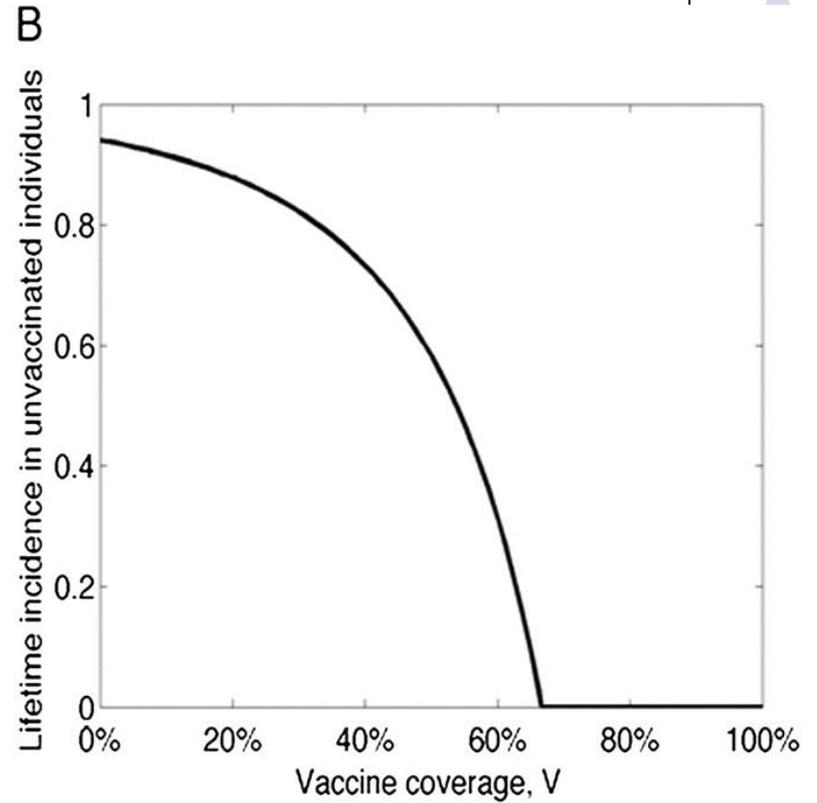
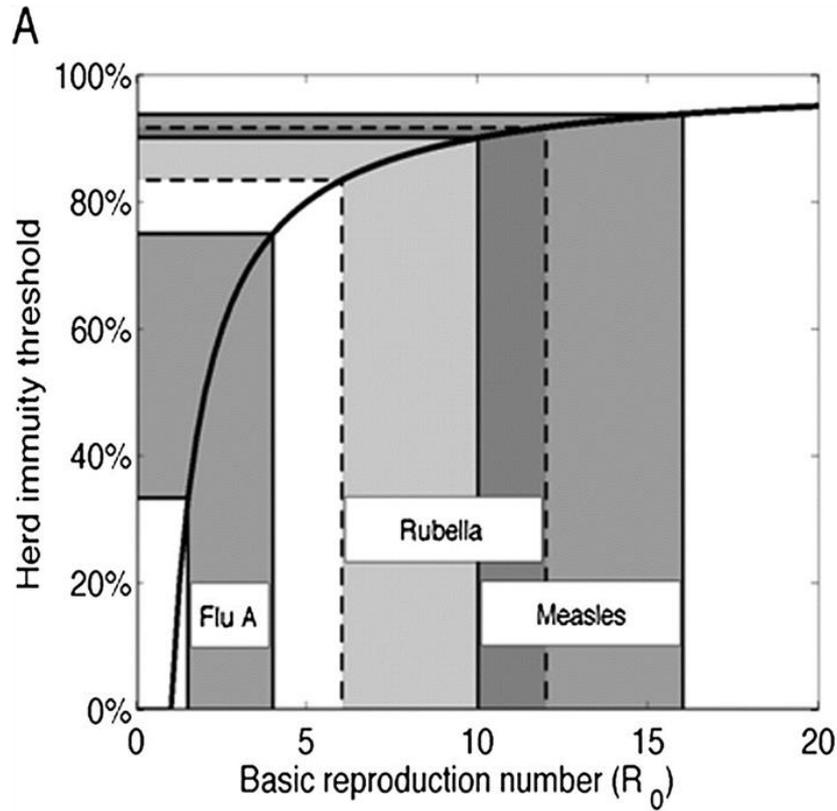


# Herd immunity e $R_0$

Disease	Transmission	$R_0$ #	Herd immunity threshold
<b>Difterite</b>	Saliva	6-7	85%
<b>Morbillo</b>	Airborne	10-16	90 - 94%
<b>Parotite</b>	Airborne droplet	4-7	75 - 86%
<b>Pertosse</b>	Airborne droplet	12-17	92 - 94%
<b>Polio</b>	Fecal-oral route	5-7	80 - 86%
<b>Rosolia</b>	Airborne droplet	6-12	83 - 91%
<b>Vaiolo</b>	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<sup>1\*</sup>, Anette Siedler<sup>1</sup>, Wolfgang Krämer<sup>2</sup>, Maria E Haindl<sup>3</sup>, Stephan Gebrande<sup>4</sup>, Irene Krenn-Lanzl<sup>5</sup>, Annette Mankertz<sup>6</sup> and Wolfgang Hautmann<sup>7</sup>

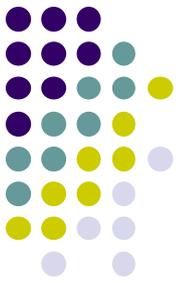
## Rapid communications

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

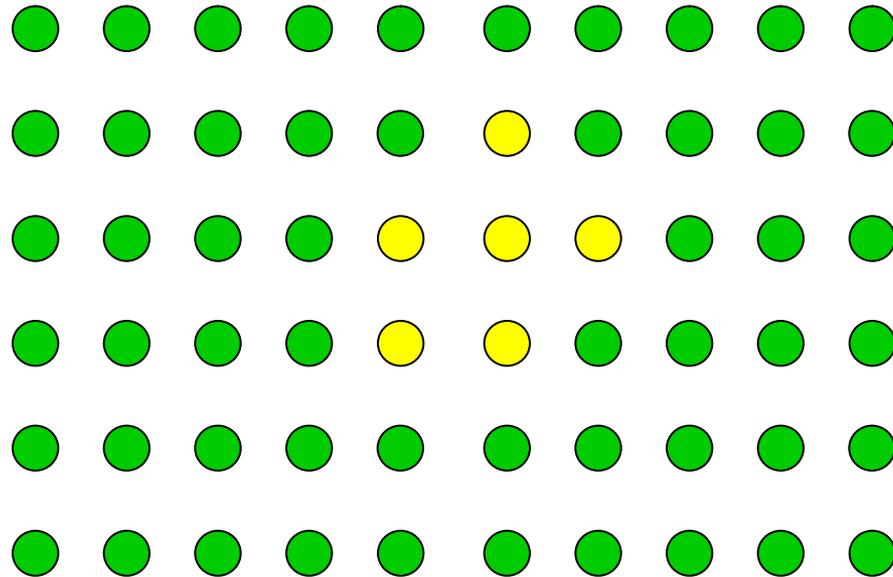
D Schmid<sup>1</sup>, H Holzmann<sup>2</sup>, S Abele<sup>2</sup>, S Kasper<sup>1</sup>, S König<sup>3</sup>, S Meusburger<sup>3</sup>, Hubert Hrabčík<sup>3</sup>, A Luckner-Hornischer<sup>3</sup>, E Bechter<sup>3</sup>, A DeMartin<sup>3</sup>, Jana Stirling<sup>3</sup>, A Heißenhuber<sup>4</sup>, A Siedler<sup>4</sup>, H Bernard<sup>4</sup>, G Pfaff<sup>4</sup>, D Schorr<sup>5</sup>, M S Ludwig<sup>5</sup>, HP Zimmerman<sup>5</sup>, Ø Løvoll<sup>6</sup>, P Aavitsland<sup>6</sup>, F Allerberger (franz.allerberger@ages.at)<sup>1</sup>

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

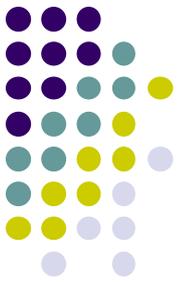
# Herd Immunity



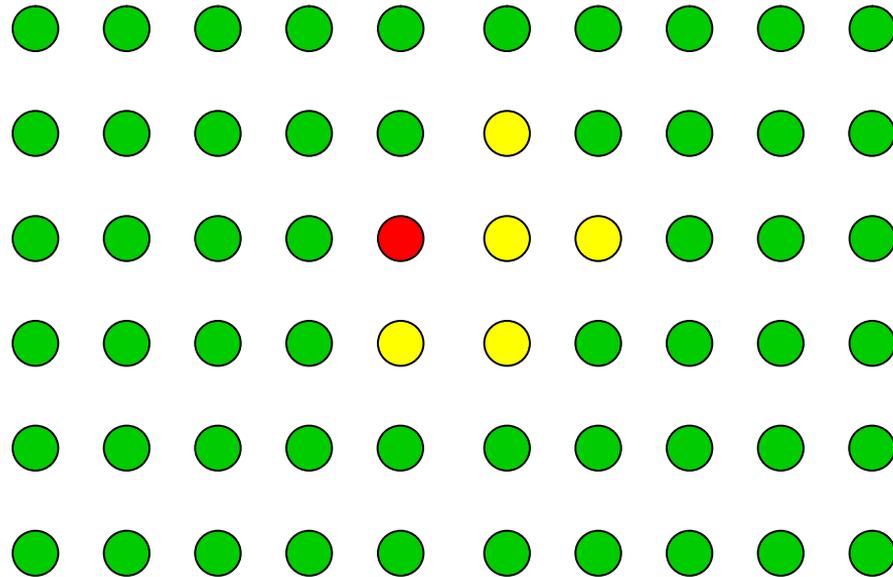
**Livello di immunizzazione al 90%**



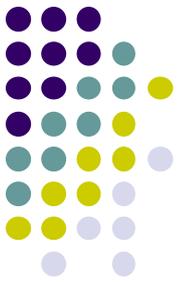
# Herd Immunity



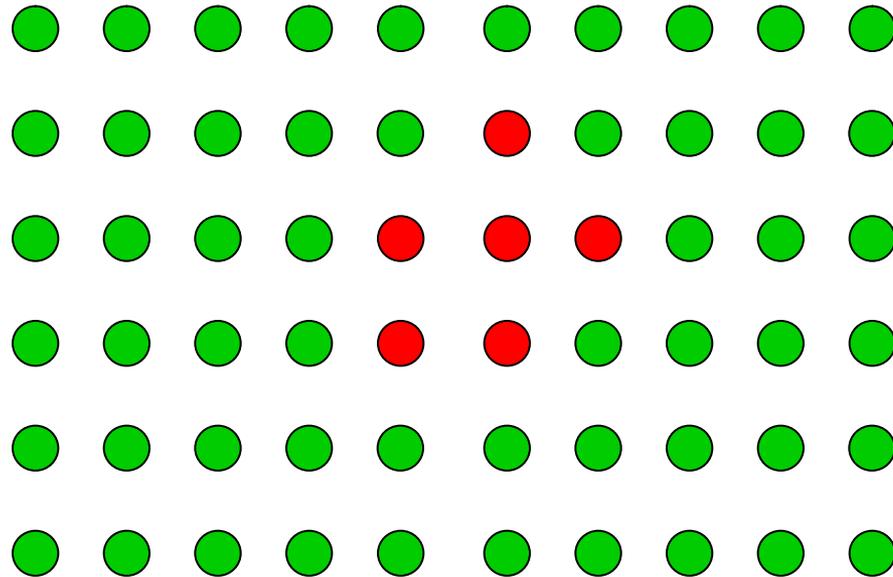
**Livello di immunizzazione al 90%**



# Herd Immunity



**Livello di immunizzazione al 90%**



**Table 1. Measles Outbreaks Among Particular Groups**

Period	Country	Groups affected <sup>a</sup>	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



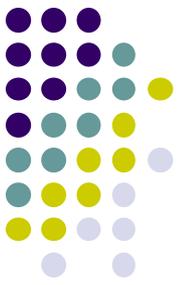
- Per poter eliminare la possibilità di diffusione del ceppo selvaggio nella popolazione non è sufficiente raggiungere elevati livelli di copertura immunitaria ma questa deve essere distribuita in maniera omogenea nella popolazione.

# 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.

# 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

# Protezione passiva per Influenza negli anziani da vaccinazione nei bambini

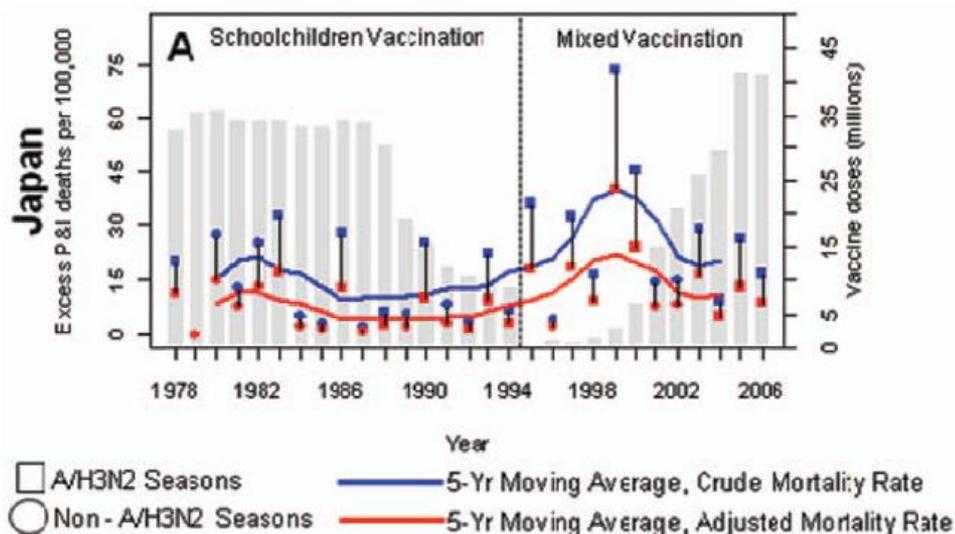


Figure 2. Seasonal excess pneumonia and influenza (P&I) mortality rates among the Japanese elderly, aged 65–89 years, 1977–78 to 2005–06 seasons. Squares represent seasons dominated by influenza A/H3N2 viruses; circles represent seasons dominated by influenza A/H1N1 or B. Blue symbols represent crude 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.

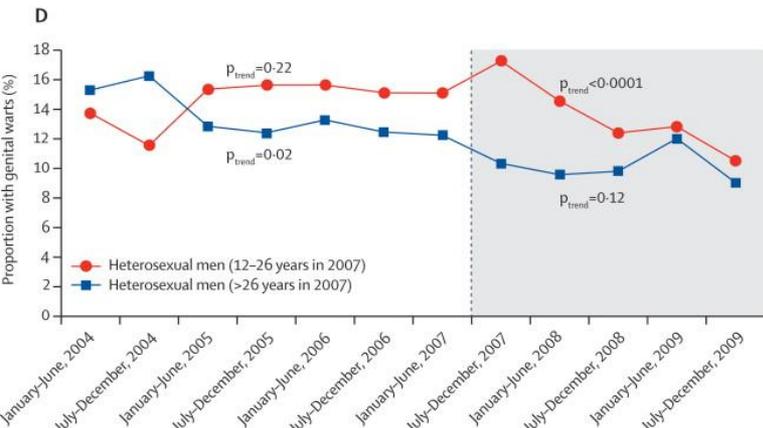
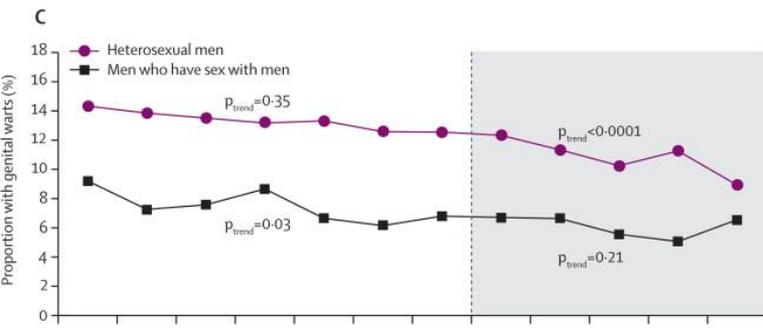
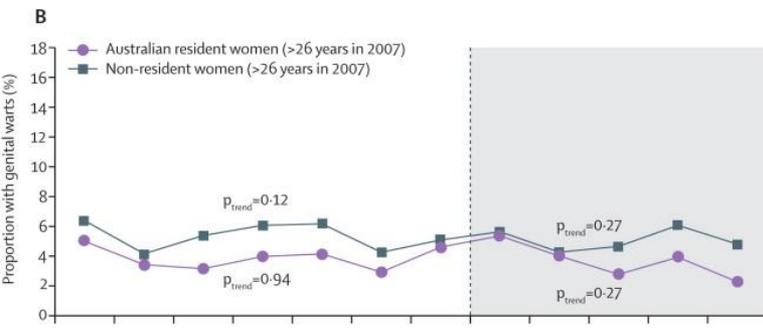
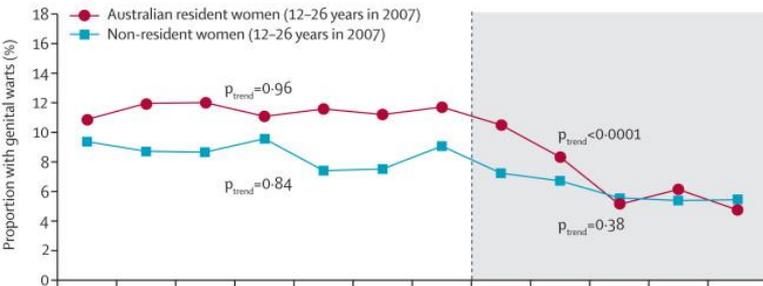
	1978–2006 <i>Avg. (SD)</i>	1978–1994 <i>Avg. (SD)</i>	1995–2006 <i>Avg. (SD)</i>	% change between time periods	P-value
Japan Excess P&I	19.18 (15.9)	13.85 (11.0)	26.73 (19.0)	93%	0.034
Japan Adjusted Excess P&I	10.00 (8.7)	6.82 (5.8)	14.51 (10.3)	113%	0.027
USA Excess P&I	16.39 (7.7)	15.26 (8.3)	17.99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

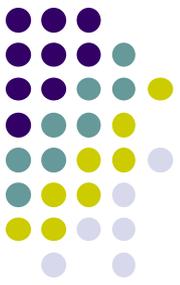


# HPV



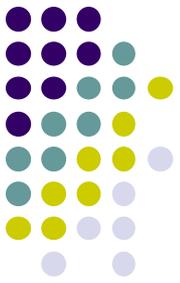
- Studio in Australia
  - Vaccinazione dal 2007
- Calo di condilomi in:
  - Donne 12-26a residenti
  - Maschi eterosessuali
- Nessun calo
  - nelle donne di età >26 anni
  - Maschi omosessuali

# Strategie di impiego dei vaccini/2 - Age shift

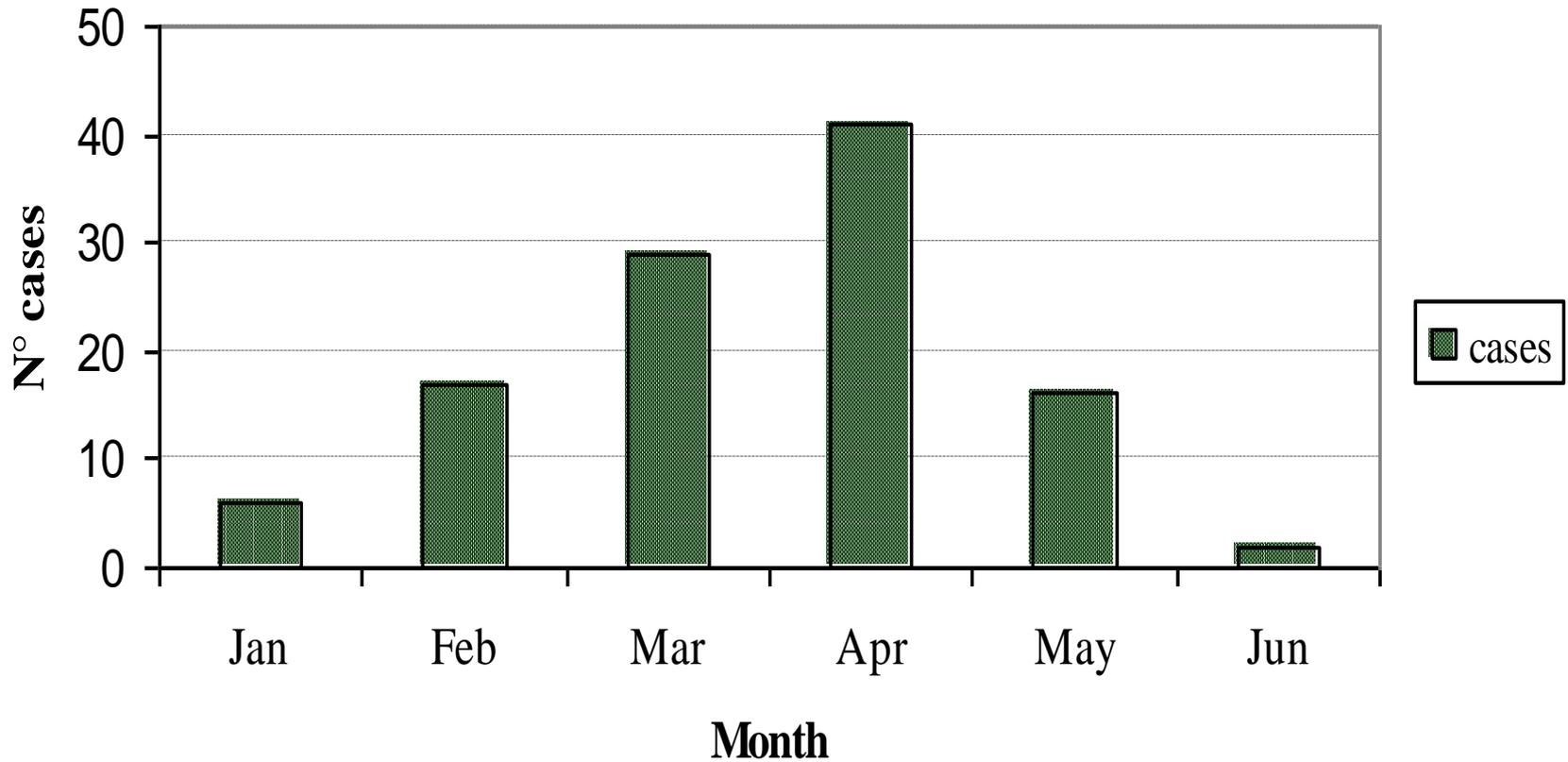


- Per il controllo delle malattie, la vaccinazione di massa viene indirizzata a quelle fasce di età che costituiscono il serbatoio naturale dell'infezione.
- Il diradarsi del contagio per effetto dell'eliminazione del serbatoio naturale dell'infezione può spostare all'età adulta la suscettibilità (age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

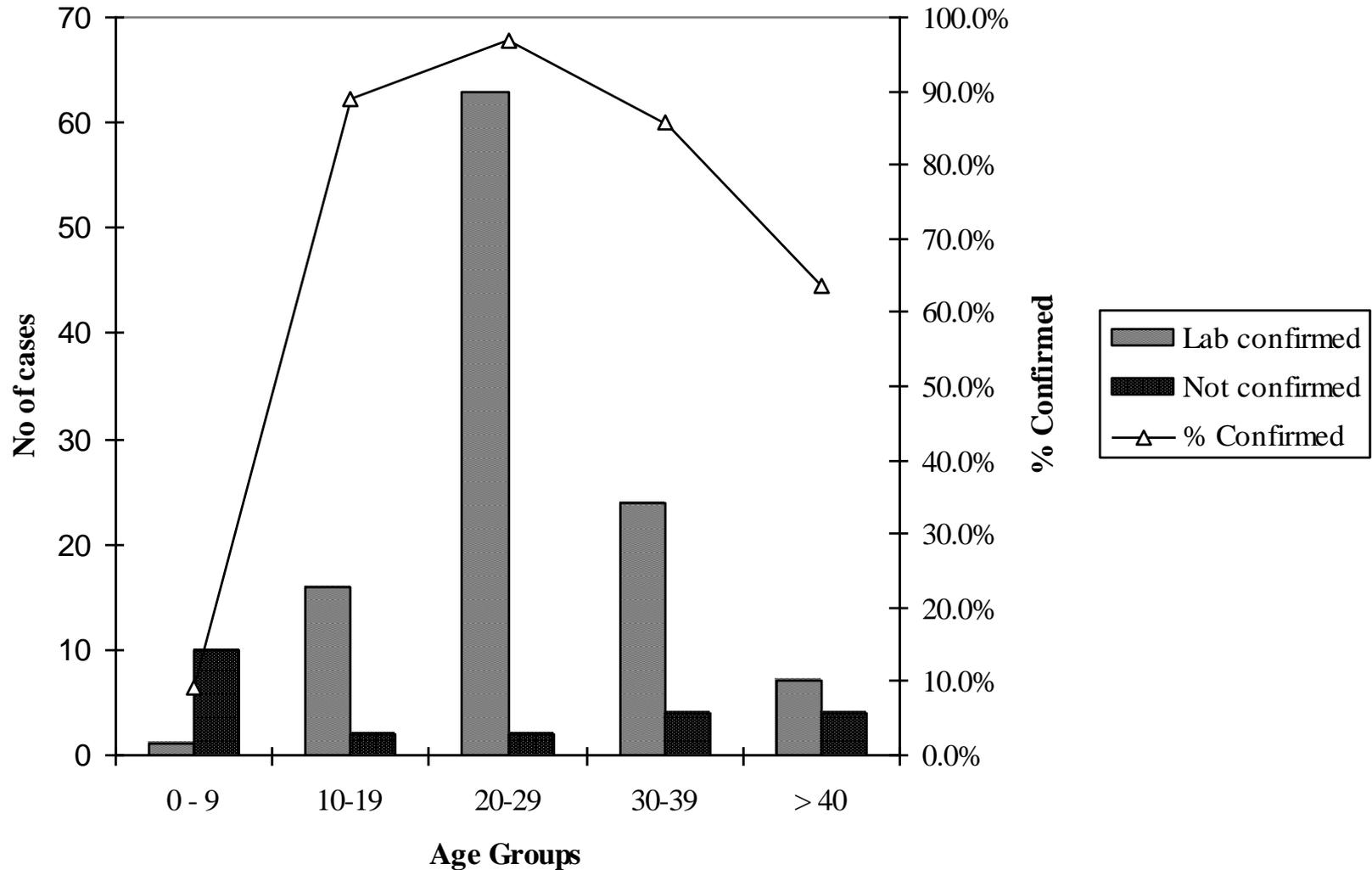
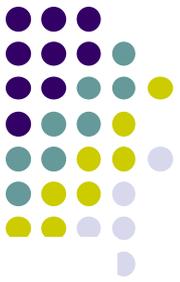
# Epidemia di Rosolia – Pordenone 2008



Rubella epidemic curve, Pordenone 2008

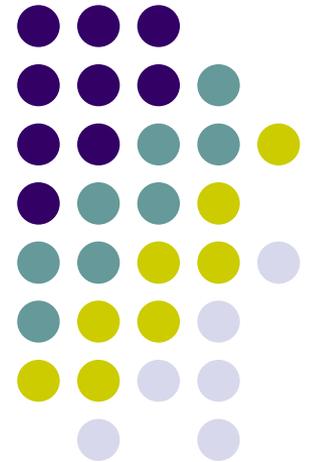


# Epidemia di Rosolia – Pordenone 2008

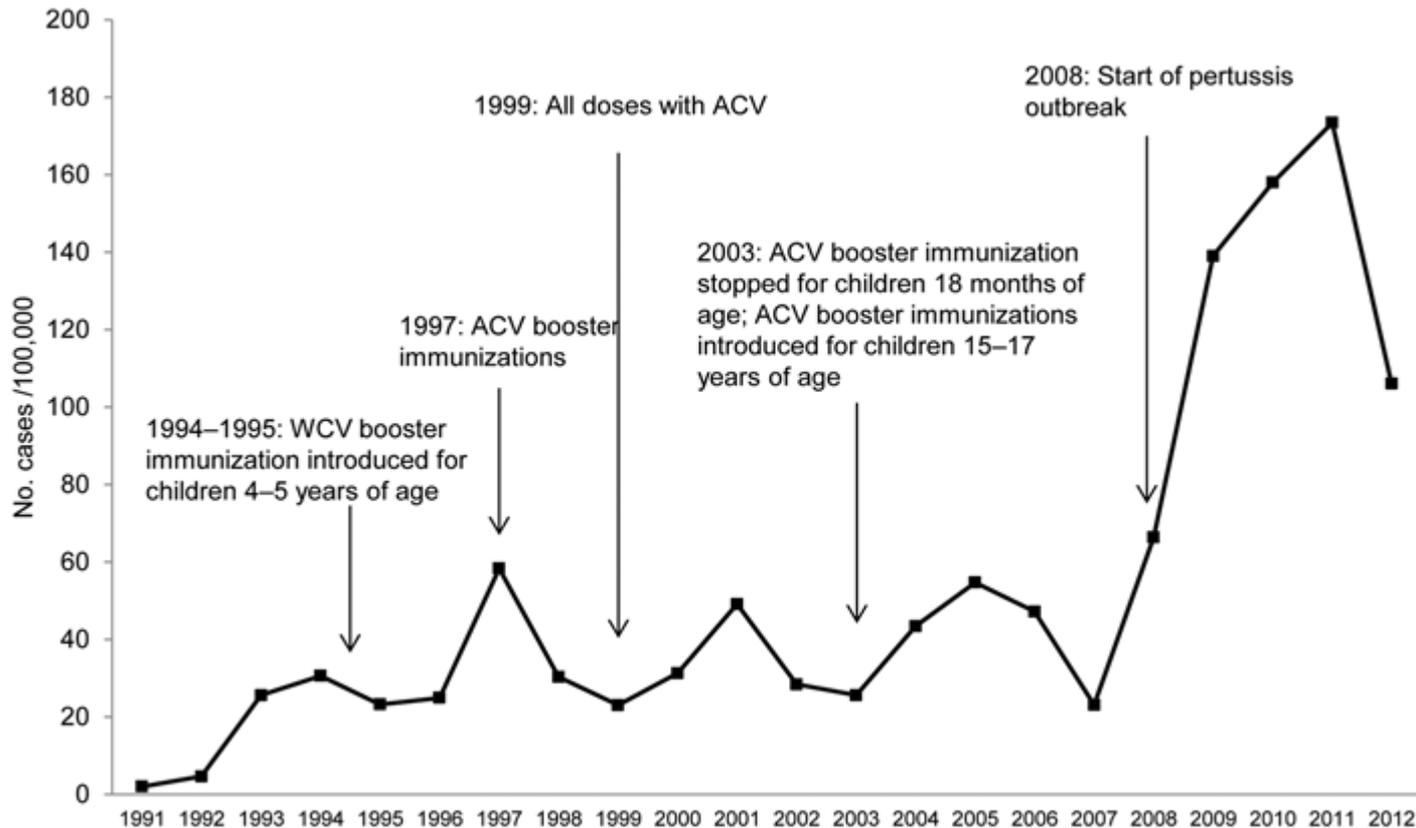
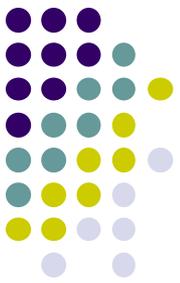


# Conseguenze della vaccinazione - displacement

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

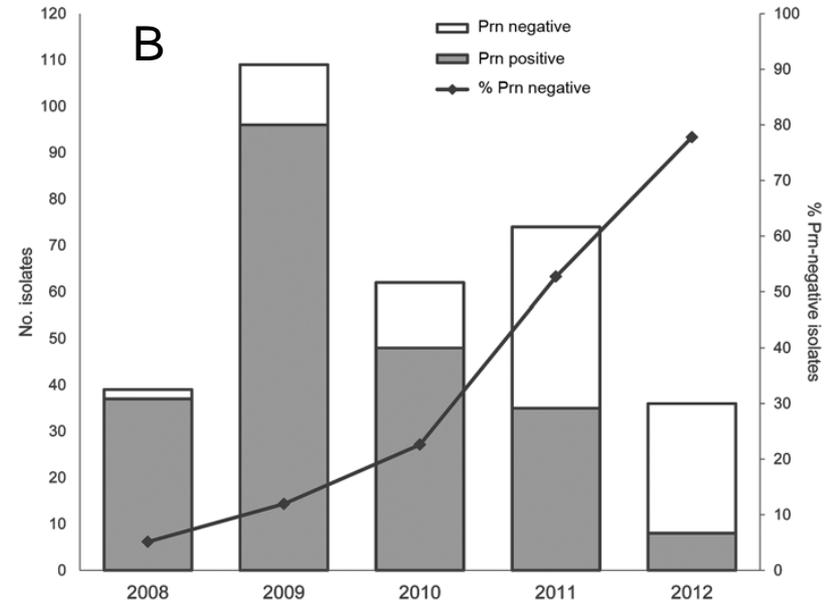
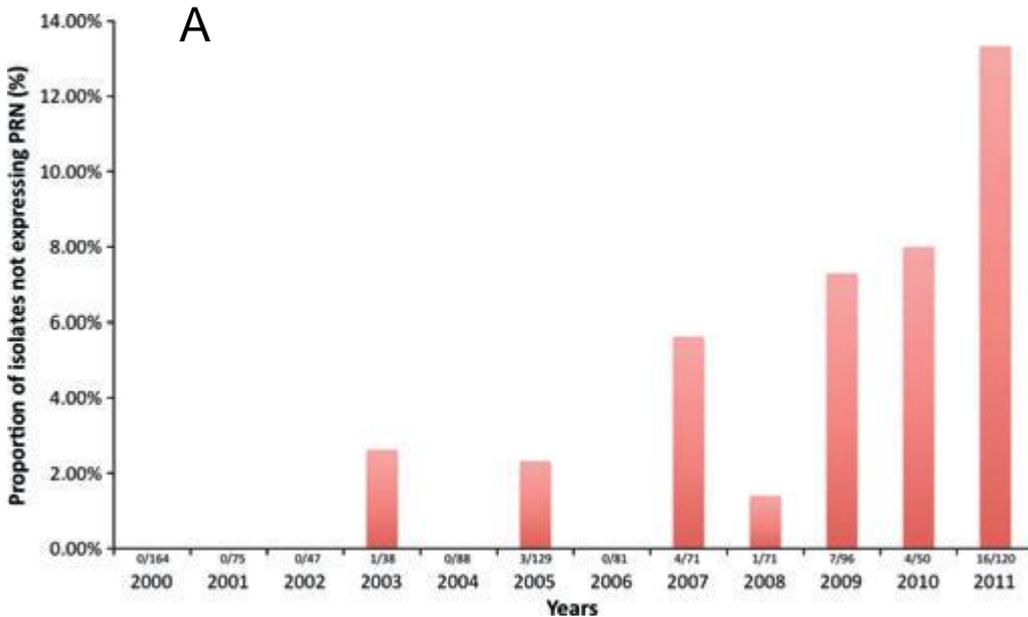
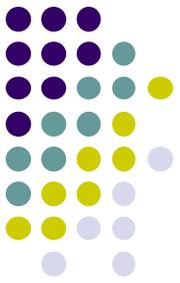


# Displacement - pertosse



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.

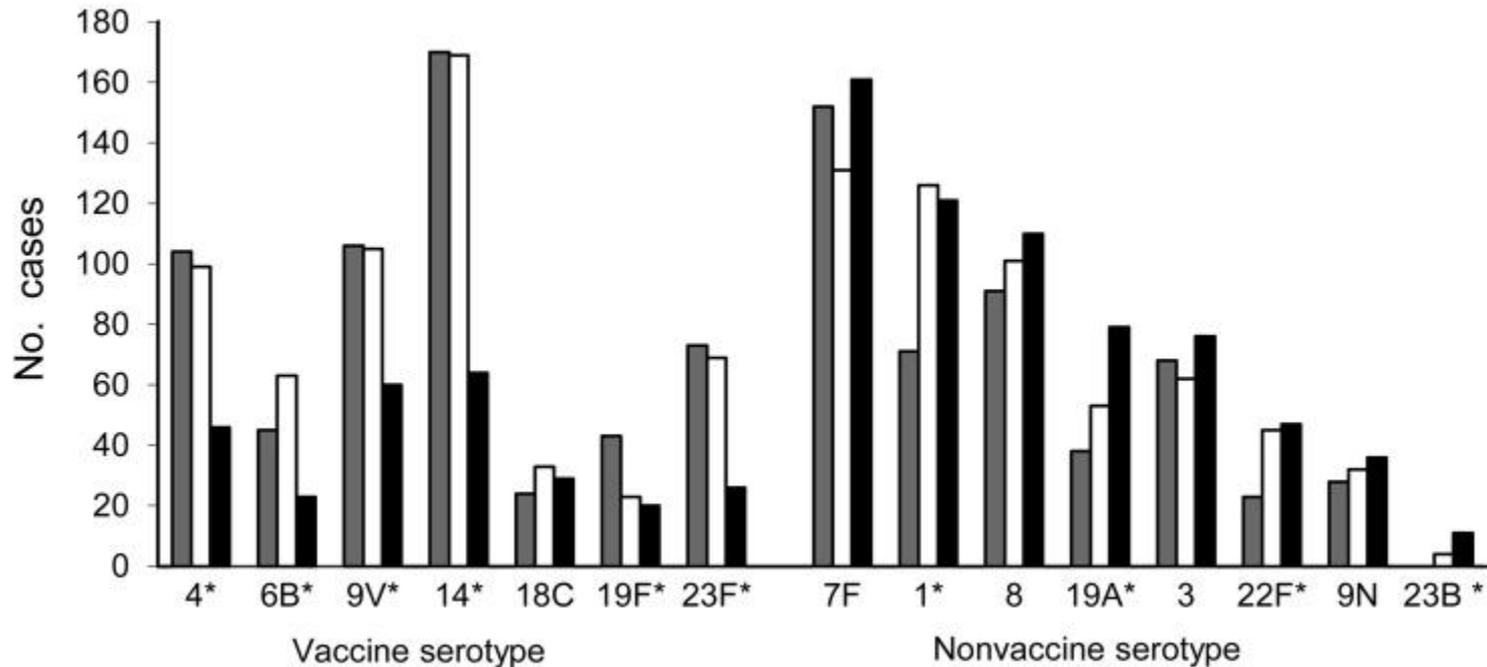
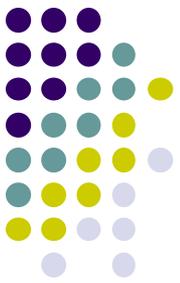
# Displacement - pertosse



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



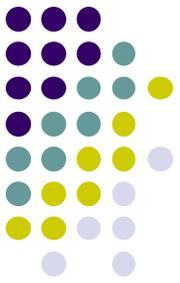
Distribuzione dei sierotipi invasivi di pneumococco in Olanda prima e dopo l'introduzione del vaccino 7-valente coniugato (PCV7). Sono indicati I 7 sierotipi vaccinali e quelli principali non presenti nel vaccino. In grigio prima della implementazione della vaccinazione, (Giugno 2004– Maggio 2006); in 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



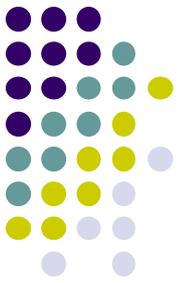
- uno studio sull'impatto clinico ed economico della vaccinazione universale di bambini e adolescenti contro l'epatite B nei primi 20 anni della sua applicazione in Italia, ha permesso di calcolare che nel ventennio trascorso sono state evitate 127.000 infezioni, 14.600 casi di epatite acuta, 4.100 casi 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



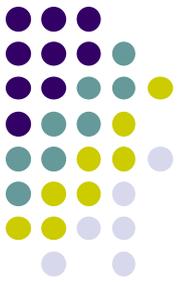
- La riforma del Titolo V della Costituzione, realizzata con Legge Costituzionale n. 3 del 18 ottobre 2001, ha modificato l'assetto dei rapporti istituzionali tra Stato, Regioni ed Enti Locali, introducendo un quadro di devoluzione delle competenze e delle responsabilità in materia sanitaria.

# Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-19



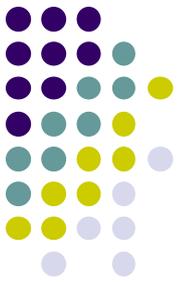
- Costituzione Italiana, art. 32, 1° comma
  - La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti.

# 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



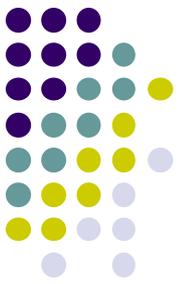
- Insieme articolato di interventi offerti attivamente alla popolazione generale o a gruppi a rischio nei confronti di malattie di rilevanza sociale.
- Nel PNV precedente si puntava non sull'obbligatorietà e sul controllo, ma sulla promozione ed adesione consapevole da parte del cittadino e sul coinvolgimento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

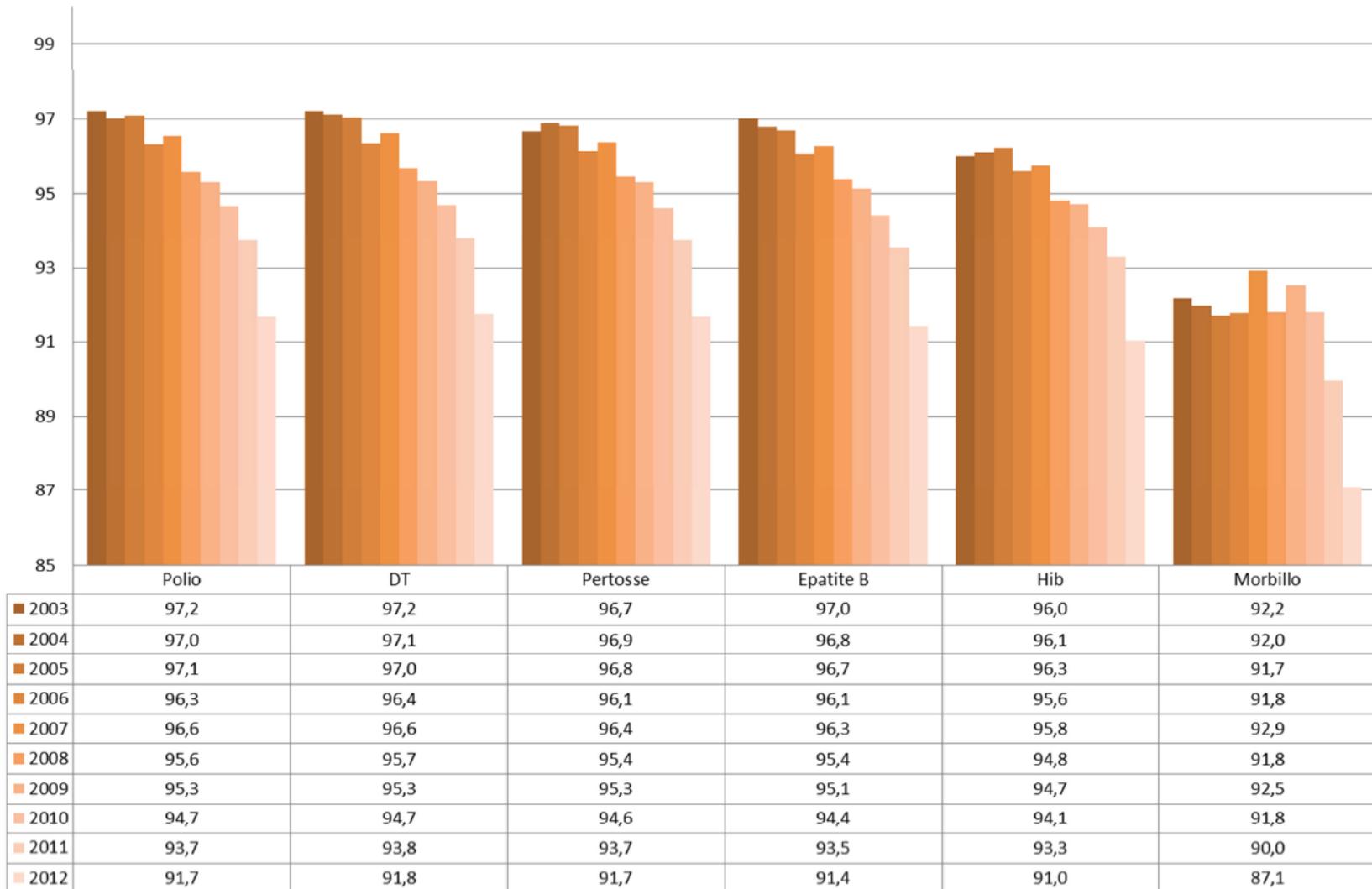
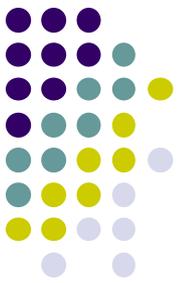
### LEGGI E REGOLAMENTI REGIONALI

---

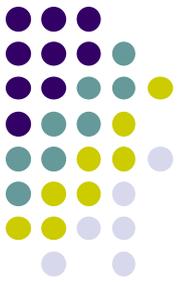
LEGGE REGIONALE 23 marzo 2007, n. 7

**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

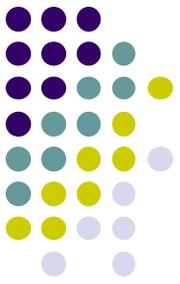


# Coperture vaccinali

- 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

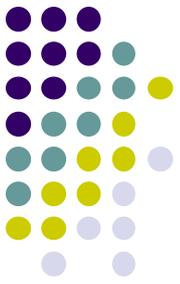
LEGGE 31 luglio 2017, n. 119.

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



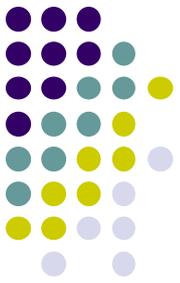
vaccinazione	anno
Anatossina Difterica	1939
Anatossina Tetanica	1963
Poliovirus 1-3	1966
Epatite B	1991
Morbillo	2017
Rosolia	2017
Parotite	2017
Varicella	2017
Pertosse	2017
Haemophilus influenzae tipo B	2017

# 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

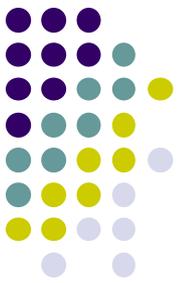


18-3-2017

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"> <li>• 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;</li> <li>• Adolescenti: ciclo di base (come da calendario) di vaccino anti-meningococcico ACWY135e vaccino anti HPV;</li> <li>• Soggetti di età <math>\geq 65</math> anni: vaccino anti-influenzale stagionale;</li> <li>• Soggetti di età pari a 65 anni: ciclo di base (come da calendario) di vaccino anti-pneumococcico PCV13+PPV23 e vaccino anti-zoster;</li> <li>• Soggetti a rischio di tutte le età: vaccinazioni previste dal vigente PNPV 2012-2014 e da altre normative nazionali sull'argomento.</li> </ul>	<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

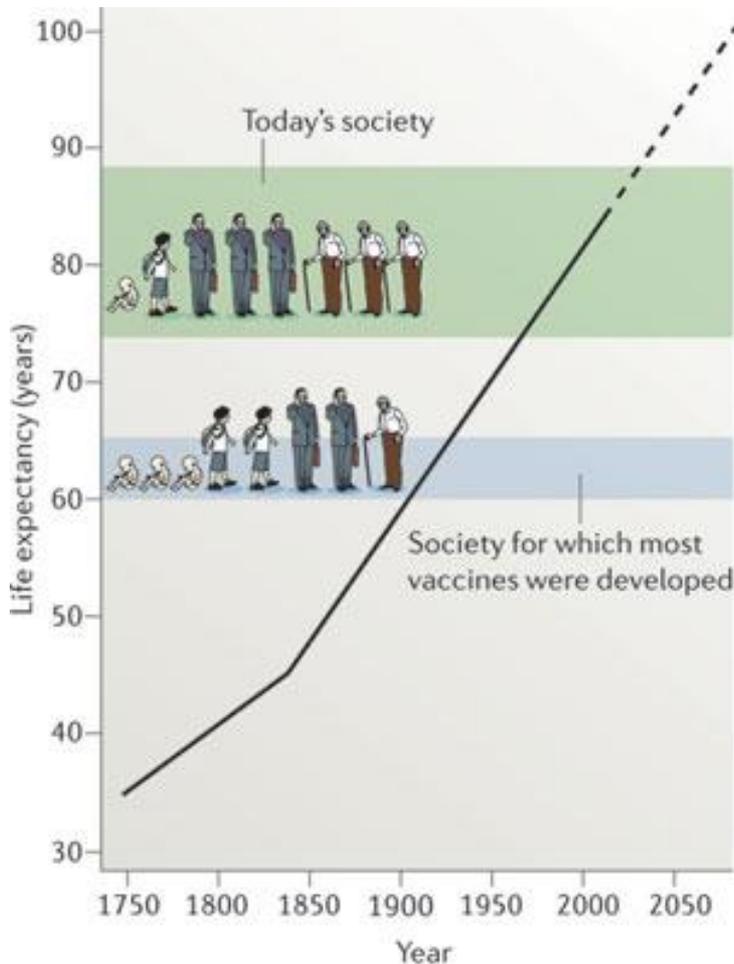
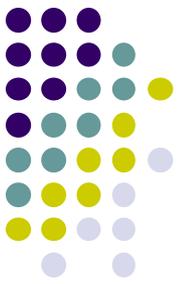
- Vaccini attualmente compresi nei LEA:
    - Differite
    - Tetano
    - Poliomielite
    - Epatite B
    - Pertosse acellulare
    - H. influenzae b
    - Morbillo
    - Rosolia
    - Parotite
    - Varicella
    - Pneumococcico coniugato (PCV)
    - Meningococco B
    - Meningococco ACYW135
    - 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

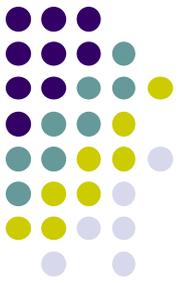
- Il calendario è stato stabilito sulla base di considerazioni di ordine epidemiologico ed organizzativo.
- L'inizio delle vaccinazioni e la cronologia delle dosi successive sono articolati in modo da ottenere quanto più precocemente possibile la protezione dalle malattie più frequenti dell'infanzia.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

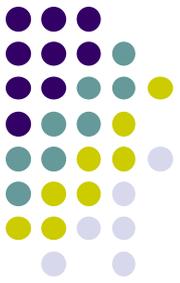


Vaccino	0gg-30gg	3° mese	4° mese	5° mese	6° mese	7° mese	11° mese	13° mese	15° mese	⇒	6° anno	12°-18° anno	19-49 anni	50-64 anni	> 64 anni
DTPa**		DTPa		DTPa			DTPa				DTPa***	dTpaIPV	1 dose dTpa**** ogni 10 anni		
IPV		IPV		IPV			IPV			IPV					
Epatite B	EpB-EpB*	Ep B		Ep B*			Ep B						3 Dosi: <i>Pre 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



# Vaccinazioni obbligatorie

- Polio
- Tetano
- Difterite
- Epatite B
- Vaccino antipertosse
- Vaccino anti Haemophilus influenzae b
- Vaccino vivo attenuato trivalente MPRV (morbillo, parotite, rosolia, varicella)

***Polio***



***ieri***



***oggi***

# ***POLIOMIELITE***

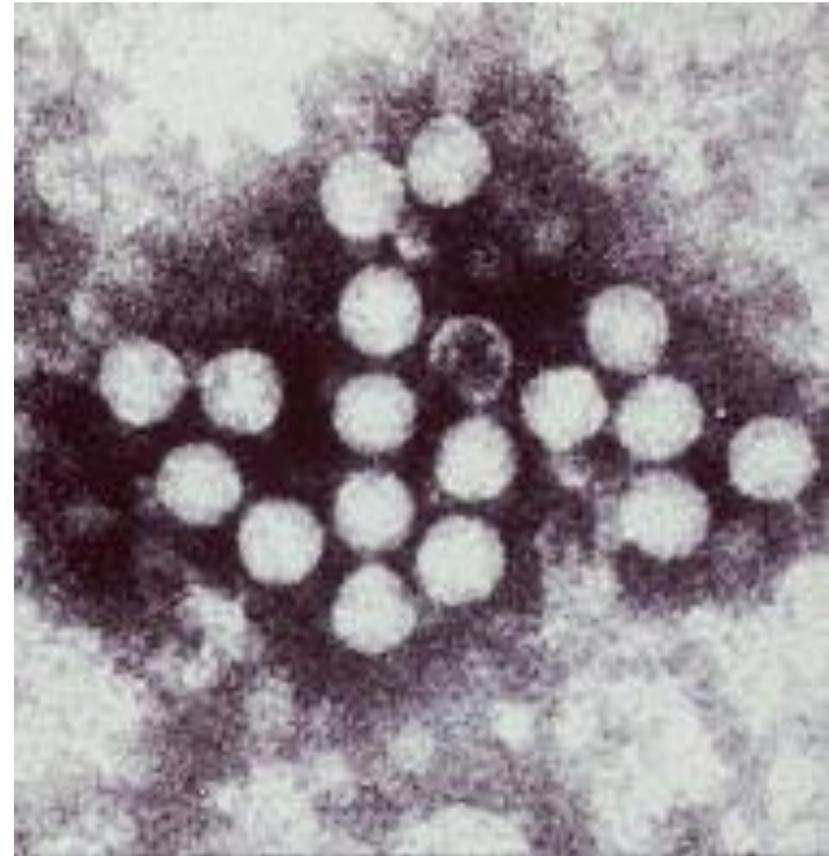


- Malattia virale causata da **Poliovirus**, molto resistente nell'ambiente ed ai disinfettanti.
- Gravità variabile (da forme inapparenti a forme letali).
- Penetrazione per **via orale** → **mucosa intestinale**; in una parte dei casi diffonde per via linfatica ed ematica; raramente raggiunge il midollo spinale (motoneuroni corna anteriori).
- Unica **sorgente** è l'**uomo**, specie se con infezione asintomatica.



# *Poliovirus*

- Famiglia: *Picornaviridae*
- Sottogruppo: Enterovirus
- Dimensioni:  $\varnothing$  25-30 nm
- Sierotipi: 3 (1,2 e 3)
- Particella icosaedrica
- Capside «nudo»
- RNA SS+ 7500 nt
- Non immunità eterotipica
- Resiste nell'ambiente
- Inattivato da calore, cloro, UV

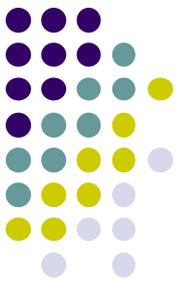


# ***POLIOMIELITE***

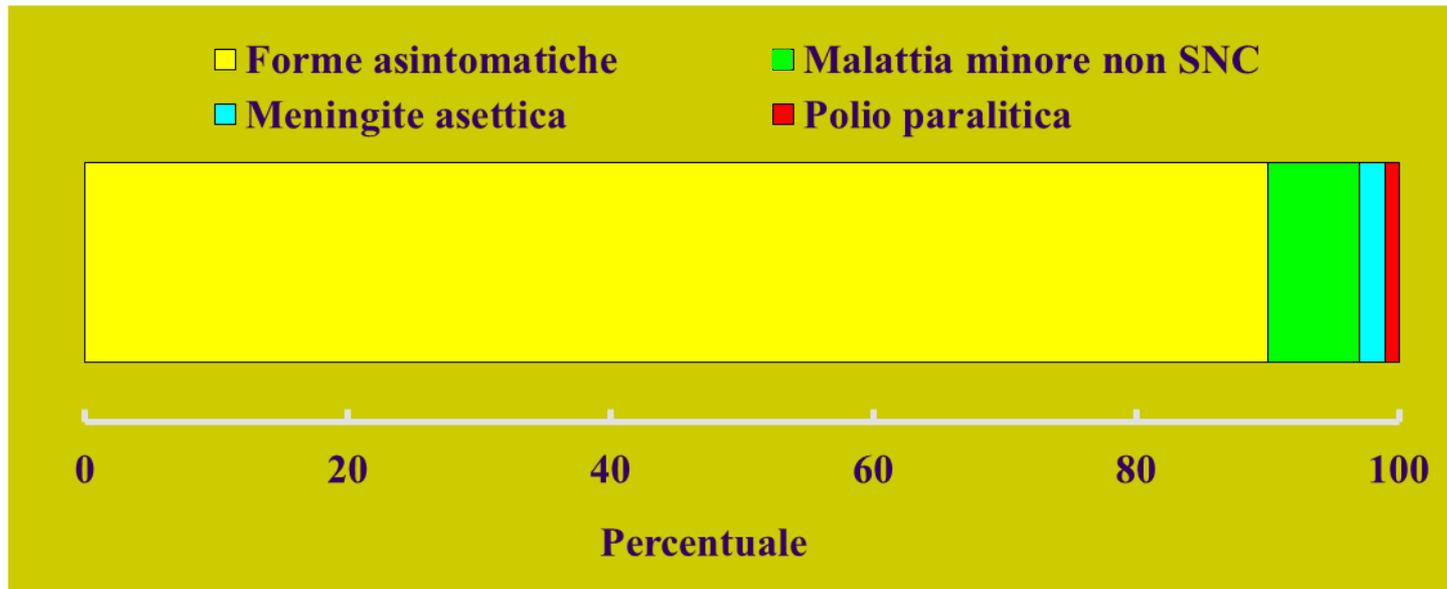


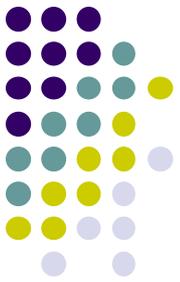
- Trasmissione fecale-orale** (e via aerea durante le epidemie – Finlandia 1984); il virus viene eliminato con le feci per 3-6 settimane.
- incubazione (7-14 gg.)
  - Replicazione iniziale nelle placche del Peyer e nelle tonsille
  - Moltiplicazione nei linfonodi cervicali e mesenterici, viremia minore
  - Moltiplicazione nel sistema reticolo endoteliale inclusi fegato e milza
  - Viremia maggiore
  - Infezione spesso inapparente
  - febbre, rinofaringite o enterite acuta
  - meningite (breve, prognosi favorevole)
  - malattia paralitica (in un n° ridotto di casi); il rischio cresce con l'età

# Patogenicità



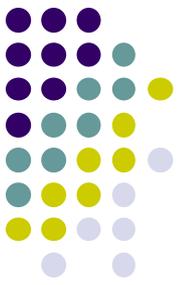
- Tutti i tre tipi di poliovirus possono provocare paralisi
  - Il tipo 1 viene più frequentemente isolato da casi paralitici
  - Il tipo 3 meno frequentemente
  - Il tipo 2 più raramente





# *Patogenicità*

- Età: < 5 aa. → 1/1000-2000
- Adulti → 1/75
- Immunità passiva dalla madre nel primo anno
- Condizioni igienico-sanitarie



# ***POLIOMIELITE EPIDEMIOLOGIA***

- in **era pre-vaccinale**: malattia endemica (alta circolazione virale) specie nei climi caldi e temperati;
- infezione più frequente in popolazioni a basso tenore socioeconomico,
- forme paralitiche più frequenti nei paesi più sviluppati (più frequenti negli adulti)
- Italia: circa 3.000 casi/ anno
  
- in Italia dal 1966 (**vaccinazione obbligatoria**) diminuzione del n° casi quasi a zero (dal 1981 notificati 7 casi confermati, di cui 2 importati)
- N° casi ancora elevato in Asia (Pakistan)
- Recente ricomparsa in Siria ed in Iraq

# ***POLIOMIELITE***



**Prevenzione: - VACCINAZIONE**

**Vaccino inattivato con formaldeide (Salk)**, trivalente, SC o IM

1955: incidente Cutter (in USA casi di polio da virus non inattivato)

Poi vaccino innocuo ma minor stimolo antigenico; da fine anni '70, vaccino più purificato e potente, enhanced potency IPV.

**Virus vivi attenuati (Sabin)** somministrati per via orale; trivalente (1, 2 e 3)

Vantaggi: immunità prolungata (Ac neutralizzanti) nella sede di penetrazione; ostacolo alla circolazione di virus selvaggi.

Svantaggio: possibili mutazioni con ricomparsa virulenza (eccetto tipo 1, più stabile)

**allo studio nuovi vaccini : proteine capsidiche (ingegneria genetica); chimere intertipiche (ibrido che produce Antigeni di 2 tipi di Poliovirus)**

# IPV/OPV



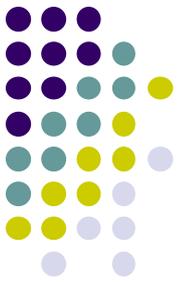
## IPV

- Altamente immunogeno
- >90% immuni dopo 2 dosi
- >99% immuni dopo 3 dosi
- Durata dell'immunità non nota con certezza.

## OPV

- Altamente efficace nell'indurre immunità nei confronti dei PV.
- 50% immuni dopo la 1 dose
- >95% immuni dopo 3 dosi
- Immunità probabilmente duratura (life long)

# OPV



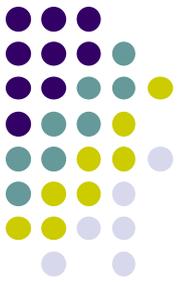
## Differenze tra ceppo selvaggio e vaccinale

- Tipo 1: 56 nucleotidi (480 nella regione 5' terminale, 65 nel gene VP4, 225 nel VP3, 134 nel VP1)
- Tipo 2: 23 nucleotidi (481 nella regione 5' terminale, nel 2908 VP1)
- Tipo 3: 10 nucleotidi (2-3 critici) (472 nella regione 5' terminale, 2034 nel VP3)

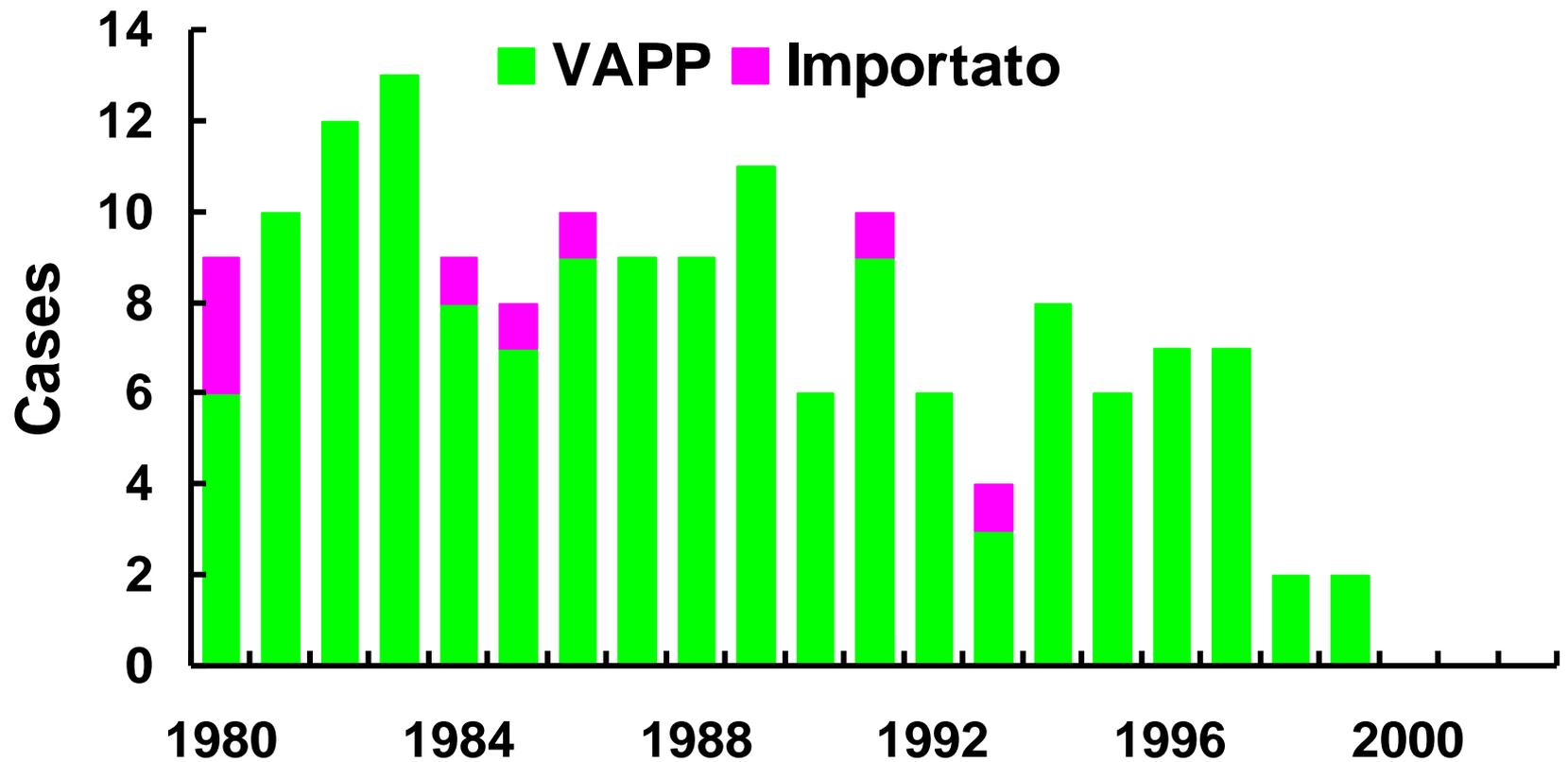
# Vaccine Associated Paralytic Polio



- La Vaccine-associated paralytic poliomyelitis (VAPP) si verifica in circa un caso su 2,7 milioni di bambini riceventi la prima dose di OPV.
- La maggior parte dei casi di VAPP è sostenuta dai tipi 2 e 3



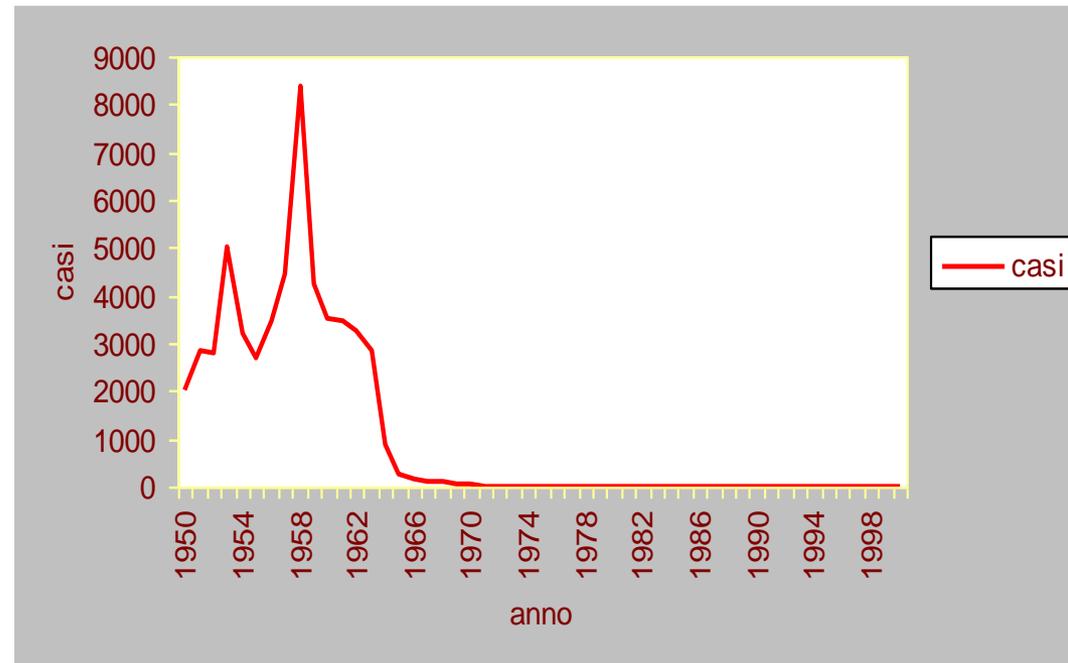
# Poliomielite – USA, 1980-2002



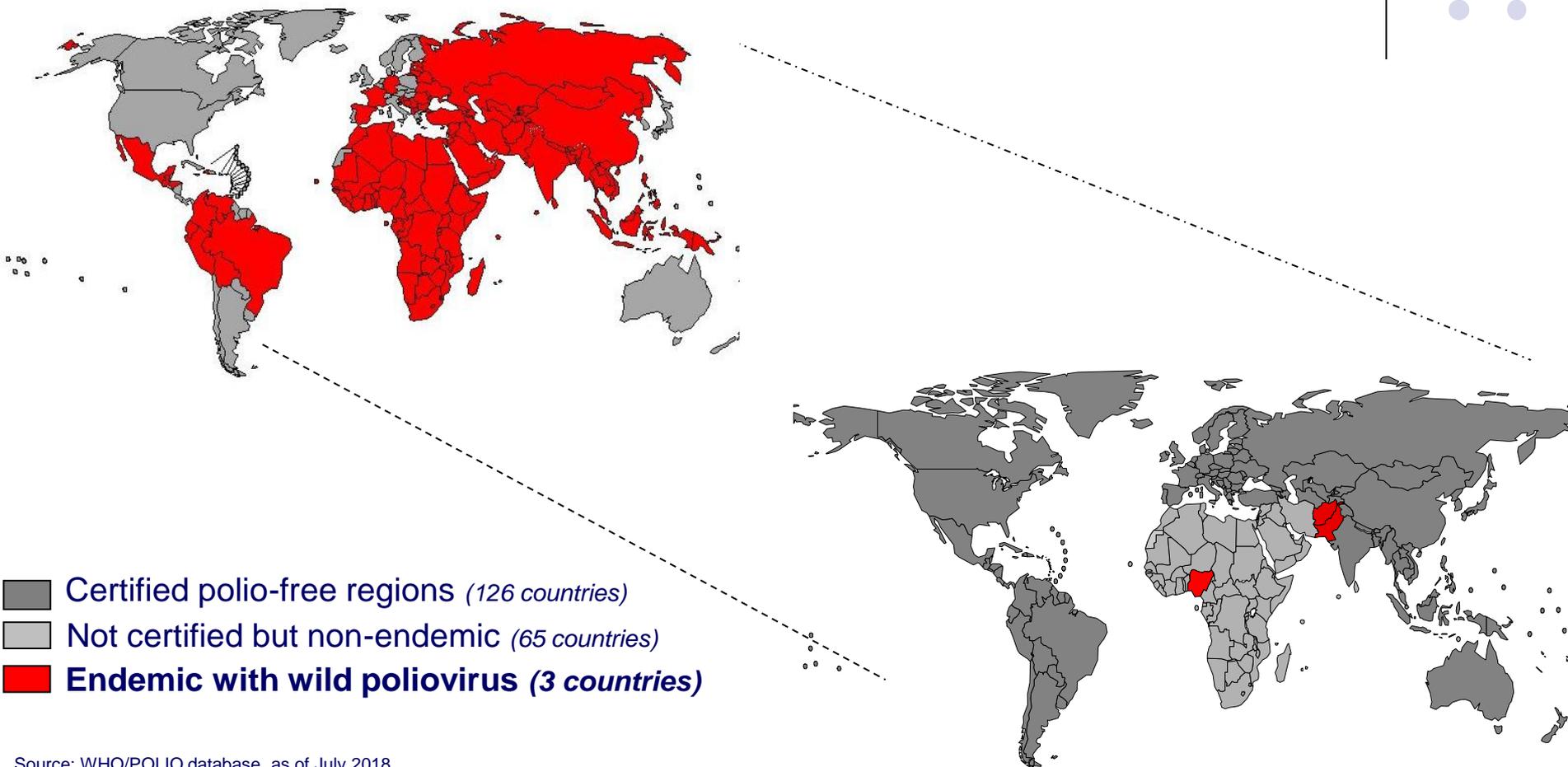


# *Polio in Italia: 1981-2001*

- 16 casi di poliomielite
  - Un caso di importazione dalla Libia
  - Due dall'Arabia Saudita
  - Uno dall'Iran
  - Dodici casi di VAPP (con i tipi 2 o 3)



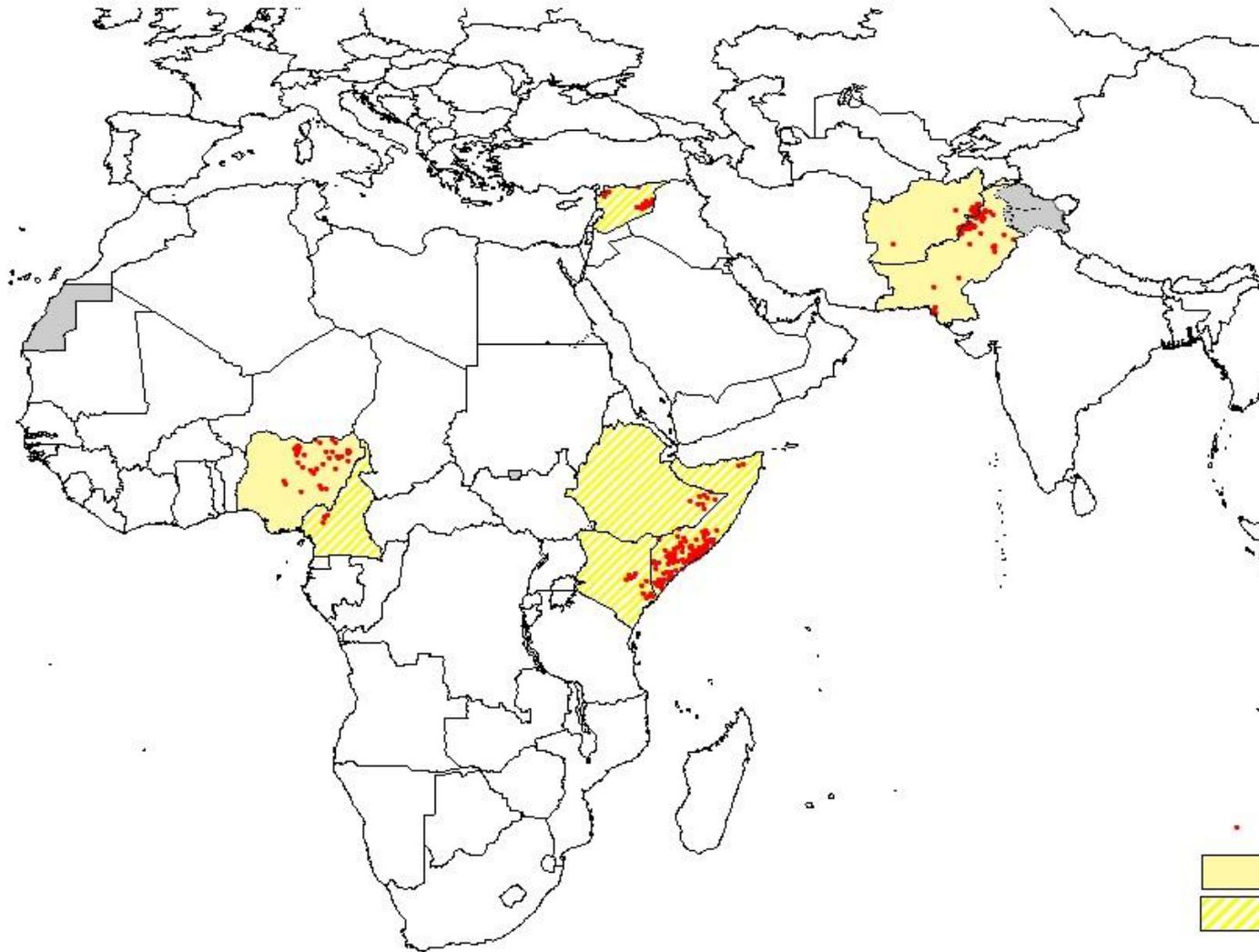
# Polio Eradication Progress, 1988 – 2017



Source: WHO/POLIO database, as of July 2018.  
194 WHO Member States.

# Wild Poliovirus - 2013

01 January - 31 December



Excludes vaccine derived polioviruses and viruses detected from environmental surveillance.

# Eradicazione Polio 2



- L'ultimo caso di PV di tipo 2 (WPV2) risale al 1999 e la sua eradicazione è stata dichiarata ufficialmente dal OMS il 20 settembre 2015.
- Il caso più recente di PV selvaggio di tipo 3 risale al Novembre 2012.
- L'eradicazione comporta lo switch della vaccinazione con OPV dalla formulazione trivalente a quella bivalente contenente solo i tipi 1 e 3 prevista per l'Aprile 2016.

## Declaration

We, the members of the Global Commission for the Certification of Poliomyelitis Eradication, conclude today, 20<sup>th</sup> September 2015, that indigenous wild poliovirus type 2 has been eradicated worldwide.

Anthony Adams, Chair

Supamit Chunsuttiwat

Rose Gana F. Leke

Arlene King

Yagob Al Mázrou

David M. Salisbury

*Bali, Indonesia*



# Eradicazione Polio 2

- Lo switch OPV2-IPV2 avrà importanti ricadute di sanità pubblica:
  - Più del 90% di tutte le epidemie cVDPV sono derivate dal tipo 2 del vaccino trivalente OPV.
  - Fino al 38% di tutti i casi di VAPP sono causate da questo componente di OPV.

# e due...



The image shows a certificate from the World Health Organization (WHO) announcing the eradication of wild poliovirus type 3. The certificate is primarily blue and white with a yellow banner at the bottom. It features the WHO logo and text in both English and Chinese. The main text states: "We, the members of the Global Commission for the Certification of Poliomyelitis Eradication, conclude today, 17 October 2019, that indigenous wild poliovirus type 3 has been eradicated worldwide." The certificate is signed by six WHO regional directors: Professor David Salisbury (WHO European Region), Professor Yagoub Al-Mazrou (WHO Eastern Mediterranean Region), Professor Rose Leke (WHO African Region), Professor Mahmudur Rahman (WHO South-East Asian Region), Dr Arlene King (WHO Region of the Americas), and Dr Nobuhiko Okabe (WHO Western Pacific Region). The location is Geneva, Switzerland.

**World Health Organization**

We, the members of the  
Global Commission for  
the Certification of Poliomyelitis Eradication,  
conclude today, 17 October 2019,  
that

**indigenous wild poliovirus type 3  
has been eradicated worldwide.**

**CERTIFICATE  
OF  
ERADICATION**

**WILD POLIOVIRUS TYPE 3**

Geneva, Switzerland

Professor David Salisbury, Chair  
WHO European Region

Professor Yagoub Al-Mazrou  
WHO Eastern Mediterranean Region

Professor Rose Leke  
WHO African Region

Professor Mahmudur Rahman  
WHO South-East Asian Region

Dr Arlene King  
WHO Region of the Americas

Dr Nobuhiko Okabe  
WHO Western Pacific Region

# VDPV



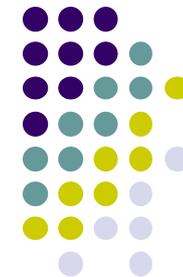
- Vaccine-derived poliovirus (VDPV): ceppi virali che sono divergenti, nel gene VP1,
  - per  $> 1\%$  (o almeno 10 mutazioni nucleotidiche), dai corrispondenti OPV 1 e 3
  - Per  $> 0.6\%$  (almeno 6 NT mutazioni nucleotidiche) dal corrispondente OPV 2.

# VDPV



- Nelle popolazioni sotto-immunizzate ci sono sufficienti soggetti suscettibili da consentire la circolazione di virus vaccinali nella popolazione.
- Se il ceppo vaccinale circola per un periodo prolungato può mutare e, nel corso di 12-18 mesi, riacquisire la neurovirulenza.
- Più bassa è l'immunità nella popolazione più a lungo gli OPV possono circolare, replicarsi, mutare e scambiare materiale genetico con altri enterovirus.

# Global CVDP 2016-2020



## Global Circulating Vaccine-derived Poliovirus (cVDPV)<sup>1,2,3</sup>

Country	AFP cases (Paralysis onset between 2016-2020)						Other sources (Human) <sup>5</sup> (Collection between 2016-2020)						Other sources (Environment) (Collection between 2016-2020)											
	cVDPV1											most recent collection date	cVDPV2											most recent collection date
	2016	2017	2018	2019	2020	Onset of most recent	2016	2017	2018	2019	2020		2016	2017	2018	2019	2020	2016	2017	2018	2019	2020		
Malaysia				3	1	18-Jan-20														12	7	12-Feb-20		
Philippines				2		28-Oct-19				1										14		28-Nov-19		
Myanmar				6		09-Aug-19				6														
Indonesia			1			27-Nov-18				2														
PNG			26			18-Oct-18			7							7						06-Nov-18		
Laos	3					11-Jan-16	5																	
<b>Total type 1</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>27</b>	<b>11</b>	<b>1</b>		<b>5</b>	<b>0</b>	<b>7</b>	<b>9</b>	<b>0</b>								<b>7</b>	<b>26</b>	<b>7</b>			
	cVDPV3																							
	cVDPV2											most recent collection date	cVDPV3											most recent collection date
Country	2016	2017	2018	2019	2020	Onset of most recent	2016	2017	2018	2019	2020		2016	2017	2018	2019	2020	2016	2017	2018	2019	2020		
Pakistan	1			22	44	25-Mar-20				20	1							4			34	13	11-Mar-20	
Cameroon					3	29-Feb-20					4										4	1	02-Mar-20	
Côte d'Ivoire					4	14-Mar-20															7	24	26-Mar-20	
Chad				10	13	24-Mar-20				6	11										10	3	11-Mar-20	
Somalia			6 <sup>6</sup>	3		08-May-19					2										5	8	24-Mar-20	
Afghanistan				2		21-Mar-20					2							2		19		14	08-Mar-20	
Ghana				18	8	15-Feb-20				16	10											17	16	03-Mar-20
Ethiopia				13	9	23-Feb-20				9	6											2		18-Dec-19
Niger			10	1	1	15-Feb-20				4	6													
Burkina Faso				1	2	11-Feb-20						3												
Angola				129	2	09-Feb-20					22											15		02-Dec-19
DR Congo		22	20	86	4	08-Feb-20		19	15	30														
Mali					1	06-Feb-20																		
Central African Republic				21	1	05-Feb-20					39											9	2	05-Feb-20
Togo				8	6	01-Feb-20					1	1												
Malaysia																					3	4	22-Jan-20	
Philippines				13	1	15-Jan-20					6											19	4	16-Jan-20
Benin				8	1	16-Jan-20																		
Nigeria	1		34	18	1	01-Jan-20	2 <sup>2</sup>		53	18				1			44		64					27-Dec-19
Zambia				2		25-Nov-19				2														
China				1		25-Apr-19					3										1			18-Apr-18
Mozambique				1		21-Oct-18				2														
Kenya						29-Aug-12																		21-Mar-18
Syria		74				21-Sep-17	1 <sup>4</sup>	66												1				
<b>Total type 2</b>	<b>2</b>	<b>96</b>	<b>71</b>	<b>354</b>	<b>103</b>		<b>3</b>	<b>85</b>	<b>74</b>	<b>180</b>	<b>36</b>										<b>65</b>	<b>189</b>	<b>89</b>	
	cVDPV3																							
Country	2016	2017	2018	2019	2020	Onset of most recent	2016	2017	2018	2019	2020	2016	2017	2018	2019	2020	2016	2017	2018	2019	2020	most recent collection date		
Somalia			7 <sup>6</sup>			07-Sep-18				2										11			23-Aug-18	
<b>Total type 3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>7</b>	<b>0</b>	<b>0</b>		<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>													
Female (all sero type)	3	54	34	148	49																			
Male (all sero type)	2	42	70	202	53																			
Gender Unknown				17	2																			

Environmental surveillance for poliovirus in selected sewage sites established and working

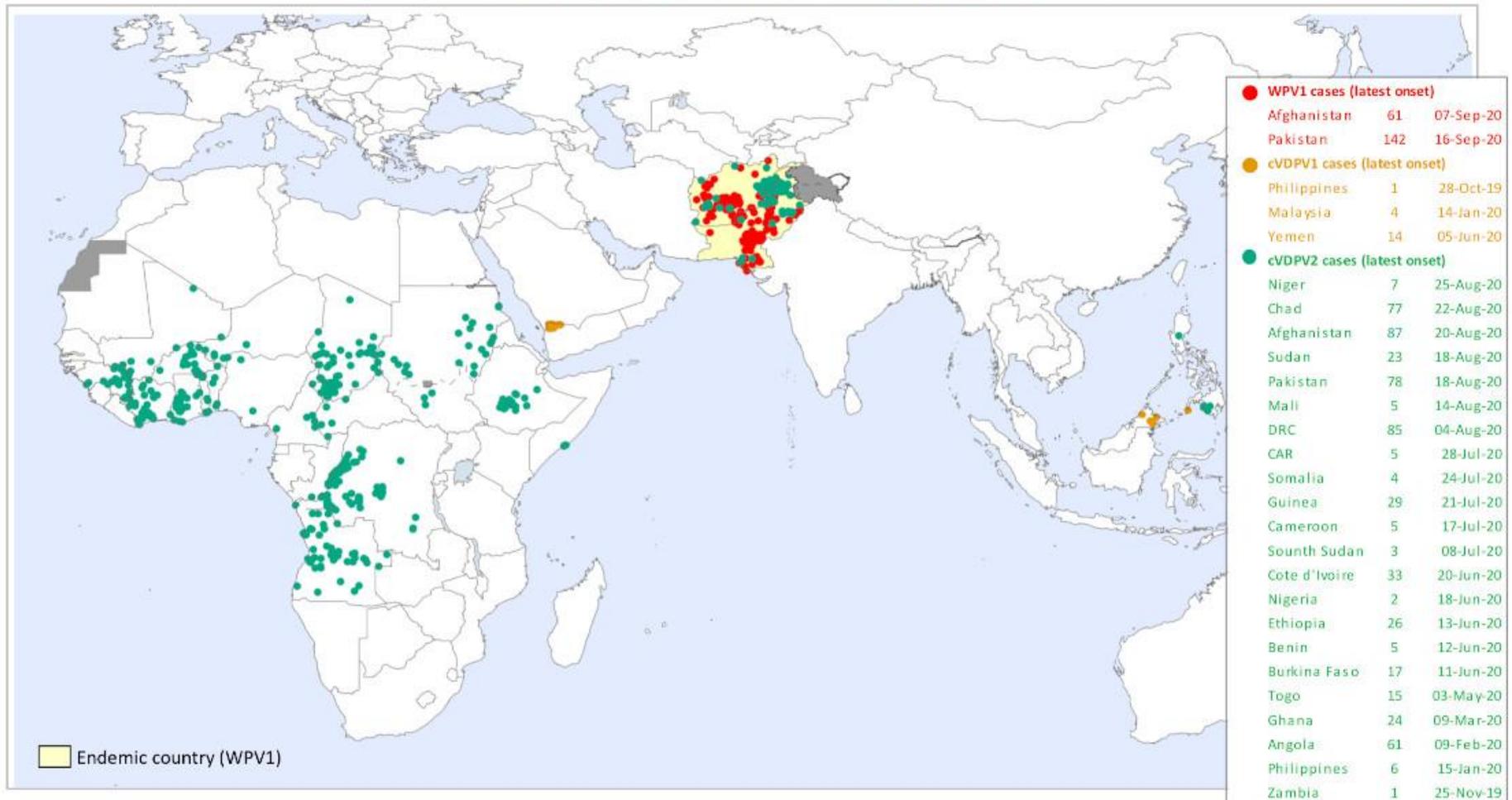
Changes from previous week

<sup>1</sup>For cVDPV definition see [http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/09/Reporting-and-Classification-of-VDPVs\\_Aug2016\\_EN.pdf](http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/09/Reporting-and-Classification-of-VDPVs_Aug2016_EN.pdf). Niger 2006, Niger 2009, Niger 2010, Chad 2010 cVDPVs are linked to the Nigeria outbreak. Kenya 2012 cVDPVs are linked to the Somalia outbreak. Nigeria figures include cases with WPV1/cVDPV2 mixture: 2005 - 2, 2006 - 1, 2007 - 1, 2008 - 3, 2009 - 1, 2011 - 1; WPV3/cVDPV2 mixture: 2007 - 2. <sup>2</sup> include a cVDPV2 from a contact of a WPV1 case in Nigeria. <sup>3</sup>Figures include multiple emergences. <sup>4</sup> stool collected in Sep - 2016 but the final result was reported in 2017. <sup>5</sup> Include contact, healthy and community samples. Positive contact of a negative index AFP case double counted in both AFP cases and other sources count. <sup>6</sup> 1 cVDPV2 and cVDPV3 isolated from one child

# Polio e cVDPV oggi



Global WPV1 & cVDPV Cases<sup>1</sup>, Previous 12 Months<sup>2</sup>



<sup>1</sup>Excludes viruses detected from environmental surveillance; <sup>2</sup>Onset of paralysis 14 Oct. 2019 – 13 Oct. 2020



# ***La vaccinazione anti polio in Italia***

- 1958-64: IPV volontario.
- 1964: OPV monovalenti al 3° mese (1), 4° (3), 5° (2) e trivalenti al 10-12° mese e al 3° anno; obbligatoria dal 1967
- 1972: vaccino OPV trivalente bilanciato (1.000.000 TCID50 tipo 1, 100.00 tipo 2 e 300.000 tipo3): 3°, 5°, 10-11° mese, 3° anno.
- 1999: calendario sequenziale IPV-OPV: sostituzione delle due prime dosi OPV con IPV.
- 2002: utilizzo esclusivo di IPV.
- Oggi: Vaccino esavalente: IPV + tossoidi tetanico e difterico + anti pertosse + anti epatite B + anti Haemophilus influenzae

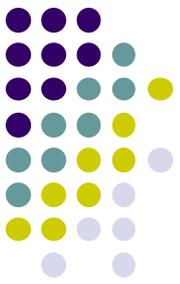
# Epatite B



- 1980 – prima generazione, HBsAg da plasma-derivato da portatori, purificato e inattivato
- 1984 – seconda generazione, HBsAg, prodotto con tecnologia DNA ricombinante, prodotto in lieviti (non glicosilato)
- 1990 – terza generazione:
  - Particelle PreS2/S prodotte in lievito
  - Particelle PreS2/S prodotte in cellule di mammifero CHO
  - Particelle PreS1/PreS2/S prodotte in cellule di mammifero CHO

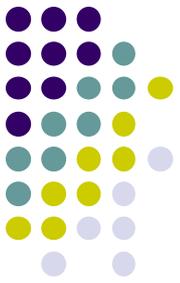
I vaccini di terza generazione prodotti in cellule di mammifero sono più immunogeni, con tassi di sieroconversione di 88-98% dopo la prima e la seconda dose e con buone risposte anche in pazienti con insufficienza renale (94% vs 76% con vaccino plasmaderivato)

# La vaccinazione anti Epatite B in Italia



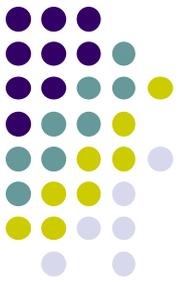
- 1983 – programma di vaccinazione mirata a gruppi a rischio, compresi il personale sanitario, i conviventi di HBsAg+, i nati da madre HBsAg+
- 1991 – vaccinazione obbligatoria per tutti i nuovi nati e per gli adolescenti a 12 anni
- La copertura vaccinale negli adolescenti a livello nazionale era del 94% nel 1994 (95% nel 2003)
  - 98% Italia Settentrionale
  - 97% Italia Centrale
  - 70% Italia Meridionale

# Vaccinazione in Italia



- Questa strategia ha portato a:
  - saldatura delle due coorti nel 2003 con immunizzazione di tutti i soggetti fino all'età di 24 anni
  - diminuzione dell'incidenza di epatite acuta di tipo B dal 11/100,000 del 1987 al 1.6/100,000 in 2006

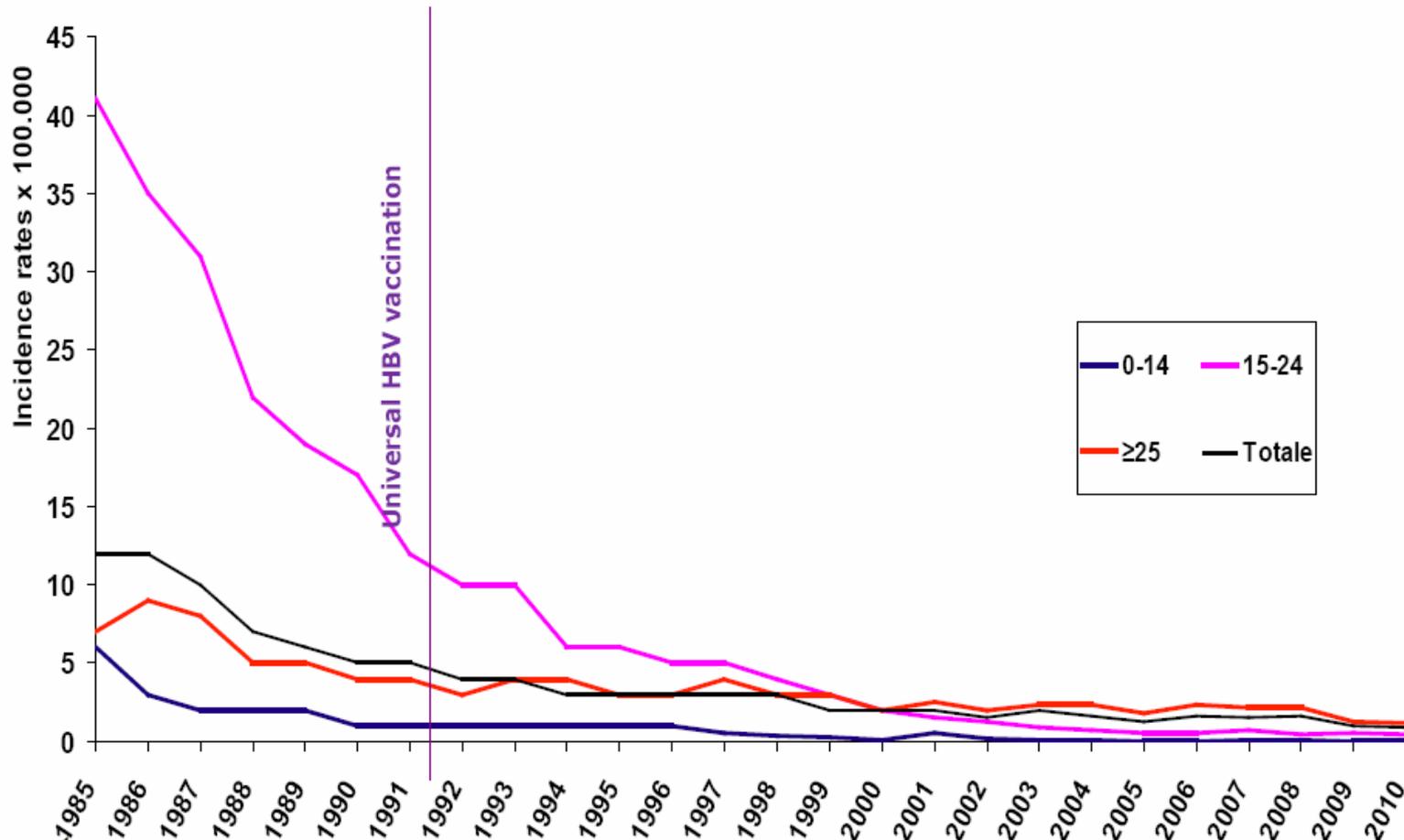
# Vaccinazione



- Tre somministrazioni: tre dosi al tempo 0, 1 e 6 mesi
- Titolo protettivo  $\geq 10$  mIU/ml
  - Tra 2.1 e 10 mIU/ml, risposta insufficiente
  - Tra 10 e 100 mIU/ml, scarsa risposta
  - Sopra a 100 mIU/ml, buona risposta
  - Una diminuzione del titolo al di sotto di 10 mIU/ml dopo una iniziale buona risposta non pregiudica la copertura.



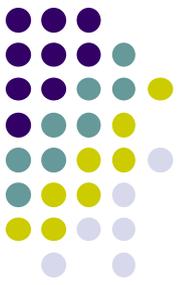
# Epatite B in Italia 1985-2010



12

16 Year  
0,9

# DTPa, dTpa (in adolescenti e adulti)

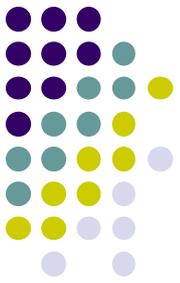


- Anatossina difterica
- Anatossina tetanica
- Vaccino antipertosse acellulare
  - 10 Unità IM al 3°- 5°- 10° mese + richiamo a 5-6 anni

## Prevenzione tetano in postesposizione:

- Mai/mal vaccinati: sieroprofilassi (siero omologo specifico) + ciclo completo vaccinazione
- Ciclo vaccinale completo:
  - Ultima dose o booster in ultimi 5 anni: niente
  - Ultima dose o booster da 5 a 10 anni: dose booster
  - Ultima dose o booster oltre 10 anni: dose booster + siero

# Difterite



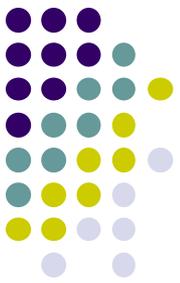
- Malattia batterica, molto diffusa in passato, oggi quasi scomparsa nei paesi con obbligo di vaccinazione (casi sporadici); endemica in diversi paesi di Asia, Africa e Sud America.
- ***Corynebacterium diphtheriae***: bastoncello Gram+, molto resistente nell'ambiente (fino a 6 sett.), sensibile a calore e disinfettanti.
- **Sorgente** di infezione = **uomo** (malato o portatore sano, convalescente o cronico)

# Difterite

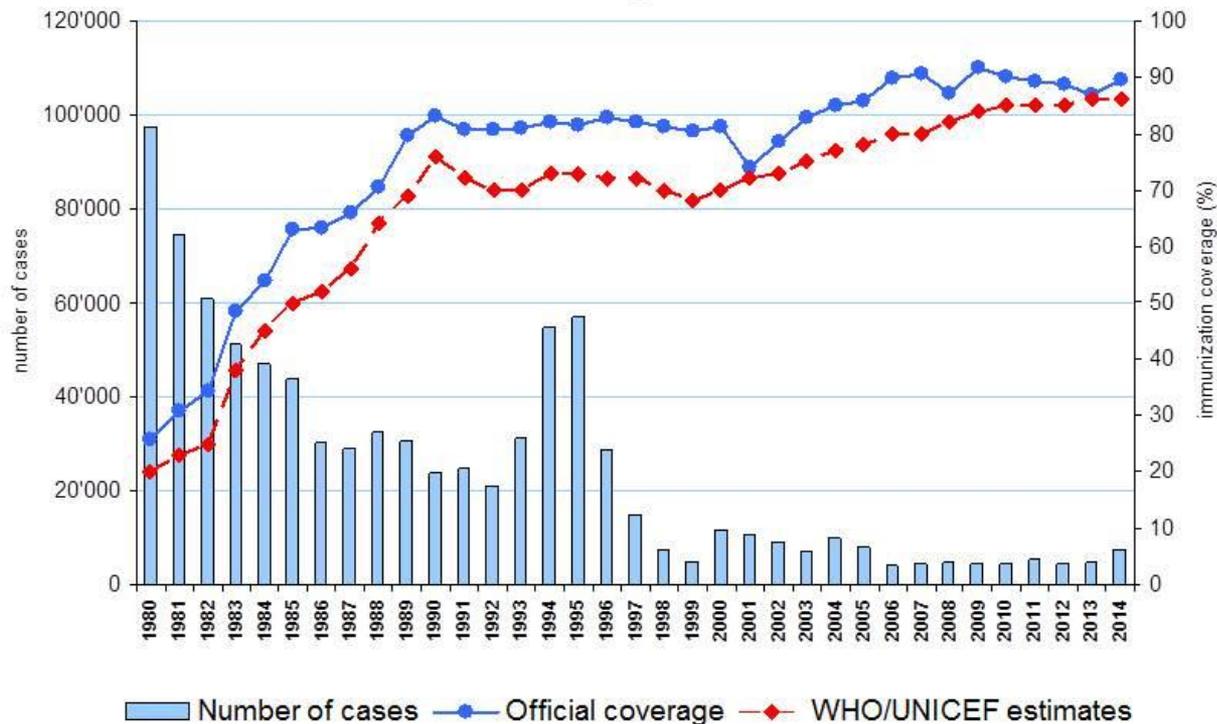


- Contagio **diretto** (per via aerea)  
**indiretto** (goccioline, oggetti contaminati, a volte alimenti).
- Penetrazione → incubazione (2-5 gg.) → infez. localizzata prime vie aeree, raramente cute.
- Produzione di **tossina** che inibisce la sintesi proteica → azione locale (pseudomembrane) e passaggio in circolo → cuore, SNC, rene e ghiandole surrenali
- Letalità nel 5 - 10% dei casi, più elevata nei bambini.

# Difterite nel mondo



Diphtheria global annual reported cases and DTP3 coverage, 1980-2014

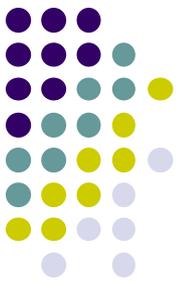


# Epidemia di difterite in ex-Unione Sovietica 1992-95



- *Fino al 1990 nell'Unione sovietica i casi di difterite erano pochissimi. Dopo il 1989, per gli sconvolgimenti economico-sociali, nell'ex Unione Sovietica un numero sempre minore di bambini fu vaccinato contro la difterite.*
- *Al verificarsi dell'epidemia, forse contribuirono i militari russi reduci dall'Afghanistan, alcuni dei quali erano diventati portatori del batterio della difterite.*

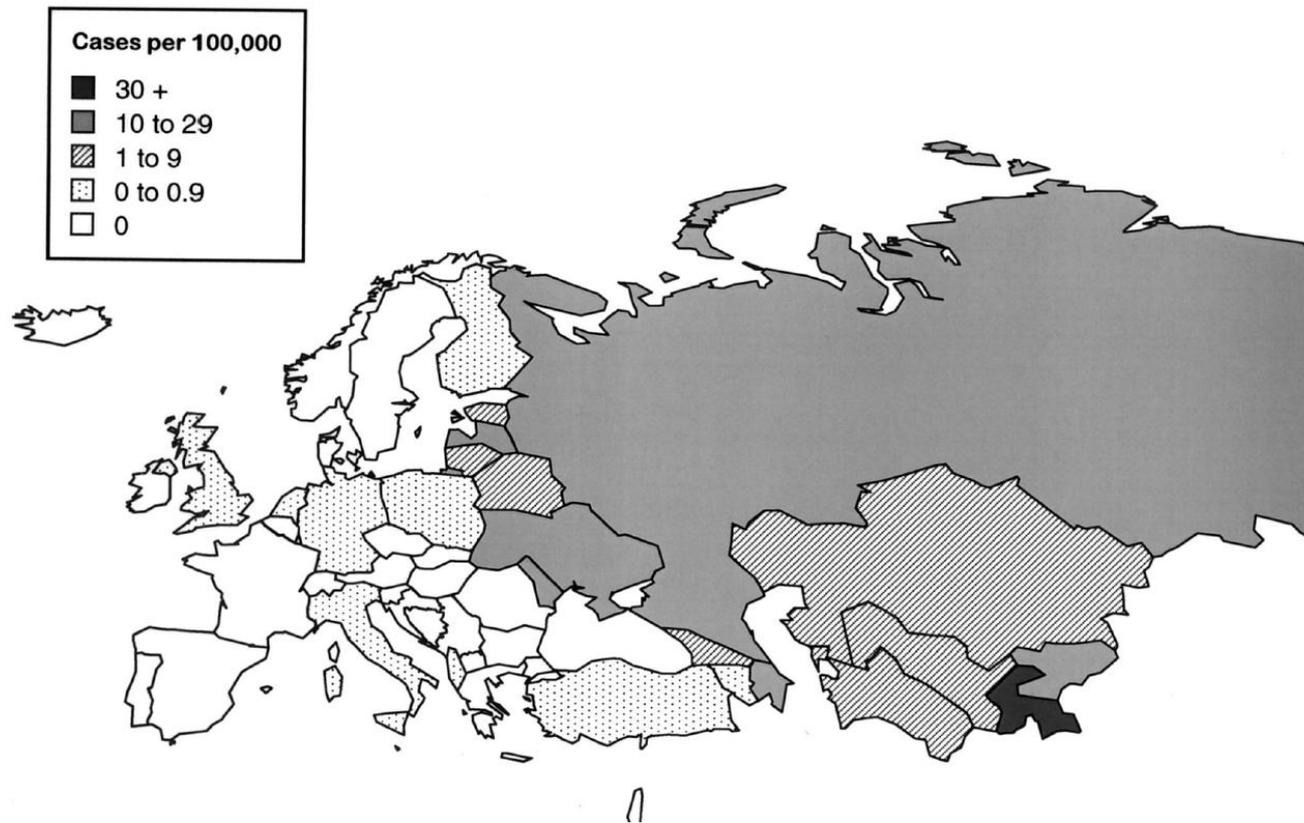
# Epidemia di difterite in ex-Unione Sovietica 1992-95



S12

Dittmann et al.

JID 2000;181 (Suppl 1)



Casi di Difterite nella regione europea nel 1995

# Epidemia di difterite in ex-Unione Sovietica 1992-95

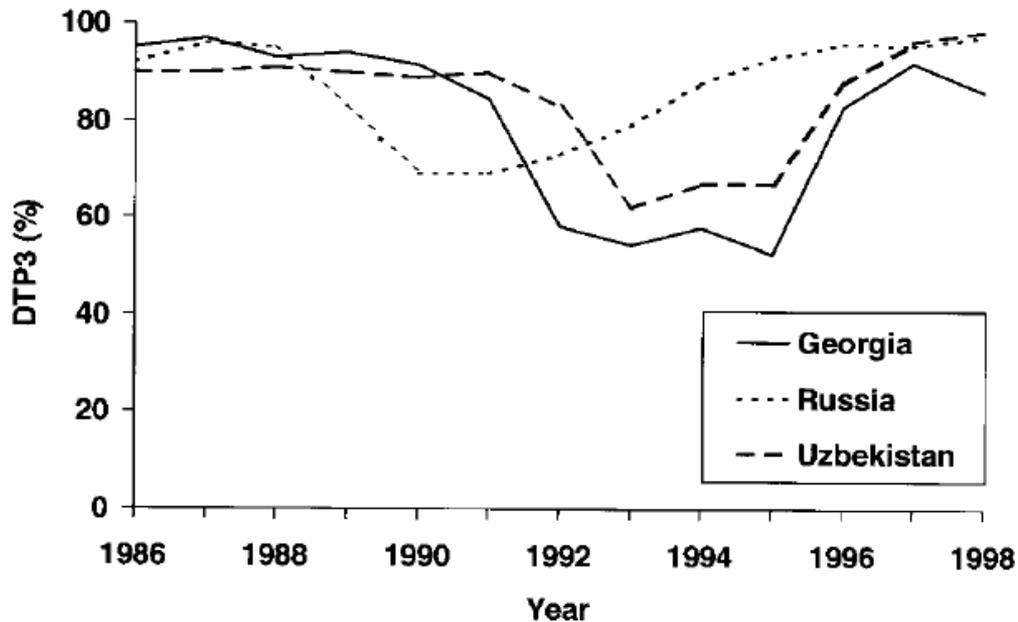
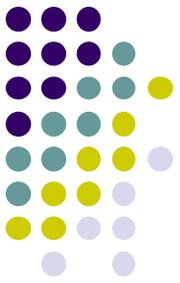


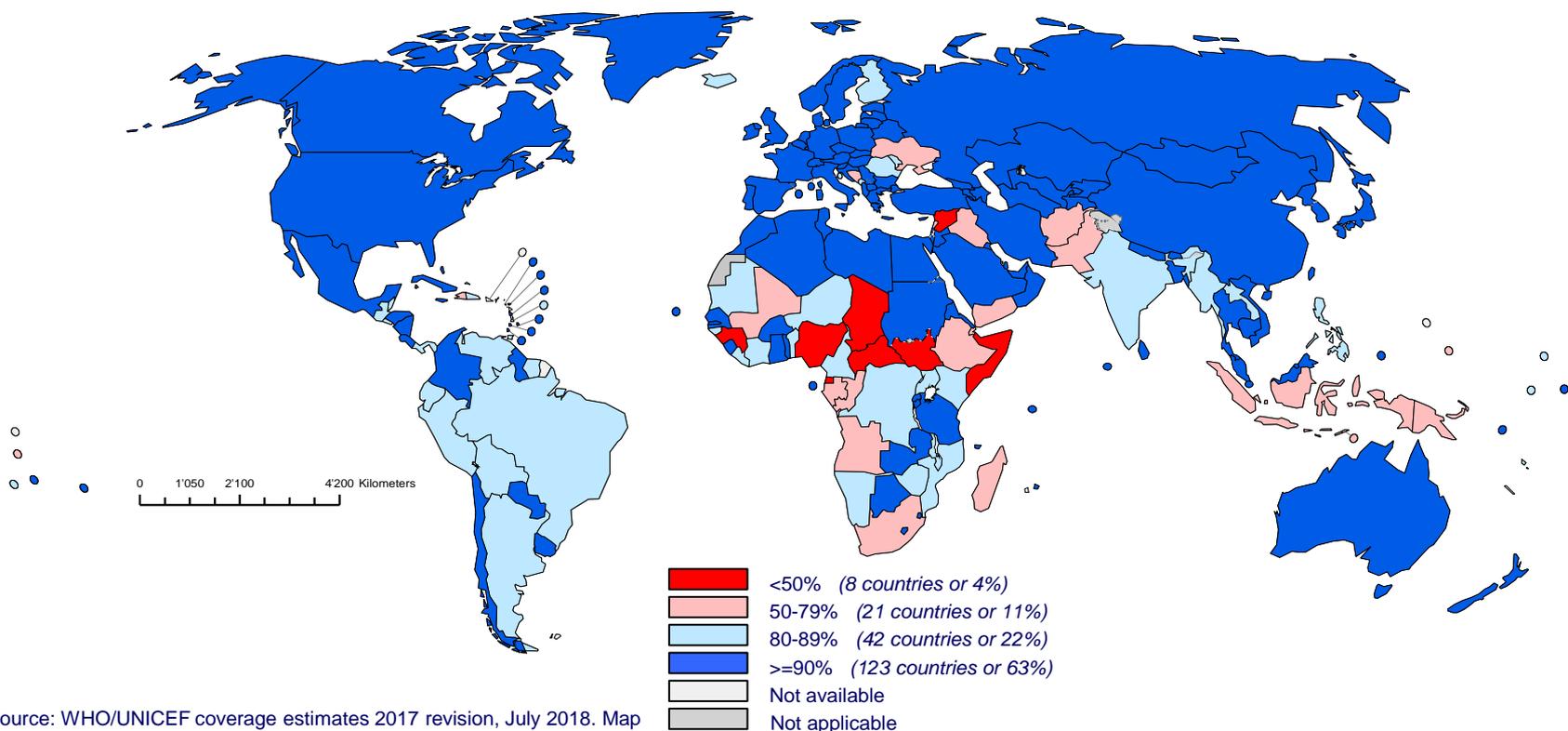
Figure 2. Reported coverage with 3 doses of diphtheria-tetanus toxoids-pertussis vaccine (DTP3) before age 2 years in selected Newly Independent States, 1986-1998.

# Epidemia di difterite in ex-Unione Sovietica 1992-95



- *L'epidemia, di quasi 200.000 casi, provocò quasi 6.000 morti. Tra il 1992 ed il 1995 nell'ex Unione Sovietica vennero notificati oltre 125.000 casi di difterite, con 4.000 morti.*
- *I casi si verificarono non solo tra i bambini, ma anche tra gli adulti non vaccinati.*
- *L'epidemia è proseguita, sebbene con minore intensità, nel periodo 2000 – 2005, durante il quale risultano notificati 3.971 casi di difterite nella Federazione Russa.*
- *Solo nel 2006 è iniziata una cospicua diminuzione, con 24 casi, sino a giungere a 9 casi nel 2010*

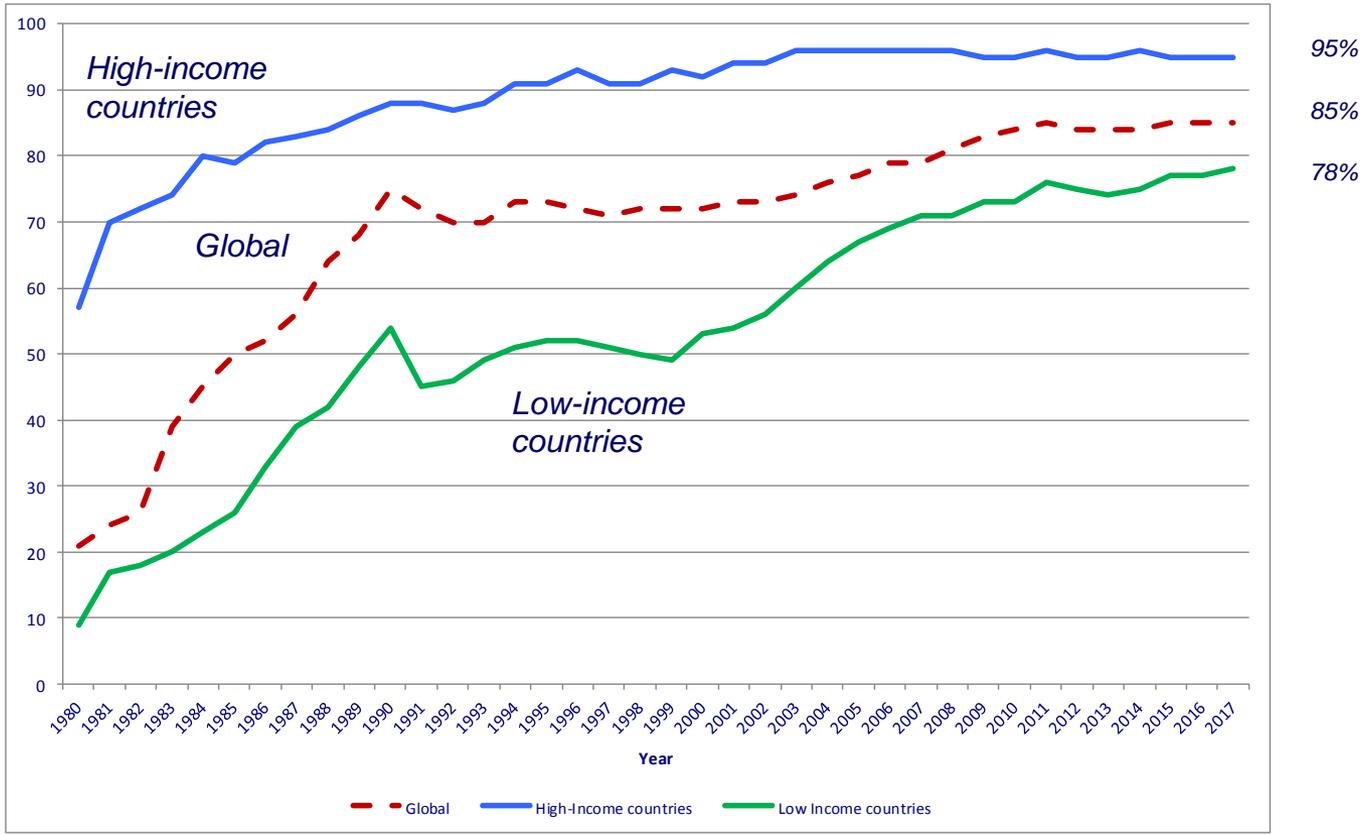
# Immunization coverage with DTP3 containing vaccines in infants (from <50%), 2017



Source: WHO/UNICEF coverage estimates 2017 revision, July 2018. Map production: Immunization Vaccines and Biologicals, (IVB). World Health Organization. 194 WHO Member States. Date of slide: 15 July 2018.

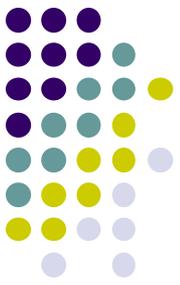


# Coverage with DTP3 containing vaccines, by country income levels, 1980-2017

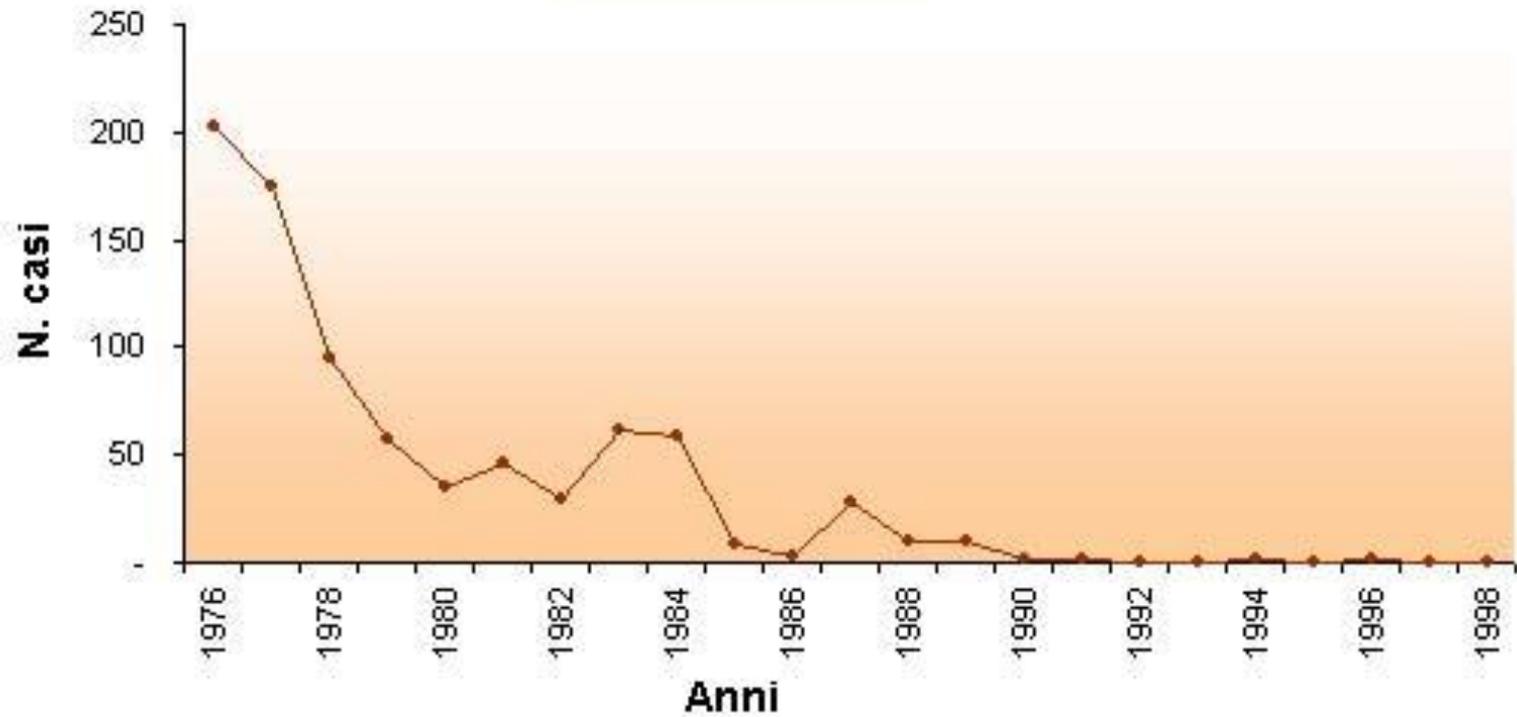


Source: WHO/UNICEF coverage estimates 2017 revision, July 2018, and Country Income Categories (World Bank), as of June 2018.  
Income classification not available for: Cook Islands and Niue  
Immunization Vaccines and Biologicals, (IVB), World Health Organization.  
194 WHO Member States. Date of slide: 16 July 2018.

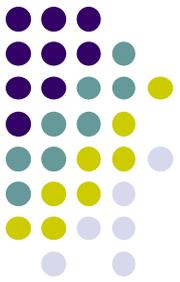
# Difterite in Italia



## DIFTERITE



# Difterite in Italia



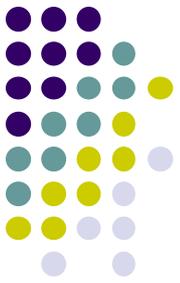
Anno	M	F	TOTALE
1987	14	14	28
1988	6	4	10
1989	7	3	10
1990	1	0	1
1991	1	0	1
1992	0	0	0
1993	0	0	0
1994	0	1	1
1995	0	0	0
1996	1	0	1
1997	0	0	0
1998	0	0	0

# Casi recenti in Europa: Belgio



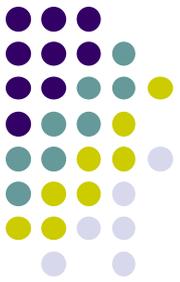
- On 17 March 2015, Belgian authorities reported a case of toxigenic respiratory diphtheria through the Early Warning and Response System (EWRS).
- The case had been confirmed on 15 March in Antwerp in a 3-year-old unvaccinated child of Chechnyan origin, born in Belgium. The child died on 17 March.

# Casi recenti in Europa: Spagna



- On 31 May 2015, Spain reported a case of toxigenic diphtheria through the Early Warning and Response System (EWRS).
  - The case is a 6-year-old unvaccinated boy who first developed symptoms on 23 May 2015. He was hospitalised on 28 May with fever, general malaise and pseudo-membranes covering the tonsils. His condition deteriorated, and a throat swab tested positive for toxigenic diphtheria by PCR on 30 May. The child was transferred to a tertiary care hospital in Barcelona on 31 May, where he died.
  - Both the case and his sibling were voluntarily unvaccinated. The investigation conducted has neither identified an epidemiological link to countries with endemic transmission of diphtheria nor an indigenous source of infection. The last indigenous case of diphtheria in Spain was notified in 1986.

# Casi recenti in Europa: Spagna



- The Catalan Public Health Agency is currently following between 100 and 150 individuals who have been in contact with the sick child. On 8 June, it was made public that PCR tests from eight healthy contacts of the index case harbored diphtheria bacteria expressing the toxigenic gene.

# Casi recenti in Europa: Rifugiati



- On 16 July 2015, **Denmark** reported a case of toxigenic cutaneous diphtheria in an asylum seeker from Eritrea. The patient arrived in Denmark on 20 June 2015 and presented to health services with a traumatic leg wound received in Libya two months earlier. *Corynebacterium diphtheriae* was detected by MALDI-TOF MS and was confirmed by PCR.
- At the same time, **Sweden** reported two confirmed cases (MALDI-TOF MS + PCR) of cutaneous diphtheria caused by toxigenic *C. diphtheriae* in asylum seekers from Eritrea. The two refugees, who did not have contact with each other in Sweden, presented with non-healing wounds and scabies.
- As of 27 July, **Germany** has reported four cases of cutaneous diphtheria associated with asylum seekers in 2015. All infections were caused by toxigenic *C. diphtheriae*. One was in a refugee from Libya, one in a refugee from Ethiopia, one in a refugee from Eritrea, and one in a patient from Syria (refugee status unknown).

# Difterite in Europa



**Table 1:** Number of cases of *C. diphtheriae* and *C. ulcerans* reported in the EU/EEA, by year and country, 2009–2014

Year	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total
<b>All diphtheria cases</b>	<b>10</b>	<b>14</b>	<b>20</b>	<b>27</b>	<b>31</b>	<b>38</b>	<b>140</b>
<b><i>C. diphtheriae</i></b>							
<b>Total</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>12</b>	<b>16</b>	<b>19</b>	<b>24</b>	<b>79</b>
Reporting country (n)	DE (2), SE (1), UK (2)	DE (1), LV (1), UK (1)	DE (2), FR (3), LV (6), SE (1)	DE (3), FR (2), LV (8), NL (1), SE (2)	LV (14), SE (2), UK (3)	AT (2), DE (3), ES (1) FR (1), LV (12), NL(1), NO (2) SE (2)	AT (2), DE (11), ES (1), FR (6), LV (41), NL(2), NO (2) SE (8), UK (6)
Age range (yrs)	11–74	20–68	11–69	3–75	5–75	2–76	2–76
<b><i>C. ulcerans</i></b>							
<b>Total</b>	<b>3</b>	<b>11</b>	<b>7</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>57</b>
Reporting country (n)	FR (1), UK (2)	DE (7), FR (2), LV (1), UK (1)	DE (2), FR (2), SE (1), UK (2)	BE (1), DE (6), FI (1), FR (2), UK (1)	BE (1), DE (4), FR (6), UK (1)	DE (6), FR (5), SE(1), UK (1)	BE (2), DE (25), FI (1), FR (18), LV (1), SE (2), UK (8)
Age range (yrs)	30–87	19–89	59–85	10–92	46–85	13–88	10–92
<b><i>Unknown type</i></b>							
Reporting country	DE (2)	0	LT (1)	0	0	LV (1)	4
Age range (yrs)	56–62	—	55	—	—	78	55–78

# Casi recenti in Europa



- Dei 79 casi di difterite, 25 erano segnalati come infezioni cutanee. Sette di questi 25 erano casi indigeni segnalati in Lettonia (Latvia) e 18 casi importati.
- La probabile origine dei casi importati era: Angola, Afghanistan, Cameroon, Cambogia, Etiopia, Gambia, India, Kenya, Madagascar, Mozambico, Pakistan, Filippine, Sierra Leone, Tailandia, Repubblica Democratica del Congo, Sri Lanka e Togo.

# TETANO



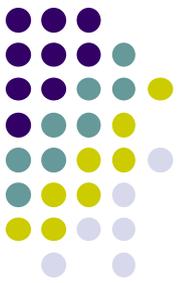
- Malattia infettiva, non contagiosa, ad elevata letalità, causata dal *Clostridium tetani* (bastoncello Gram +, anaerobio obbligato, sporigeno)
- Spore resistenti: per molti anni nell'ambiente, all'ebollizione ed a molti disinfettanti, vengono inattivate da formalina, cloro per alcune ore o in autoclave.
- Azione patogena dovuta alla produzione di TOSSINA con elevata tossicità e tropismo per SNC (midollo spinale: blocco dei neuroni inibitori )
- Serbatoio = intestino degli animali, specie erbivori → feci → ambiente (terreni concimati, fanghi, polvere)

# TETANO

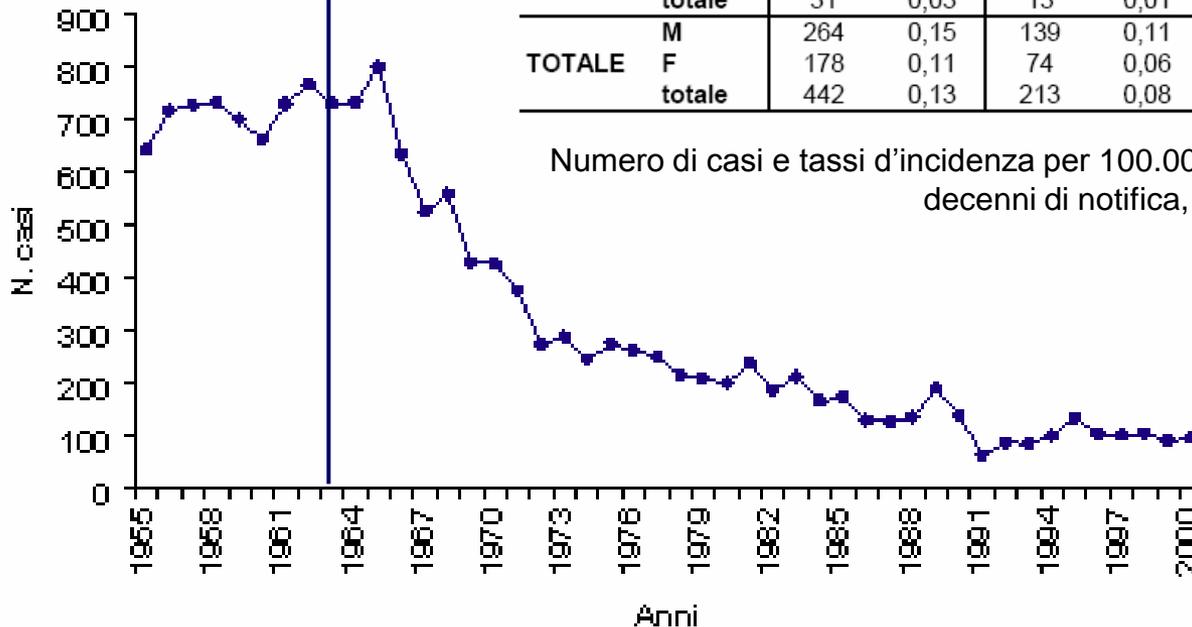


- Meccanismo di trasmissione: spore introdotte attraverso lesioni o ferite contaminate, germinano con bassa tensione di ossigeno (tessuti necrotici, infezioni, ferite profonde) → forme vegetative → produzione tossina via neurale o linfoematica
- Incubazione media 6-15 giorni (da 1 giorno a settimane); spore possono restare quiescenti fino a condizioni favorevoli (traumi, infezioni, int. chirurgici)
- Sintomatologia improvvisa: contratture muscoli masticatori (trisma) e del viso (riso sardonico), addominali, poi generalizzata (50% letalità per spasmo mm. respiratori)

# Tetano in Italia

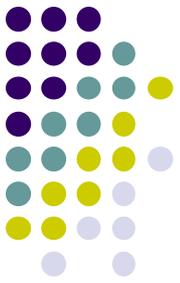


		0-14 anni		15-24 anni		25-64 anni		>64 anni		TOTALE	
		n.casi	tassi	n.casi	tassi	n.casi	tassi	n.casi	tassi	n.casi	tassi
1971-79	M	156	0,26	95	0,26	407	0,35	378	1,66	1036	0,44
	F	85	0,15	44	0,13	655	0,53	552	1,74	1336	0,54
	<b>totale</b>	<b>241</b>	<b>0,20</b>	<b>139</b>	<b>0,19</b>	<b>1062</b>	<b>0,44</b>	<b>930</b>	<b>1,71</b>	<b>2372</b>	<b>0,49</b>
1980-89	M	90	0,14	37	0,08	265	0,19	226	0,74	618	0,22
	F	80	0,13	24	0,06	410	0,29	599	1,36	1113	0,38
	<b>totale</b>	<b>170</b>	<b>0,14</b>	<b>61</b>	<b>0,07</b>	<b>675</b>	<b>0,24</b>	<b>825</b>	<b>1,10</b>	<b>1731</b>	<b>0,31</b>
1990-00	M	18	0,04	7	0,01	142	0,09	185	0,48	352	0,12
	F	13	0,03	6	0,01	145	0,09	593	1,04	757	0,24
	<b>totale</b>	<b>31</b>	<b>0,03</b>	<b>13</b>	<b>0,01</b>	<b>287</b>	<b>0,09</b>	<b>778</b>	<b>0,81</b>	<b>1109</b>	<b>0,18</b>
TOTALE	M	264	0,15	139	0,11	814	0,19	789	0,86	2006	0,25
	F	178	0,11	74	0,06	1210	0,28	1744	1,31	3206	0,37
	<b>totale</b>	<b>442</b>	<b>0,13</b>	<b>213</b>	<b>0,08</b>	<b>2024</b>	<b>0,24</b>	<b>2533</b>	<b>1,13</b>	<b>5212</b>	<b>0,31</b>



Numero di casi e tassi d'incidenza per 100.000 abitanti di tetano per classi d'età, sesso e decenni di notifica, Italia, 1971-2000

# Tetano in Italia

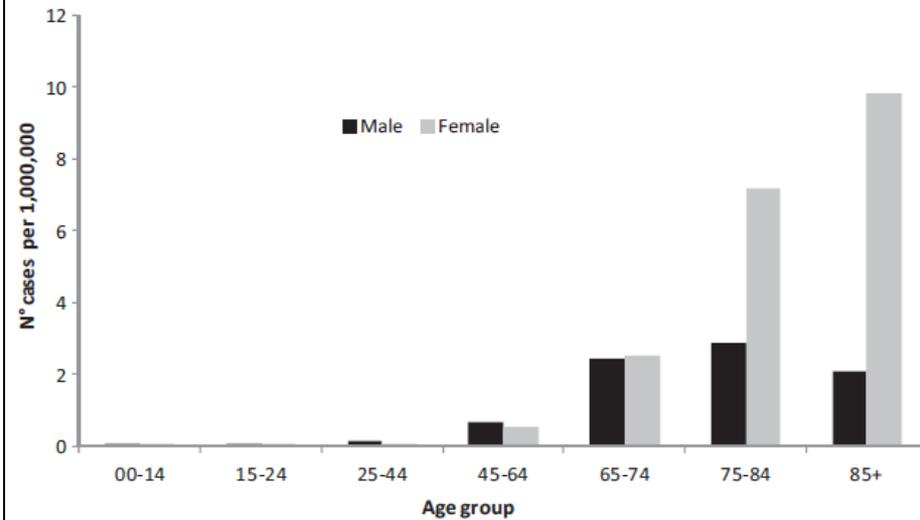


Number of tetanus deaths and standardized mortality rates per million population, by year and gender, Italy 2001–2010.

Year <sup>a</sup>	No. of tetanus deaths (mortality rate per million population)		
	Male	Female	Total
2001	6 (0.27)	15 (0.43)	21 (0.37)
2002	7 (0.29)	12 (0.34)	19 (0.33)
2003	3 (0.11)	19 (0.51)	22 (0.38)
2006	6 (0.23)	12 (0.31)	18 (0.30)
2007	8 (0.28)	19 (0.50)	27 (0.41)
2008	4 (0.13)	14 (0.30)	18 (0.25)
2009	7 (0.25)	20 (0.41)	27 (0.35)
2010	5 (0.18)	12 (0.26)	17 (0.24)
<b>Total</b>	<b>46</b>	<b>123</b>	<b>169</b>

Source: Italian Institute of Statistics (ISTAT) database of the causes of mortality.

<sup>a</sup> Data not available for 2004 and 2005.



Incidence of notified tetanus cases by age group and gender, Italy 2001–2010.



# Pertosse

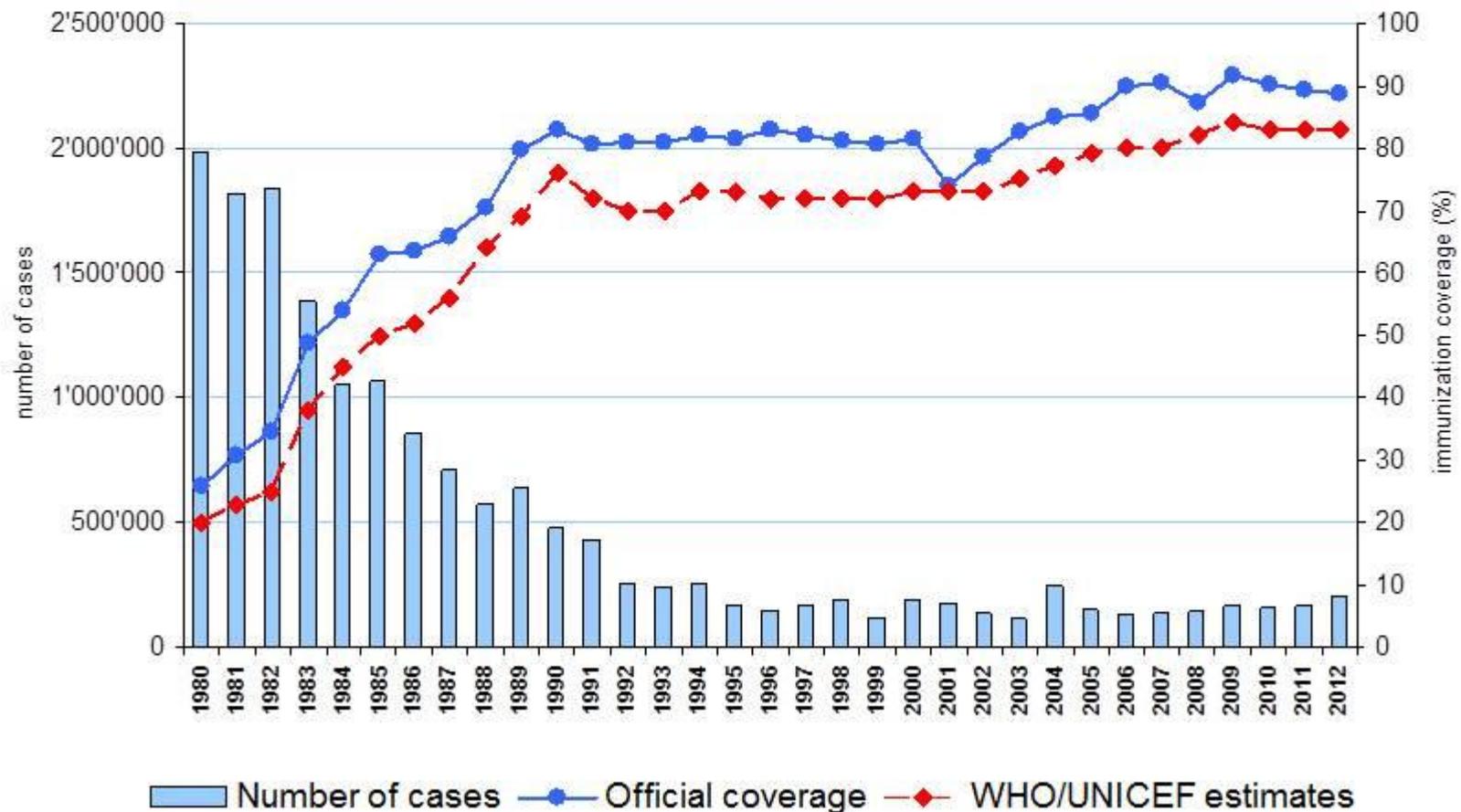
- Letalità complessivamente del 1‰ che può arrivare al 10% in età neonatale
- Serbatoio solo umano
- La sorgente è costituita dai casi, anche con forme lievi e dai soggetti con infezione asintomatica.
- Incubazione 7-10gg, fino a tre settimane
- L'infettività è maggiore nella prima fase che precede la tosse, si riduce dopo 3 settimane dall'esordio; la terapia antibiotica riduce la trasmissibilità.

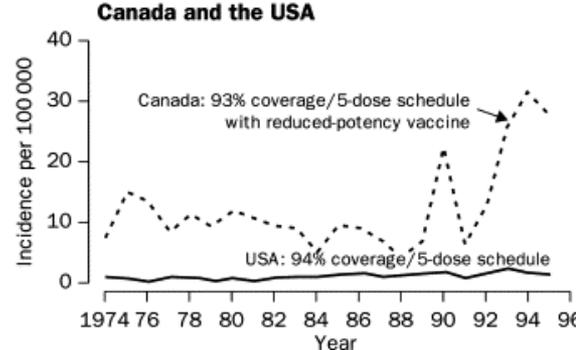
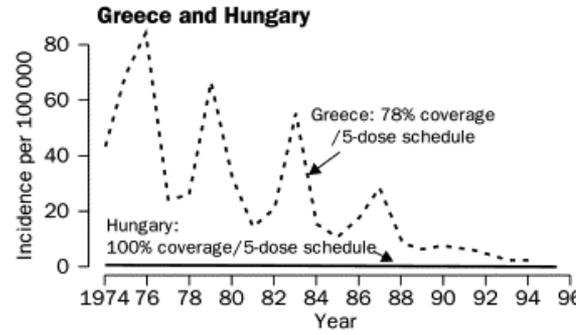
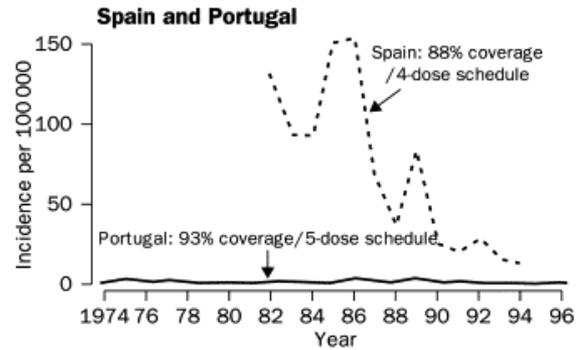
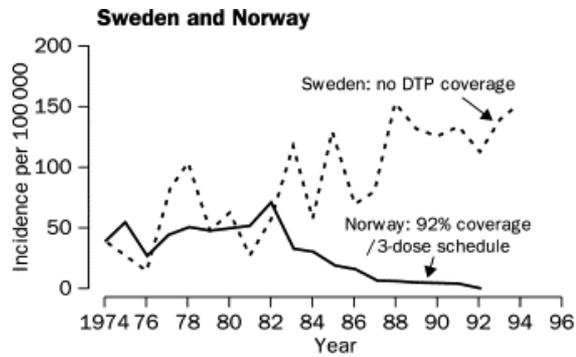


# Pertosse vaccini

- Il vaccino, (DTP) a cellule intere è disponibile fin dal 1940.
- Il vaccino «acellulare» è stato introdotto negli anni '90 per la reattogenicità del vaccino inattivato
  - Il vaccino acellulare contiene: la tossina pertussica (PT), l'emoagglutinina filamentosa (FHA) e la pertactina (PRN) (alcuni vaccini contengono anche gli antigeni Fimbrie 2 e 3)
  - Calendario: 3-5-11 mesi, 6° anno, 12° anno, dopo ogni 10 anni.

## Pertussis global annual reported cases and DTP3 coverage, 1980-2012

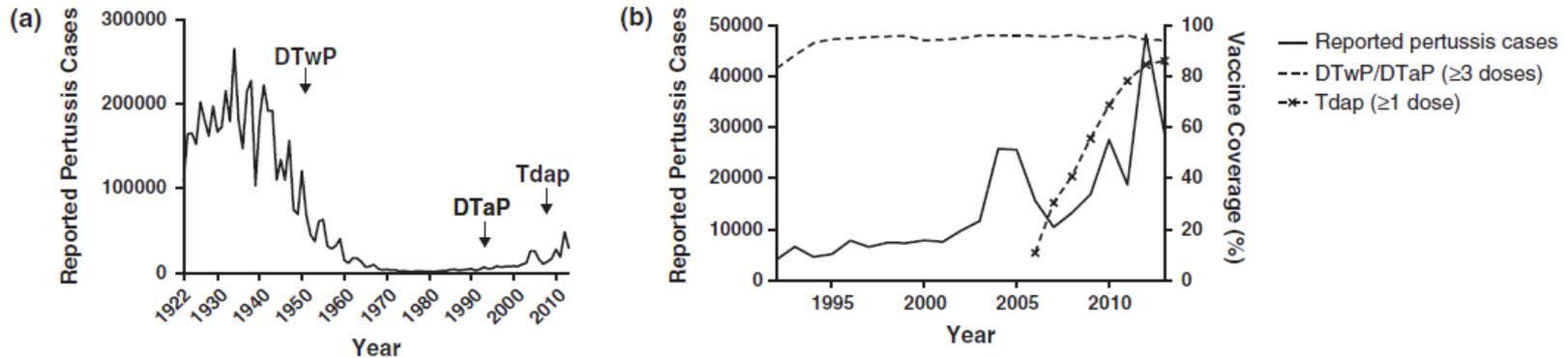




- Incidenza di pertosse in paesi confinanti con diversi livelli di copertura vaccinale per DTP

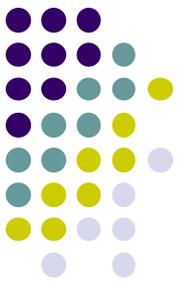


# Serve un nuovo vaccino?



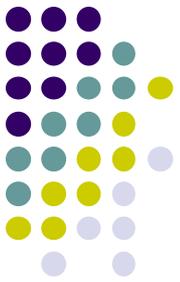
Current Opinion in Immunology

- L'immunità sembra decadere rapidamente
- Nell'epidemia del 2012 negli USA l'incidenza più elevata è stata osservata nei ragazzi di 10 anni
- Tdap? Efficacia del 34,5% dopo due anni.
- Dovuto all'emergenza dei ceppi di *B. pertussis* pertactina negativi?
- In Australia, nelle coorti a vaccinazione mista (a cellule intere e acellulare), il rischio di pertosse è 3 volte più elevato nei soggetti vaccinati con vaccino acellulare



- La risposta al vaccino acellulare è mista Th2/Th1 mentre quella da infezione naturale o da vaccino inattivato è di tipo Th17 importante nella difesa mucosale.
- I vaccini acellulari non prevengono la colonizzazione mentre l'immunità da infezione naturale e da vaccino inattivato sì.

# Hib

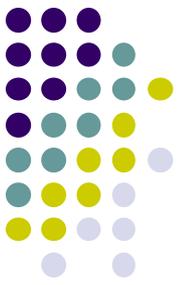


Haemophilus influenzae tipo B causa di:

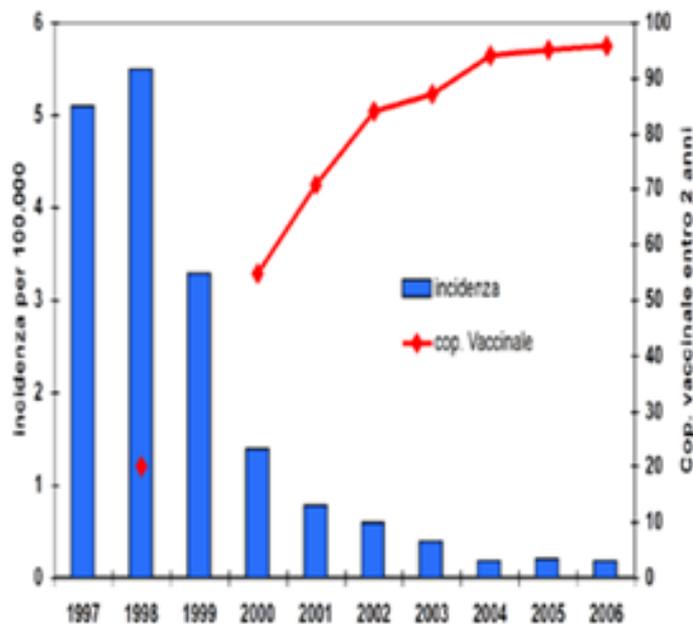
- Meningite
- Sepsi
- epiglottite

Vaccino costituito da polisaccaridi capsulari coniugati a carrier proteico o glicoproteico

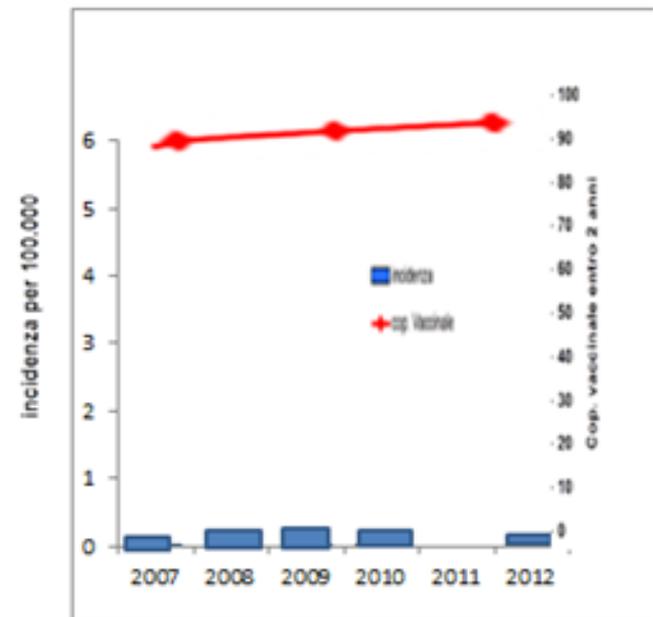
# Incidenza delle malattie invasive da Hib in bambini di età inferiore ai 5 anni in Italia

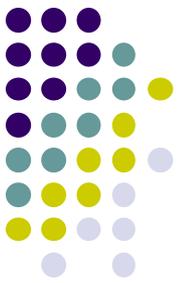


*Incidenza di malattia in epoca pre vaccinale nel 1998 introduzione della vaccinazione*



*Incidenza di malattia con copertura vaccinale maggiore del 95 %*

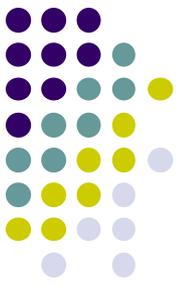




# MPR

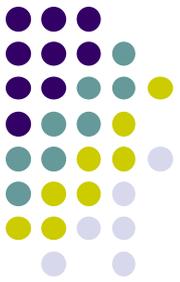
- Vaccini vivi attenuati contro morbillo, parotite e rosolia
- Bi-dose (12 – 15 mesi di età e tra 6-11 anni):
  - Recupero non vaccinati
  - Recupero eventuali insuccessi
  - Age-shift
- Vaccino antirosolia offerto a donne in età fertile sieronegative (evitare la gravidanza nei 3 mesi successivi)

# Vaccinazioni per soggetti a rischio MPR



- Vaccinazione attiva e gratuita per tutti gli adulti non immuni anche per una sola delle tre malattie
  - Puerpere e donne che effettuano IVG, sieronegative
  - Donne suscettibili ad elevato rischio professionale (scuole)
  - Tutti gli operatori sanitari suscettibili

# Virus anti Varicella



- Vaccino vivo attenuato
- Scheda vaccinale a 2 dosi anche combinato con MPR
- Offerto a bambini a 12-15 mesi e ad adolescenti con anamnesi negativa per varicella e soggetti a rischio

# Vaccinazioni per soggetti a rischio: varicella



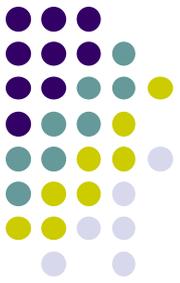
- Adolescenti suscettibili (11-18 anni)
- Conviventi di pazienti immunodepressi, immunosoppressi, ecc.
- Donne in età fertile con anamnesi negativa per varicella, la gravidanza deve essere procrastinata per tre mesi dopo la vaccinazione.
- Personale sanitario suscettibile soprattutto se a contatto con bambini, gravide o immunodepressi
- Lavoratori suscettibili ad elevato rischio professionale (asili nido, scuole materne, scuole primarie e secondarie)

# Vaccinazioni obbligatorie solo per certe categorie



- Antitubercolare (personale sanitario, studenti di medicina e allievi infermieri); il DPR465/2001 ha limitato le indicazioni ai sanitari esposti a ceppi MR o che operino in ambienti ad alto rischio.
- Antitetanica (sportivi CONI, lavoratori agricoli, minatori, operatori ecologici, metalmeccanici ecc.)
- Antimeningococcica (militari)
- Antitifida (militari)
- Anti-MPR (militari)

# Vaccinazioni raccomandate



- Vaccino antipneumococco per categorie a rischio
- Vaccino antimeningococco B/C ACYW135
- Vaccino anti-HPV per bambine prepubere
- Vaccino antinfluenzale per categorie a rischio
- Vaccino anti-Rotavirus
- Vaccinazioni da effettuare prima di recarsi in zone endemiche per determinate malattie per cui sono disponibili vaccini efficaci (HAV, JEV, TBE, YF)

# Meningococco



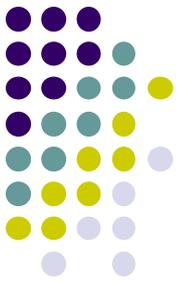
- I sierotipi B e C sono responsabili della maggior parte dei casi in Italia, Europa e Americhe; i casi da tipi Y e W135 sono in aumento.
- I sierotipi A e C prevalgono in tutta l'Asia e l'Africa, il sierotipo W135 si verifica tra i pellegrini di ritorno dalla Mecca e in Africa.
- Vaccini polisaccaridici coniugati:
  - monovalente contro il sierotipo C (MenC) indicato dopo l'anno di età
  - tetravalente contro i sierotipi A, C, Y, W135
- Vaccino ottenuto con reverse genetics (MenB)



# Pneumococco

- Costituiti da polisaccaridi capsulari dei sierotipi più frequenti (formulazione per lattanti: polisaccaridi coniugati con proteine)
- Lattanti: vaccino 7 o 13 valente in 3 dosi prima dell'anno o in monodose dopo i 2 anni di età
- Categorie a rischio di complicanze in caso di infezioni respiratorie: vaccino 23 valente
- Prima glicconiugato poi polisaccaridico

# Virus anti Varicella-Zoster

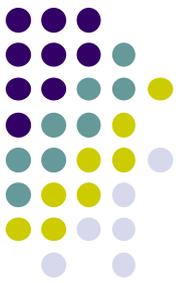


- Vaccino vivo attenuato
- Scheda vaccinale a 1 dose
- Offerto ad adulti di età pari o superiore ai 50 anni

# HPV



- Vaccino costituito da frazioni di microrganismo
- bivalente (genotipi 16 e 18) o tetravalente (genotipi 6, 11, 16 e 18) o nonavalente (genotipi 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58)
- scheda vaccinale a 3 dosi
- per il sesso femminile nel corso del 12° anno di età (dal 2017 anche per ragazzi)



# Altre vaccinazioni

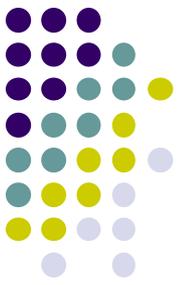
- Vaccini somministrati in aree iperendemiche:
  - Febbre gialla
  - TBE
- Vaccini per soggetti a rischio di esposizione lavorativa
- Vaccini per popolazioni a rischio:
  - influenza (vaccino inattivato, split, subunità)
  - pneumococco

# Vaccinazioni per gli operatori sanitari



- **Ridurre il rischio:**
  - di acquisire infezioni occupazionali
  - di trasmettere patogeni a pazienti o ad altri operatori

# Vaccinazioni per gli operatori sanitari (e studenti di area sanitaria)



- Epatite B, al momento dell'assunzione verifica dell'immunità, eventuale dose booster o rivaccinazione.
- Influenza
- Morbillo, Rosolia, Parotite (varicella).
- Pertosse (reparti ostetrici e nido)
- Tubercolosi (BCG) solo in operatori ad alto rischio di contrarre BK multiresistenti

# Valutazione dei programmi di vaccinazione



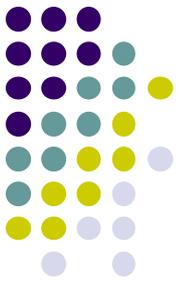
- I programmi di immunizzazione devono essere sistematicamente valutati in termini di adeguatezza, efficienza ed efficacia.
- L'indicatore più importante è costituito dai casi di malattia prevenuta; collegamento con attività di sorveglianza epidemiologica
- Indicatore intermedio è la copertura vaccinale (proporzione della popolazione target vaccinata completamente in un anno di calendario)

# Valutazione dei programmi di vaccinazione



- confrontare l'incidenza della malattia prevenibile con vaccino prima e dopo l'avvio delle vaccinazioni;
- quantificare per le malattie a trasmissione inter-umana la riduzione dell'incidenza delle malattie prevenibili da vaccino in popolazioni e/o classi di età non incluse nel programma vaccinale;
- verificare per vaccini ad elevata efficacia e per infezioni a trasmissione inter-umana, se la riduzione dell'incidenza sia maggiore di quanto atteso solo in base alla proporzione di soggetti vaccinati,
- quantificare la riduzione delle ospedalizzazioni, delle sequele e dei decessi dovuti alla malattia prevenibile da vaccino;
- osservare eventuali cambiamenti nella distribuzione per fascia di età delle malattie prevenibili da vaccino;
- valutare l'eventuale aumento delle infezioni e delle malattie causate da agenti etiologici di tipi/gruppi non contenuti nei vaccini.
- Identificare eventuali fallimenti vaccinali e fattori ad essi associati
- Confermare nel tempo l'efficacia vaccinale attesa in base ai dati di registrazione.

# Valutazione del processo



- Proporzione di persone nella popolazione target attivamente invitate alla vaccinazione ( $\geq 95\%$ )
- Proporzione di donne identificate in gravidanza come suscettibili alla rosolia, vaccinate nel post-partum o post-interruzione ( $\geq 95\%$ )
- Frequenza eventi avversi
- N. di attività di comunicazione rivolte alla popolazione generale
- Proporzione di soggetti che rifiutano la vaccinazione
- N. di feed-back periodici sull'andamento delle coperture vaccinali agli operatori sanitari
- Qualità dei dati raccolti routinariamente
- Qualità percepita dei servizi vaccinali da parte della popolazione

# Immunoprofilassi passiva o sieroprofilassi



Può essere:

- naturale (in gravidanza: passaggio di Ab materni di classe IgG dalla madre al feto)
- sieroprofilassi omologa con sieri umani:
  - IG normali o standard
  - IG iperimmuni
- sieroprofilassi eterologa con sieri animali (NON SELF)

# Sieroprofilassi omologa ed eterologa



1. Protezione immediata
2. Protezione temporanea
3. Somministrazione in postesposizione (eccezione terapia sostitutiva in pz con immunodeficienze)
4. Associata di regola alla vaccinazione

Esempio: soggetti non vaccinati contro il tetano che si procurano ferite contaminate con terriccio o materiale fecale; donna gravida e non immune che viene a contatto con un soggetto con rosolia.

# Le immunoglobuline umane



Preparati biologici ottenuti dal plasma umano (mediante frazionamento a freddo con etanolo). In conseguenza delle attuali modalità di preparazione si ritiene che le IG non possano trasmettere virus eventualmente presenti nel plasma, perché se ne ha l'inattivazione.

Si distinguono:

- IG normali o standard
- IG iperimmuni

# IG normali



Ottenute dal frazionamento di mescolanze di plasma proveniente da un elevato numero di donatori (almeno 1000). In tal modo si è sicuri della presenza di Ab contro i microrganismi che causano infezioni molto frequenti, verso cui, di conseguenza, la maggior parte delle persone è immunizzata naturalmente. Indicazioni:

- morbillo
- epatite virale A
- Rosolia

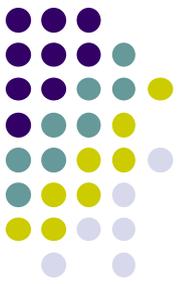
La loro somministrazione è controindicata a scopo terapeutico, il loro uso è giustificato solo in soggetti con **DOCUMENTATA** immunodeficienza (agammaglobulinemia e ipogammaglobulinemia) con finalità di terapia sostitutiva



# IG iperimmuni

Ottenute da plasma di donatori che possiedono un elevato tasso di Ab verso un determinato microrganismo, o per aver superato la relativa infezione naturale o per essere stati vaccinati di recente. Le più frequentemente usate sono quelle contro:

- virus varicella-zoster,
- epatite B,
- tetano
- rabbia.



# Reazioni indesiderate

- Reazioni locali, possibili quando si inoculano grossi volumi via im
- Reazioni sistemiche: febbre, artralgie, diarrea, da alcune ore a qualche giorno dopo l'inoculazione
- Reazioni anafilattiche dopo somministrazione ev

# Indicazioni sieroprofilassi omologa



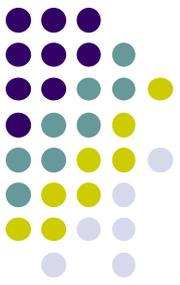
- Terapia sostitutiva in immunodeficienze
- Terapia sostitutiva in immunodepressione (es. trapiantati di midollo osseo: VZV e CMV)
- Terapia immunologica: in isoimmunizzazione Rh positivo in donna Rh negativo con feto Rh positivo
- Terapia antinfettiva: tetano
- Prevenzione post-esposizione:
  - tetano
  - rabbia
  - epatite B (in neonati da madre HBsAg positiva e in seguito ad esposizione unica e massiva)
- Modificare l'evoluzione della storia naturale dell'infezione/complicanze in postesposizione (morbillo, rosolia, HAV, parotite)

# Modalità di somministrazione e durata della protezione



- Somministrazione per via im (eccetto pz con immunodeficienze in cui via ev)
- Massima concentrazione nel sangue: 2-4 gg dopo la somministrazione
- Eliminazione lenta ed uniforme (t di dimezzamento: 25 gg)
- Dosi comunemente utilizzate: protezione per 4-6 settimane
- Somministrazione utile solo se praticata immediatamente dopo il contagio

# Sieri immuni eterologhi

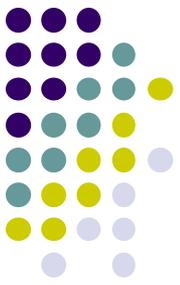


Preparati immunizzando animali di grossa taglia (generalmente cavallo). Inoculati via im, max concentrazione dopo 2-3 gg. Eliminazione più rapida delle IG umane perché all'eliminazione metabolica si affianca quella immunitaria, per cui la protezione non dura più di 2 settimane.

In relazione anche alle reazioni che provocano, il loro uso è sempre più raro ed è limitato a:

- Siero antibotulino (trivalente, tipi A, B, E)
- Sieri antiofidici (sieri anti-veleno di serpente)

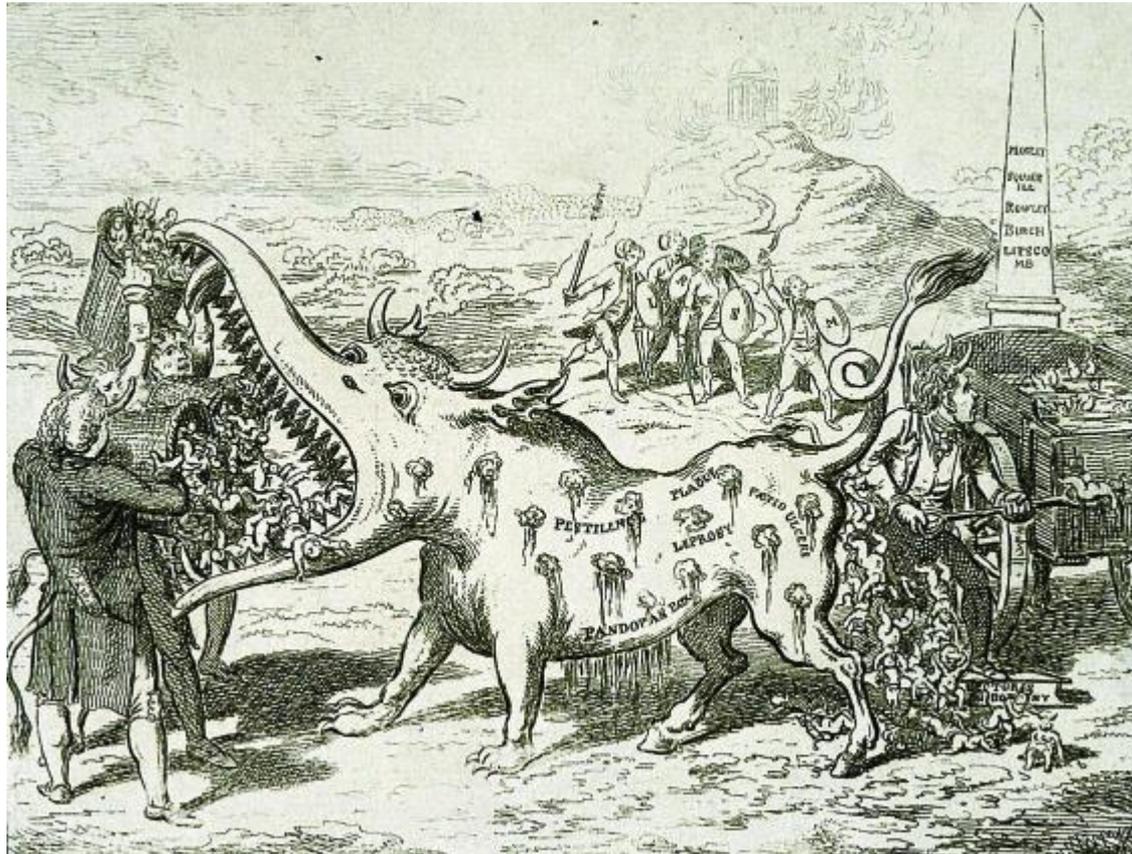
# Malattia da siero e shock anafilattico



Manifestazioni da ipersensibilità conseguenti alla produzione di Ab contro le proteine del siero eterologo, che fungono da Ag nell'organismo ricevente:

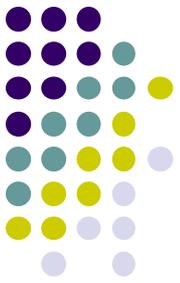
- Malattia da siero: alla **prima** somministrazione di siero eterologo, compare dopo 7-12 gg, caratterizzata da orticaria, edemi, artralgie, linfoadenopatie e febbre
- Shock anafilattico: solo in soggetti che hanno già ricevuto precedenti inoculazioni di siero eterologo. Si manifesta entro pochi minuti o 2 ore al massimo.

# Movimenti antivaccinali

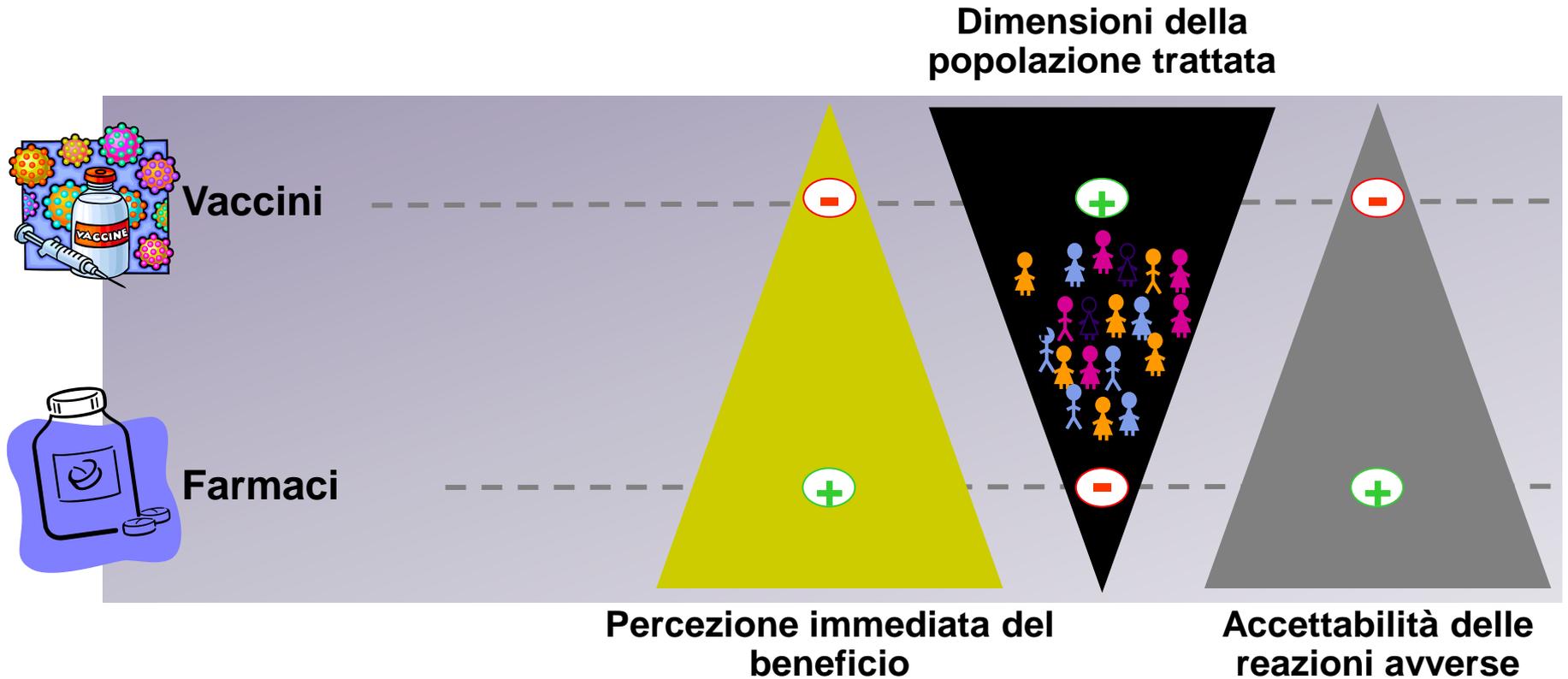
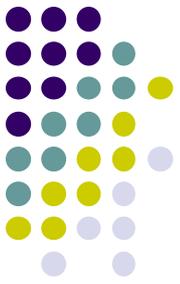


# Chi sono?

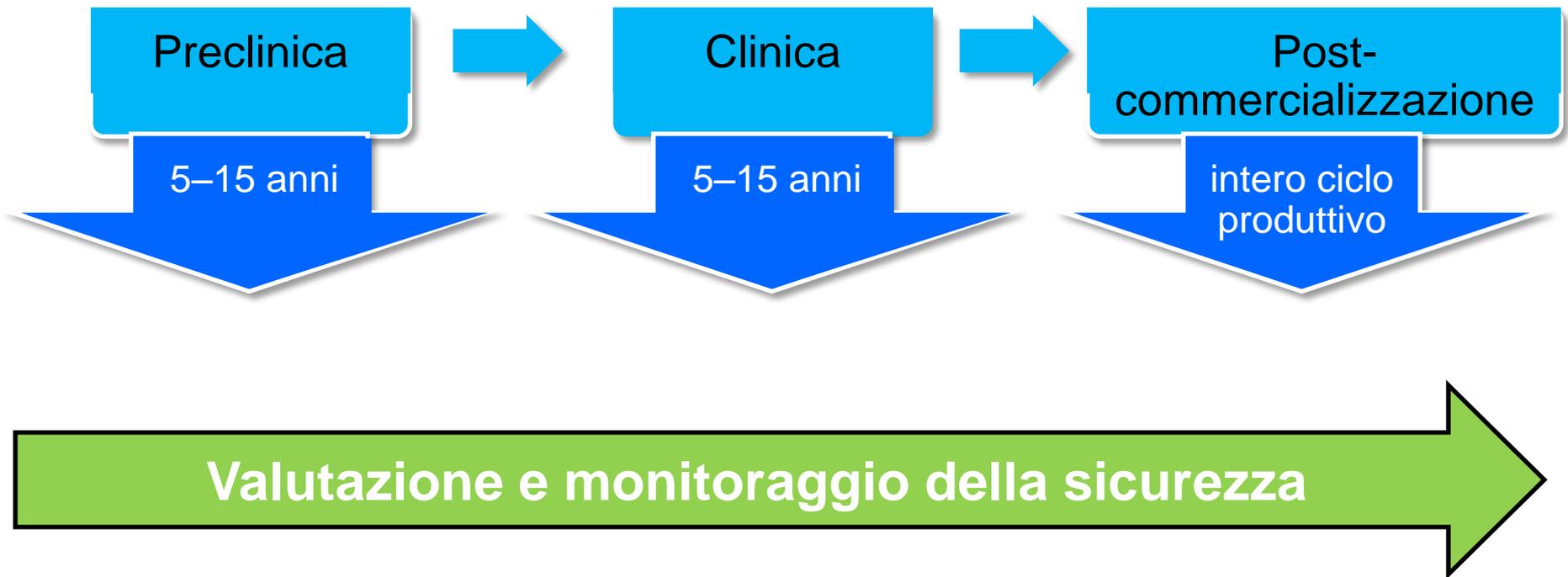
- Vegetariani e naturisti
- Comunità antroposofiche
- Gruppi religiosi
- Teorici della cospirazione
- Seguaci di teorie pseudo-scientifiche



# Percezione della sicurezza vs. rischio di farmaci e vaccini



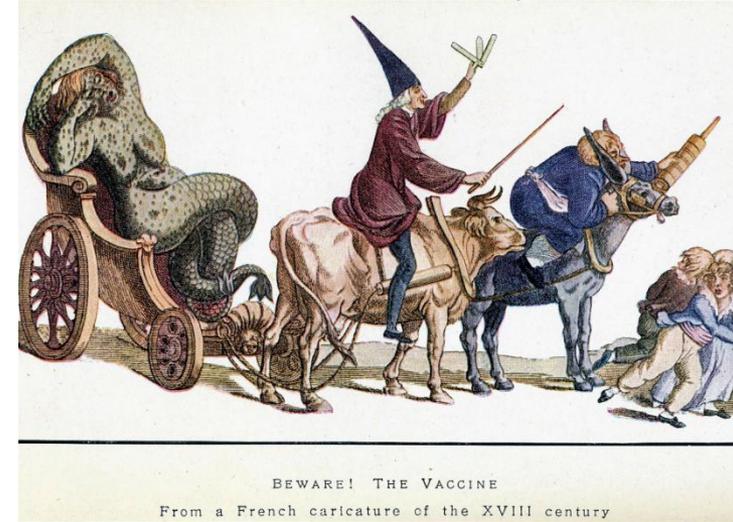
# La sicurezza dei vaccini viene valutata in tutte le fasi precedenti la commercializzazione e anche successivamente



# Percezione del rischio e vaccinazione: quali sono i temi?



- *Non è un fenomeno moderno ma nasce con la vaccinazione stessa*
- *I vaccini sono vittima del loro stesso successo*
- *La forza dell'associazione temporale ('post hoc, ergo propter hoc')*
- *Libertà di scelta individuale vs. interesse della sanità pubblica*
- *Alcuni genitori preferiscono il 'Omission bias' alla decisione attiva di vaccinare*
- *I pregiudizi non scompariranno. Vanno trattati come un fenomeno cronico con periodiche acutizzazioni.*



# I movimenti anti-vaccinali non sono un fenomeno nuovo

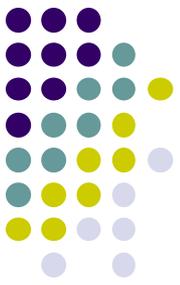


- L'opposizione ai vaccini accompagna la storia della vaccinazione e inizia a metà del 1800 con una forte reazione alla vaccinazione obbligatoria anti vaiolosa in Inghilterra.



Courtesy of James Gillray, Library of Congress, Prints and Photographs division

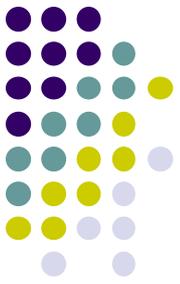
# Vittime del loro stesso successo



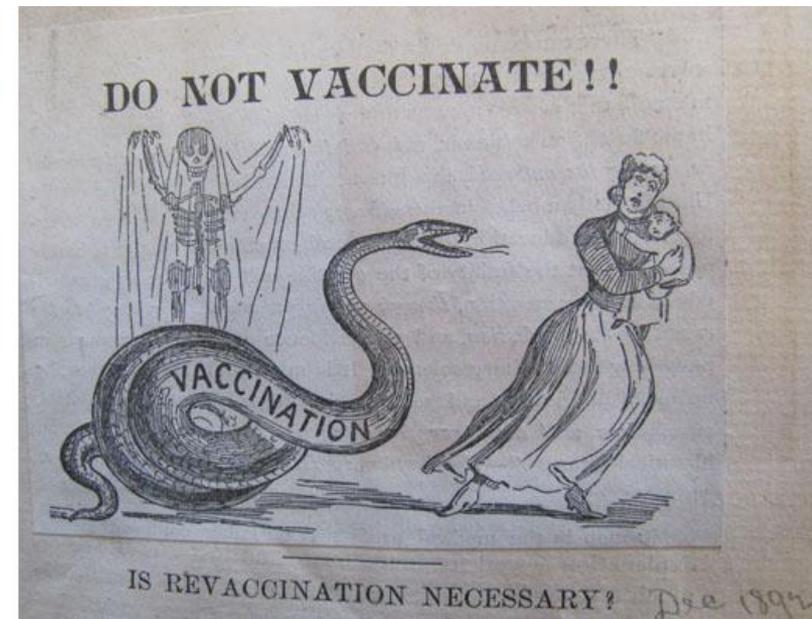
- Nel momento di massima efficacia della vaccinazione genitori, media, e anche personale sanitario, non hanno più esperienza personale/clinica di malattie prevenibili da vaccino.
- E' più probabile l'esperienza di eventi avversi da vaccinazione che quella di eventi gravi di malattia



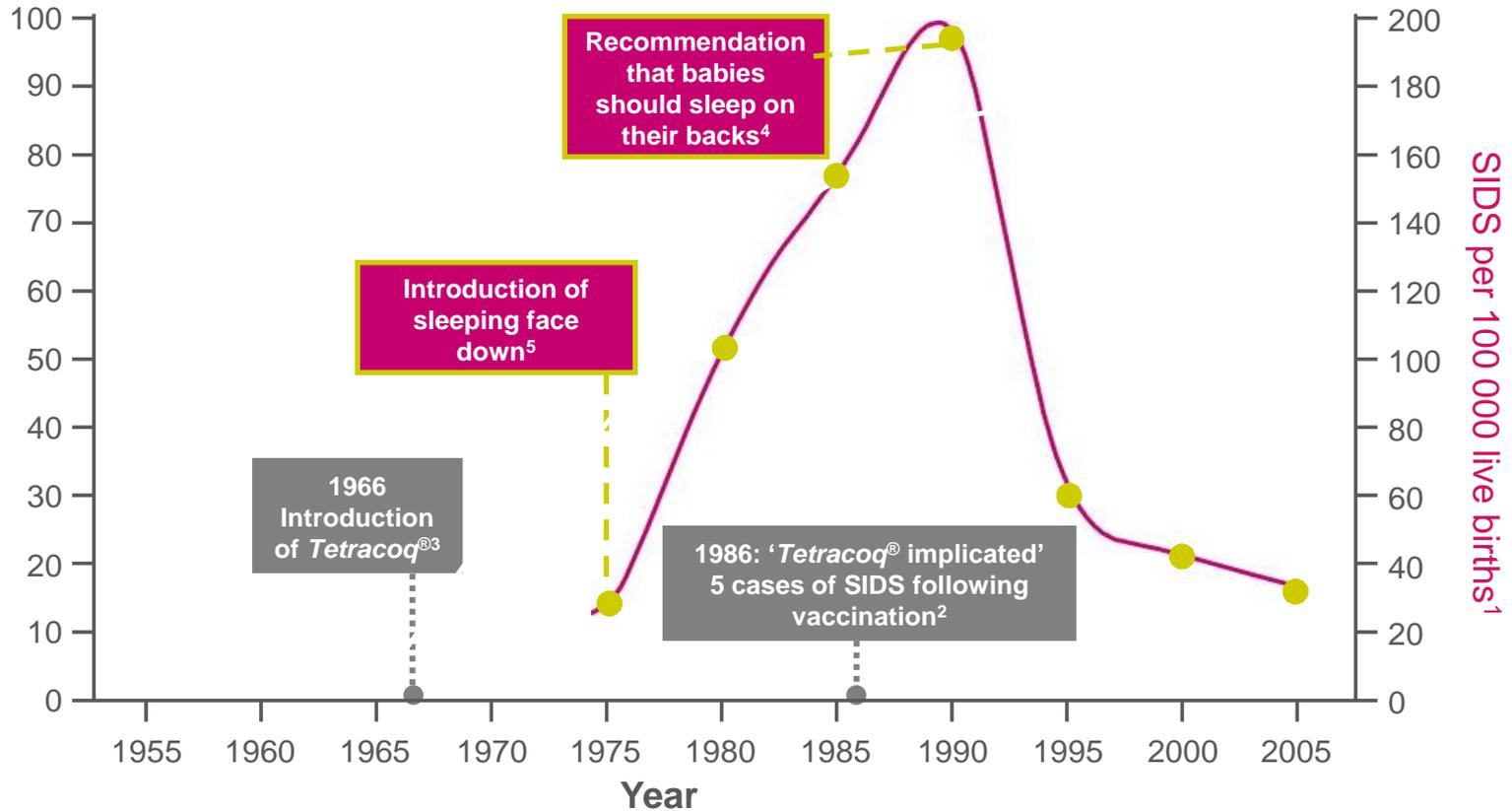
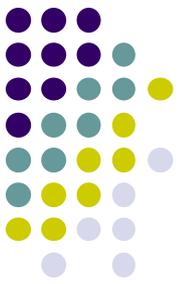
# Associazione temporale di eventi avversi dopo vaccinazione



- Un associazione temporale non è sufficiente a stabilire una relazione di causalità
- Deve essere sempre presa in considerazione l'incidenza di fondo, 'background', dell'evento studiato
- La valutazione delle ipotetiche relazioni causali deve essere valutata attentamente anche a fronte del rischio reale delle malattie prevenibili da vaccino



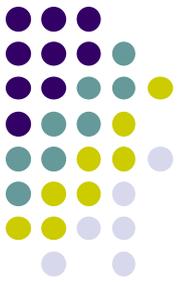
# Vaccinazione anti-Pertosse: possibile falsa associazione con la Sindrome di Morte improvvisa del Lattante (SIDS) in Francia



**Associations with other conditions are inevitable, but not necessarily causally linked with vaccination**

\*SPMSD estimation – graphical representation; SIDS, sudden infant death syndrome. 1. Aouba *et al. BEH* Jan 2008;3–4:19; 2. Jonville-Béra *et al. Br J Pharmacol* 2001;51:271-6; 3. Grimpel *et al. Clin Diagn Lab Immunol* 1996;3:93-97; American Academy of pediatrics Task Force *Pediatrics* 1992;89:1120-6; 5. Högberg & Bergström. *Am J Public Health* 2000;90:527-31;

# Post hoc, propter hoc?



**Coincidental observation of new diabetes cases if 1 million young girls/women were injected with a placebo**

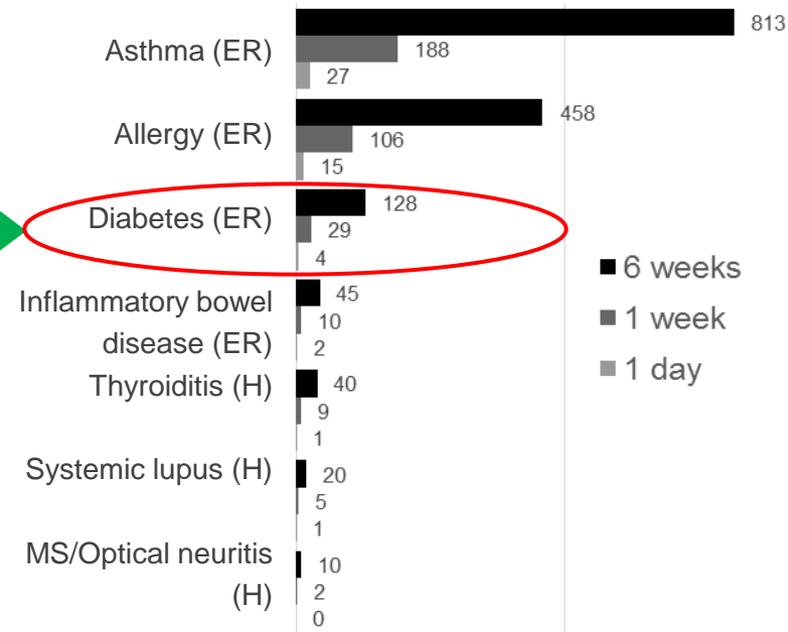
**4 Cases**      **29 Cases**      **128 Cases**



**Vaccination**

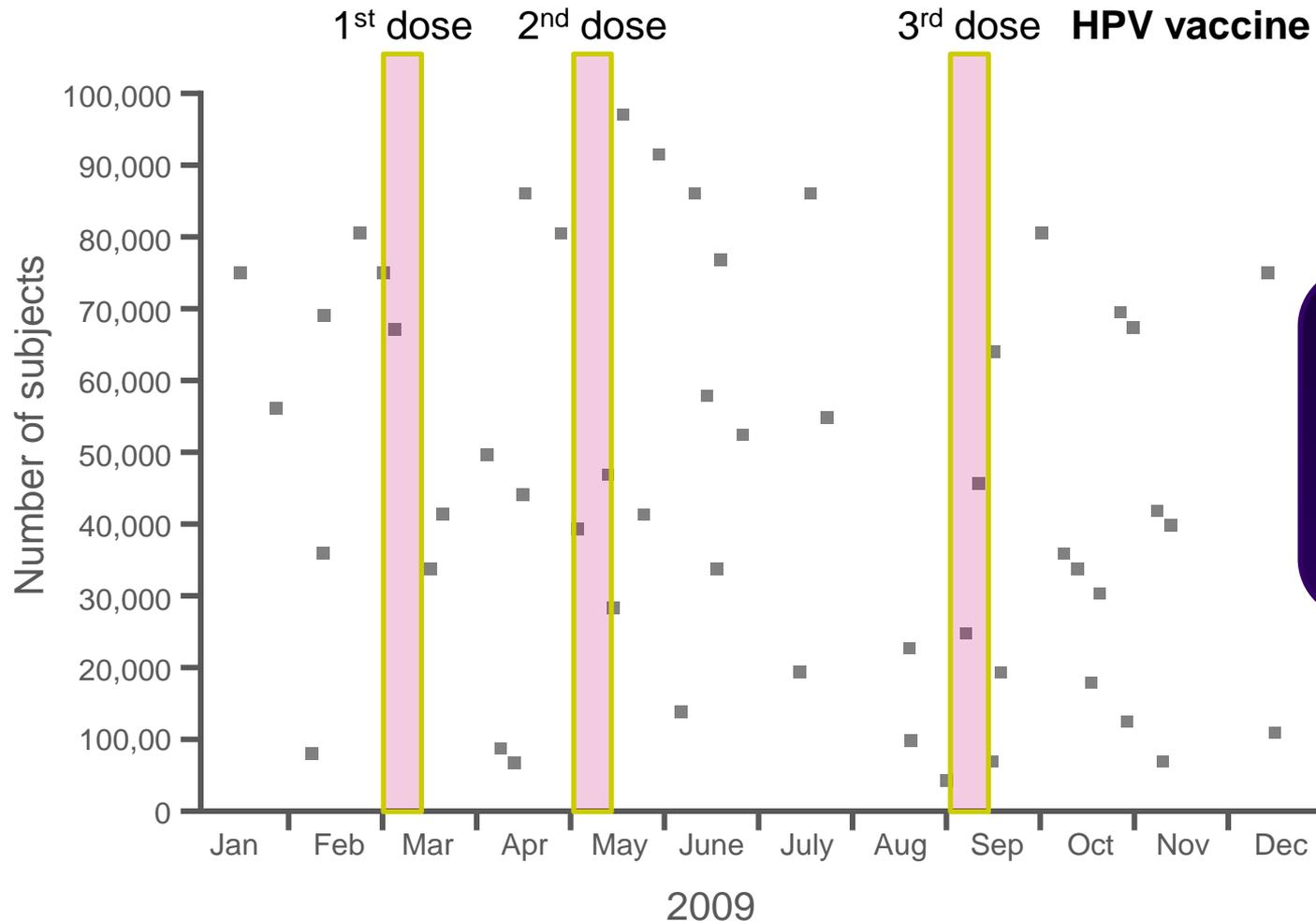
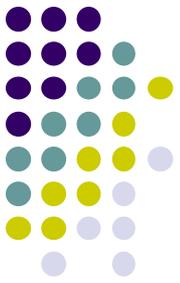
Quando un gran numero di soggetti viene vaccinato, malattie che si verificano normalmente in quella fascia di età possono coincidere temporalmente con la vaccinazione.

**Diagnosed cases after the injection of a placebo per 1 million adolescents and young women / period of observation**



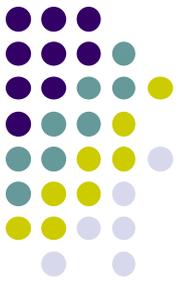
Estimated risk of selected diseases in young girls/women (9–18 years) assuming vaccination with a saline placebo according to the indicated US scheme for HPV 6/11/16/18 vaccine based on US rates for ER visits and hospitalisations without vaccination

# HPV vaccination and events that may be mistaken for adverse events



50-60 adolescents  
(9-18 years)  
per each 100.000  
are admitted with  
diabetes each year

# Alcuni genitori preferiscono il 'Omission bias' alla decisione attiva di vaccinare

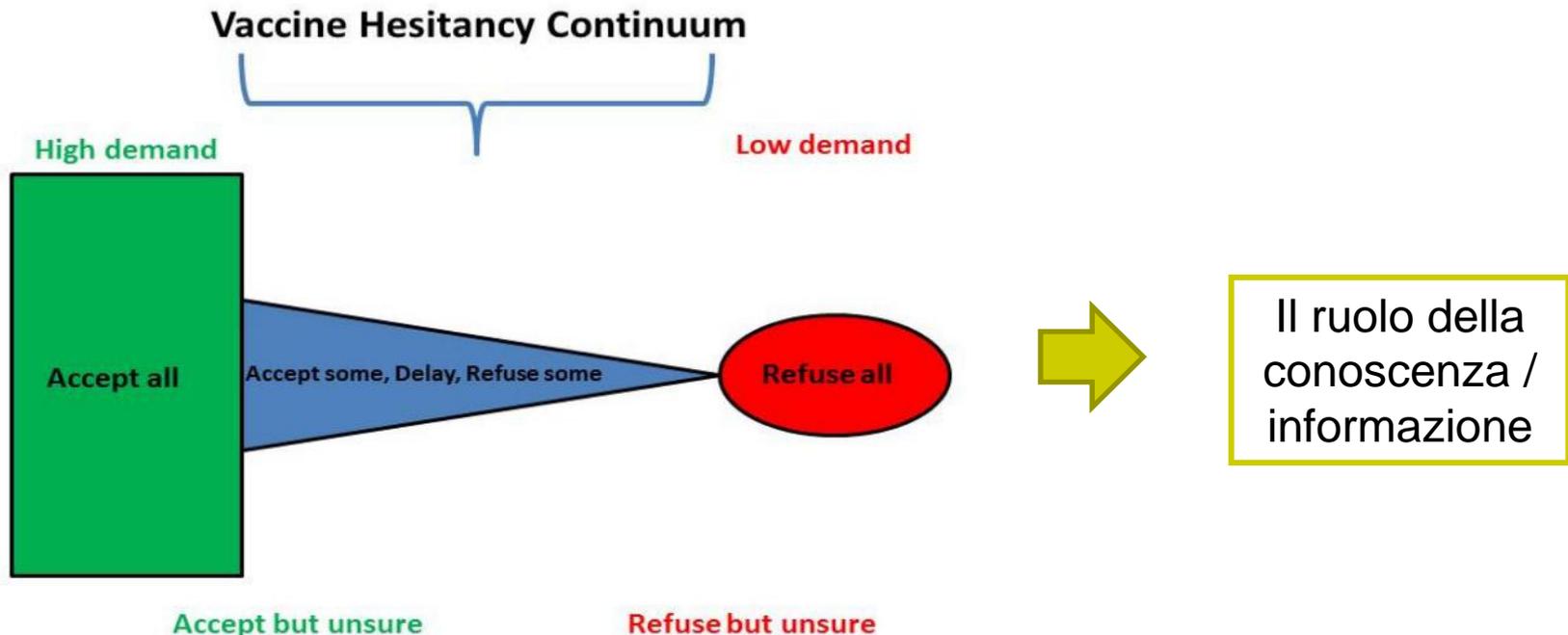


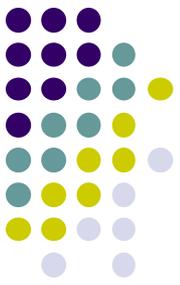
- In situazioni di scelta rischiosa, quando il decisore si confronta con l'alternativa tra azione concreta e omissione, si osserva frequentemente la tendenza a scegliere l'omissione anche quando questa espone a rischi maggiori.
- Rischio di encefalite
  - Morbillo: 0,5 / 1.000
  - Vaccino MPR: 1 / 1,000,000



# Libertà di scelta individuale vs. interesse della sanità pubblica

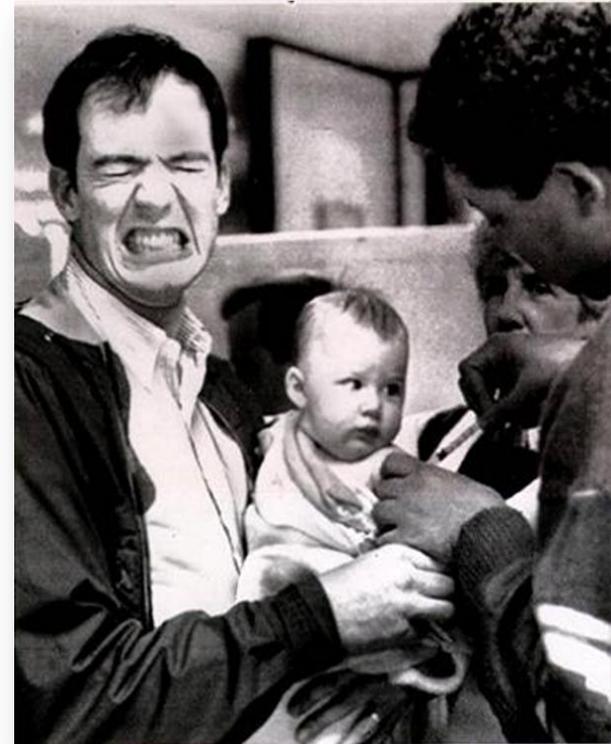
- Le società moderne sono caratterizzate dalla preminenza dei valori basati sull'individualismo e dalla perdita di quelli solidaristici e sociali





# Le conoscenze sui vaccini

- Nonostante l'esperienza quotidiana con antigeni microbici, i vaccini appaiono ad alcune persone come non-naturali e pericolosi.
- La percezione del rischio è amplificata nella società moderna.
- Le conoscenze del pubblico (e dei media) delle problematiche legate all'immunizzazione sono superficiali.
- Barriere culturali / religiose



*Courtesy of NCIRS*

Mike Keefe THE DENVER POST 03/04/07

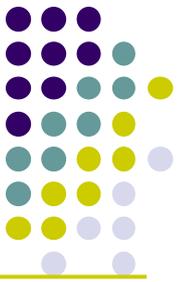
HPV  
VACCINE  
WILL LEAD  
YOUNG  
GIRLS TO  
PROMISCUITY!

RIGHT. AND  
BIRD FLU  
VACCINE WILL  
LEAD THEM  
TO LAY EGGS.



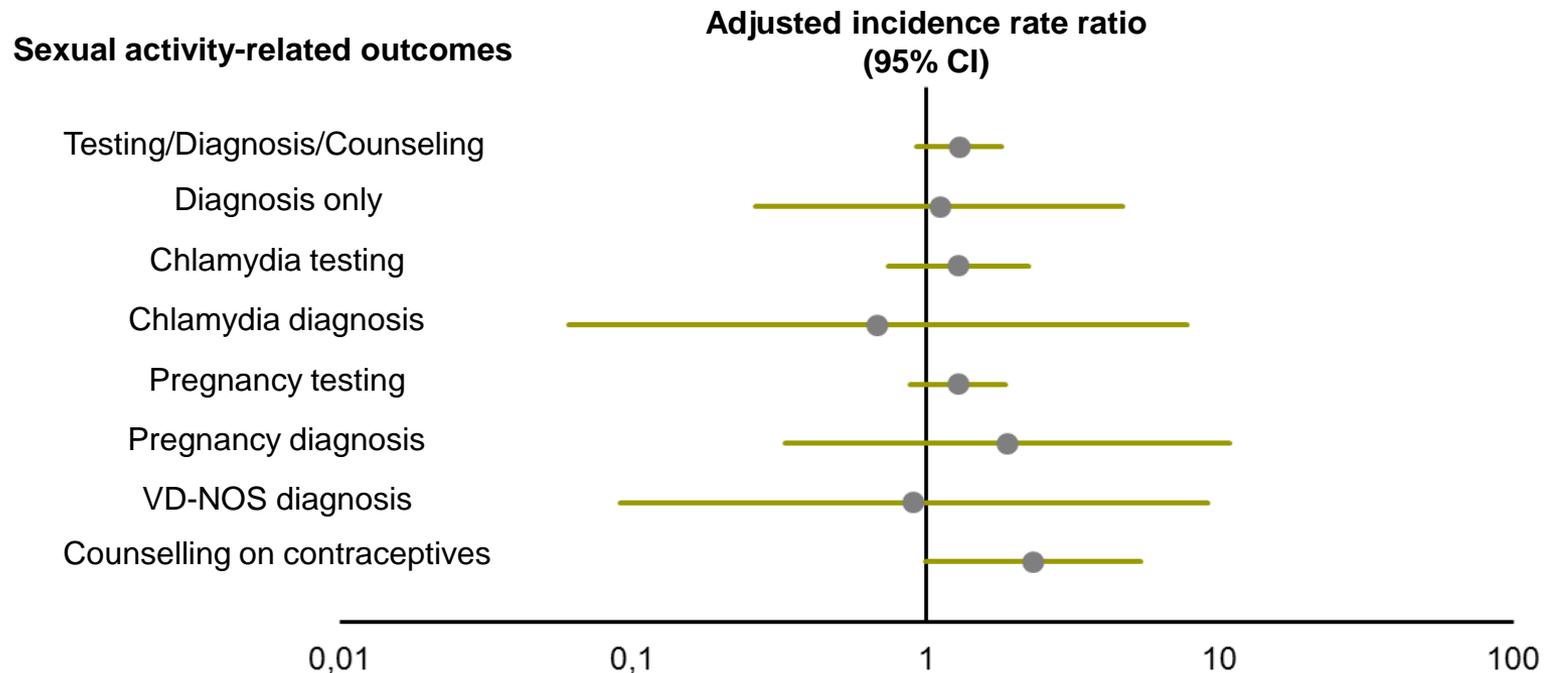
Martinón-Torres, Prague 2012

# La vaccinazione anti-HPV favorisce la promiscuità?



- **HPV vaccination in the recommended ages was not associated with increased rates of sexual activity-related outcomes**

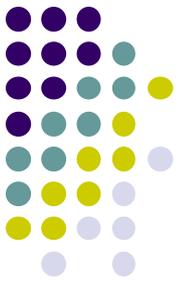
Incidence rate ratios comparing HPV vaccine-exposed\* to –unexposed girls



\* Girls vaccinated ( $\geq 1$  dose of HPV vaccine) at age 11-12 years; 3-year follow-up for outcomes)

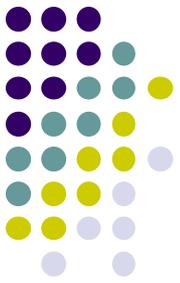
Testing/Diagnosis/Counseling = Testing/Diagnosis/Counseling for any medical outcomes relating to sexual activity VD-NOS = venereal disease, not otherwise specified

# MPR e autismo



- Nel 1998 Wakefield pubblica un lavoro su Lancet suggerendo un'associazione tra autismo e malattie infiammatorie gastrointestinali con il vaccino MPR e chiede al governo di sospendere la distribuzione del vaccino fino ad ulteriori ricerche.
- Nel 2004, il Sunday Times riporta che la gran parte dei genitori dei bambini studiati erano stati arruolati da un avvocato che aveva intentato una causa contro le ditte produttrici del vaccino. Wakefield stesso era stato pagato dallo stesso avvocato per condurre lo studio.
- I dati stessi erano stati falsificati per dimostrare che i sintomi erano comparsi dopo la vaccinazione mentre in realtà in molti casi erano pre-esistenti.

# Importanza di un informazione corretta e di risposte rapide



## UK news

### Schoolgirl dies after cervical cancer vaccination

- HPV vaccine batch quarantined as 'precautionary measure'
- Vaccination part of national immunisation programme

The Guardian, Tuesday 29 September 2009

## UK news

### Girl who died after cervical cancer injection had tumour in her chest

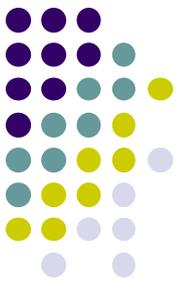
Death of girl due to underlying medical condition, inquest hears

The Guardian, Thursday 1 October 2009

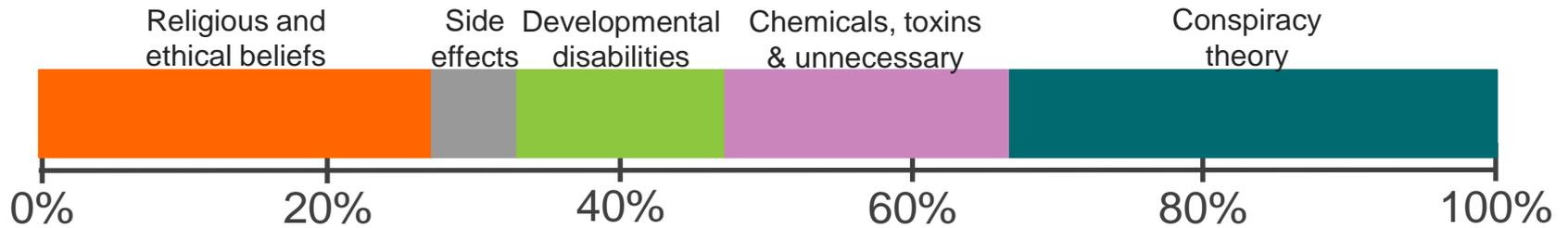
“In other words, efficient and timely communication is crucial in order to stop possible rumours about adverse events due to vaccination. This is a very important message I would like to convey to countries that are planning to introduce HPV vaccination.”

ECDC Director's Presentation. Overview of HPV vaccination from an EU and ECDC perspective. HPV Summit at Excellence in Paediatrics, December 5, 2013

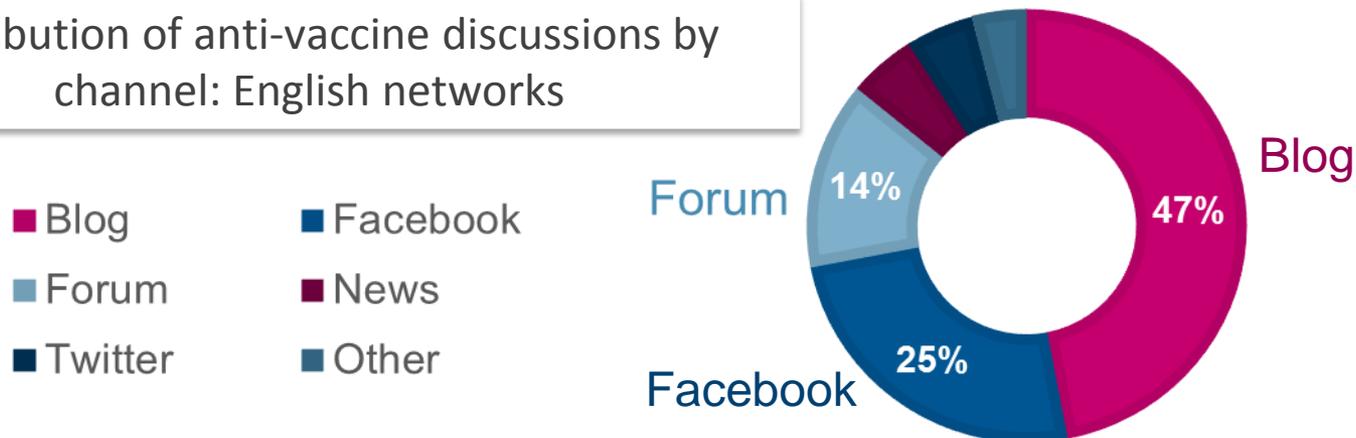
# Influenza dei social media in Europa Orientale sul tema dei vaccini



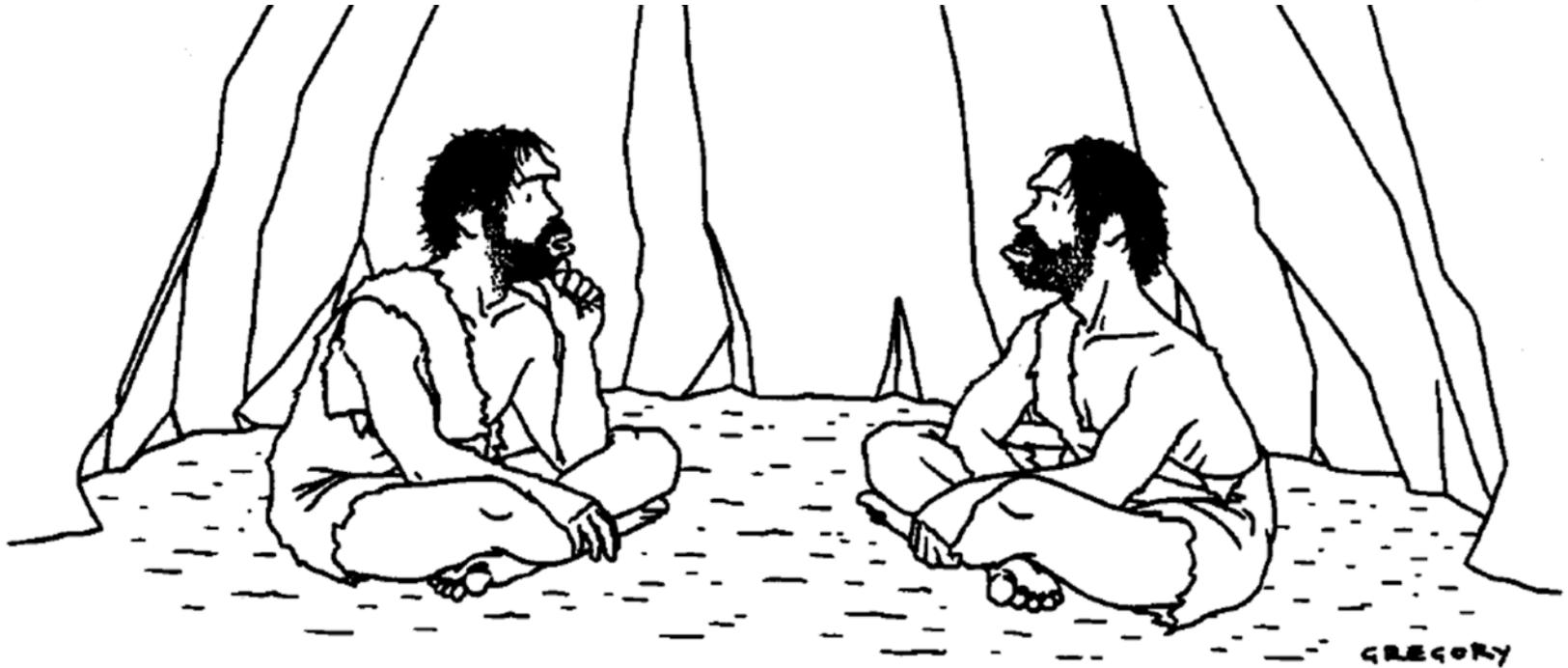
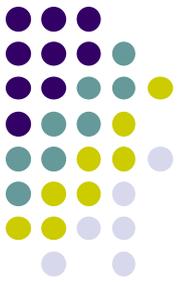
Allocation of arguments in English-speaking anti-vaccination discussions



Distribution of anti-vaccine discussions by channel: English networks



# Solo stili di vita?



*“Something’s just not right—our air is clean, our water is pure, we all get plenty of exercise, everything we eat is organic and free-range, and yet nobody lives past thirty.”*