

**Luca Sbrogiò**

*Direttore Dipartimento di Prevenzione*

*Azienda ULSS 3, Serenissima*

*Regione del Veneto*

**Vaccinazione antinfluenzale,  
antipneumococcica e anti herpes zoster:  
le ragioni della prevenzione vaccinale  
nell'adulto fragile nell'ambito del PAI**

Venezia, 12 ottobre 2018

1918 Pandemia "Spagnola" H1N1

Media Drum World



# INFLUENZA

1. Stagionalità
2. Burden of disease
3. Variabilità del numero di infetti
  - cambiamento del virus
  - vaccino “azzeccato”
  - copertura vaccinale
4. Governance
5. Media e personale sanitario

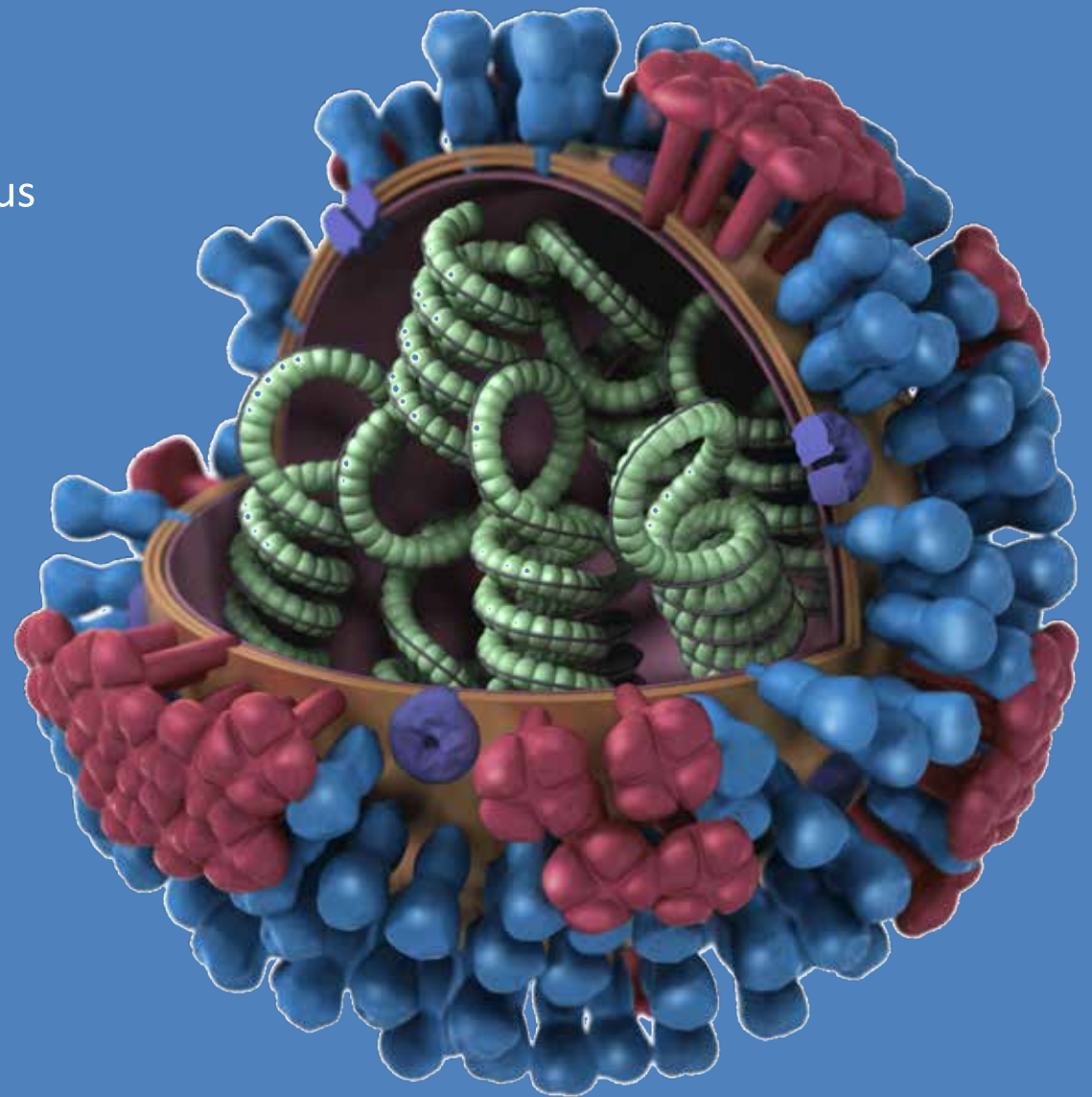
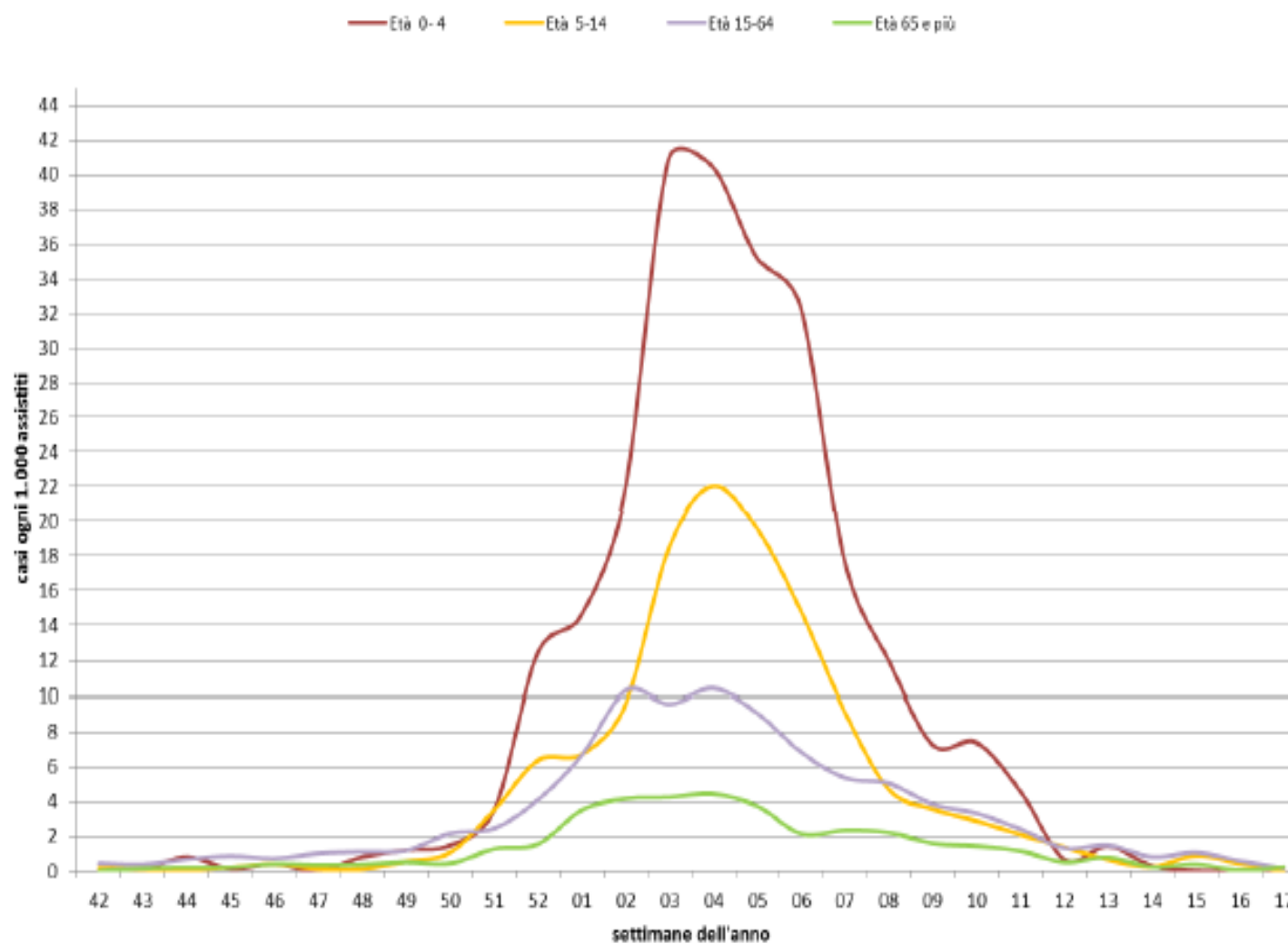




Figura 3: Tassi di incidenza (per 1.000 assistiti) delle sindromi influenzali per classi d'età. Regione Veneto, stagione influenzale 2017-2018.



## Stagione influenzale 2017-2018: casi gravi e decessi settimana 13-2018

Alla settimana 13 sono stati segnalati, dall'inizio della sorveglianza:

**764 casi gravi** di influenza confermata ricoverati in terapia intensiva, di cui  
**173 decessi**

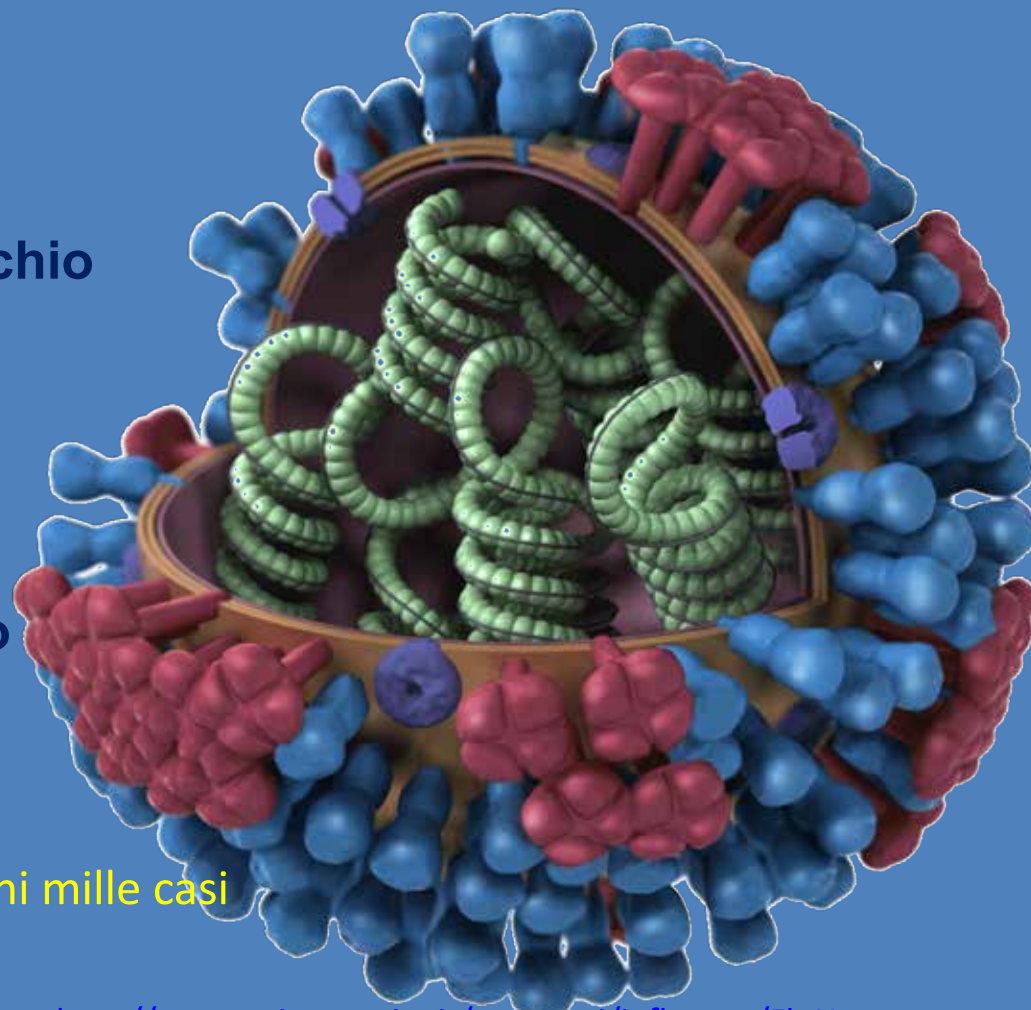
Dei casi gravi :

- **15 in donne gravide**
- **16% in soggetti senza condizioni di rischio**
- Nel **37%** è stato isolato il virus **B**

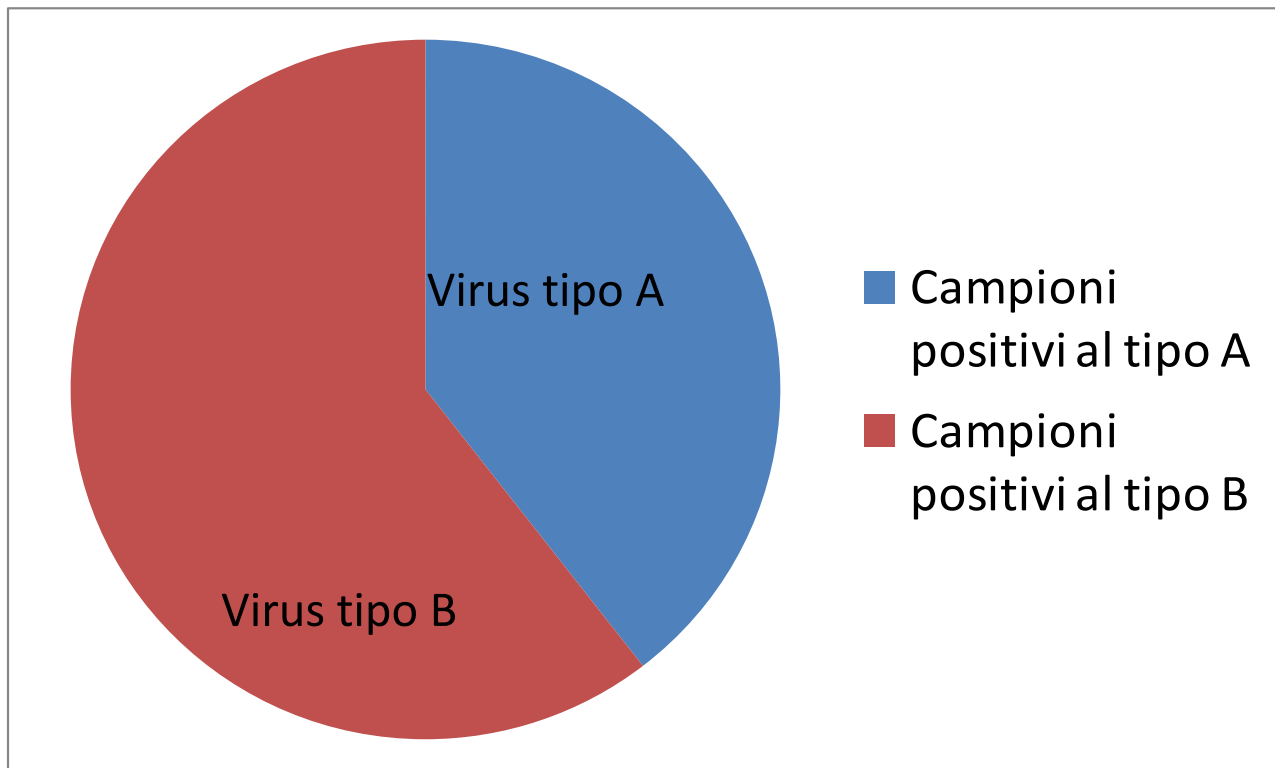
Dei decessi:

- **2 donne gravide**
- **14 soggetti al di sotto dei 25 anni**
- **13 soggetti senza condizioni di rischio**
- Nel **44%** dei casi è stato isolato il virus **B**

La mortalità media dell'influenza è di 0.5 – 1 ogni mille casi



# Analisi Dati Regionali raccolti tramite tipizzazione Virologica



- domina il **ceppo B** → 60% dei casi
- la quasi totalità appartiene al **lineaggio Yamagata**, contenuto nel vaccino quadrivalente ma non incluso nel vaccino trivalente (classico o adiuvato)

- nel 90% dei campioni positivi a virus di **tipo A** il sottotipo riscontrato è quello H1N1, mentre solo il 6% è risultato positivo al virus di sottotipo H3N2

# VARIABILITA' DEI VIRUS INFLUENZALI

I virus influenzali presentano alti tassi di mutazione e sottostanno ad un frequente riassortimento genetico

- Frequente per l'influenza A, meno per il tipo B
- Coinvolge principalmente gli antigeni esterni: HA e NA
- Esistono due tipi di mutazione a seconda dell'entità della variazione segmentaria dell'RNA:
  - - DRIFT Antigenico (per A,B) Mutazione minore: EPIDEMIA
  - - SHIFT Antigenico (solo A) Mutazione maggiore: PANDEMIA

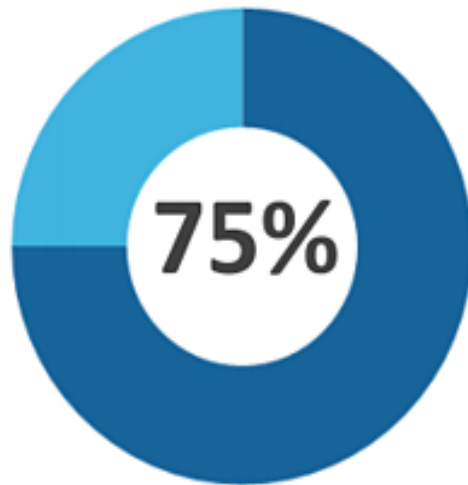
Le modificazioni antigeniche comportano la necessità di adattare ogni anno la composizione del vaccino antinfluenzale per assicurare che rimanga efficace.



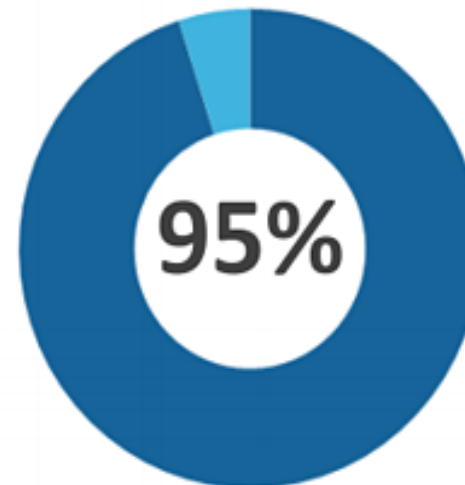
# Vaccinazione antinfluenzale: obiettivi di copertura previsti dal Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale

## OBIETTIVI DI COPERTURA PER TUTTI I GRUPPI TARGET

**Obiettivo minimo**



**Obiettivo ottimale**



## COPERTURA Regione Veneto stagione 2017/2018

### Copertura vaccinale antinfluenzale per gli anziani

Come previsto dal Piano Sanitario Nazionale e ribadito dal Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019, il principale obiettivo operativo per i Servizi Vaccinali è il raggiungimento di una copertura vaccinale della popolazione dei 65enni pari ad almeno il 75%.

Per poter effettuare confronti omogenei tra i territori è stato scelto come denominatore la popolazione residente al 1 gennaio 2017<sup>8</sup>.

Tabella 6: Coperture vaccinali della popolazione anziana per antinfluenzale. Regione Veneto, 2008-2017.



Stagione	2008-09	2009-10	2010-11	2011-12	2012-13	2013-14	2014-15	2015-16	2016-17	2017-18
Copertura	70,0	71,1	68,9	67,1	59,9	58,5	54,4	54,0	56,6	55,1

Complessivamente la copertura vaccinale nell'anziano per quest'ultima stagione risulta inferiore a quella della precedente, seppur superiore alle penultime due.

# Governance della vaccinazione in Italia: Circolare Ministeriale Prevenzione e controllo dell'influenza :

*Ministero della Salute*

DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA  
Ufficio 5 Prevenzione delle Malattie Trasmissibili e Profilassi Internazionale

**Prevenzione e controllo dell'influenza:  
raccomandazioni per la stagione 2018-2019**

Emessa ogni **anno**

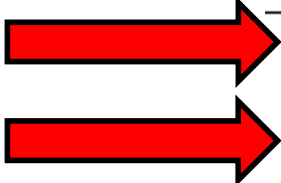
- Fissa i target di copertura
  - **75% minimo**
  - **95% ottimale**
- Dà le tempistiche
  - **Da metà Ottobre a Dicembre**
- Specifica la tipologia di vaccini disponibili e utilizzabili per la campagna
- Individua le categorie a rischio a cui la vaccinazione è offerta **GRATUITAMENTE**
  - **Tabella 1 → elenco**

# Governance della vaccinazione in Italia:

## Circolare Ministeriale Prevenzione e controllo dell'influenza :

**Tabella 1. Elenco delle categorie per le quali la vaccinazione stagionale è raccomandata e offerta attivamente e gratuitamente.**

### Persone ad alto rischio di complicanze o ricoveri correlati all'influenza:

- 
- Donne che all'inizio della stagione epidemica si trovano nel secondo e terzo trimestre di gravidanza.
  - Soggetti dai 6 mesi ai 65 anni di età affetti da patologie che aumentano il rischio di complicanze da influenza:
    - a) *malattie croniche a carico dell'apparato respiratorio (inclusa l'asma grave, la displasia broncopolmonare, la fibrosi cistica e la broncopatia cronico ostruttiva-BPCO);*
    - b) *malattie dell'apparato cardio-circolatorio, comprese le cardiopatie congenite e acquisite;*
    - c) *diabete mellito e altre malattie metaboliche (inclusi gli obesi con BMI >30);*
    - d) *insufficienza renale/surrenale cronica;*
    - e) *malattie degli organi emopoietici ed emoglobinopatie;*
    - f) *tumori;*
    - g) *malattie congenite o acquisite che comportino carente produzione di anticorpi, immunosoppressione indotta da farmaci o da HIV;*
    - h) *malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinali;*
    - i) *patologie per le quali sono programmati importanti interventi chirurgici;*
    - j) *patologie associate a un aumentato rischio di aspirazione delle secrezioni respiratorie (ad es. malattie neuromuscolari);*
    - k) *epatopatie croniche.*
  - Soggetti di età pari o superiore a 65 anni.
  - Bambini e adolescenti in trattamento a lungo termine con acido acetilsalicilico, a rischio di Sindrome di Reye in caso di infezione influenzale.
  - Individui di qualunque età ricoverati presso strutture per lungodegenti.

# Governance della vaccinazione in Italia:

## Circolare Ministeriale Prevenzione e controllo dell'influenza :



<b>Persone che possono trasmettere l'infezione a soggetti ad alto rischio:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Medici e personale sanitario di assistenza in strutture che, attraverso le loro attività, sono in grado di trasmettere l'influenza a chi è ad alto rischio di complicanze influenzali.</li><li>- Familiari e contatti (adulti e bambini) di soggetti ad alto rischio di complicanze (indipendentemente dal fatto che il soggetto a rischio sia stato o meno vaccinato).</li></ul>
<b>Soggetti addetti a servizi pubblici di primario interesse collettivo e categorie di lavoratori:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Forze di polizia</li><li>- Vigili del fuoco</li><li>- Altre categorie socialmente utili potrebbero avvantaggiarsi della vaccinazione, per motivi vincolati allo svolgimento della loro attività lavorativa; a tale riguardo, è facoltà delle Regioni/PP.AA. definire i principi e le modalità dell'offerta a tali categorie.</li><li>- Infine, è pratica internazionalmente diffusa l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione antinfluenzale da parte dei datori di lavoro ai lavoratori particolarmente esposti per attività svolta e al fine di contenere ricadute negative sulla produttività.</li></ul>
<b>Personale che, per motivi di lavoro, è a contatto con animali che potrebbero costituire fonte di infezione da virus influenzali non umani:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Allevatori</li><li>- Addetti all'attività di allevamento</li><li>- Addetti al trasporto di animali vivi</li><li>- Macellatori e vaccinatori</li><li>- Veterinari pubblici e libero-professionisti</li></ul>
<b>Altre categorie</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Donatori di sangue</li></ul>

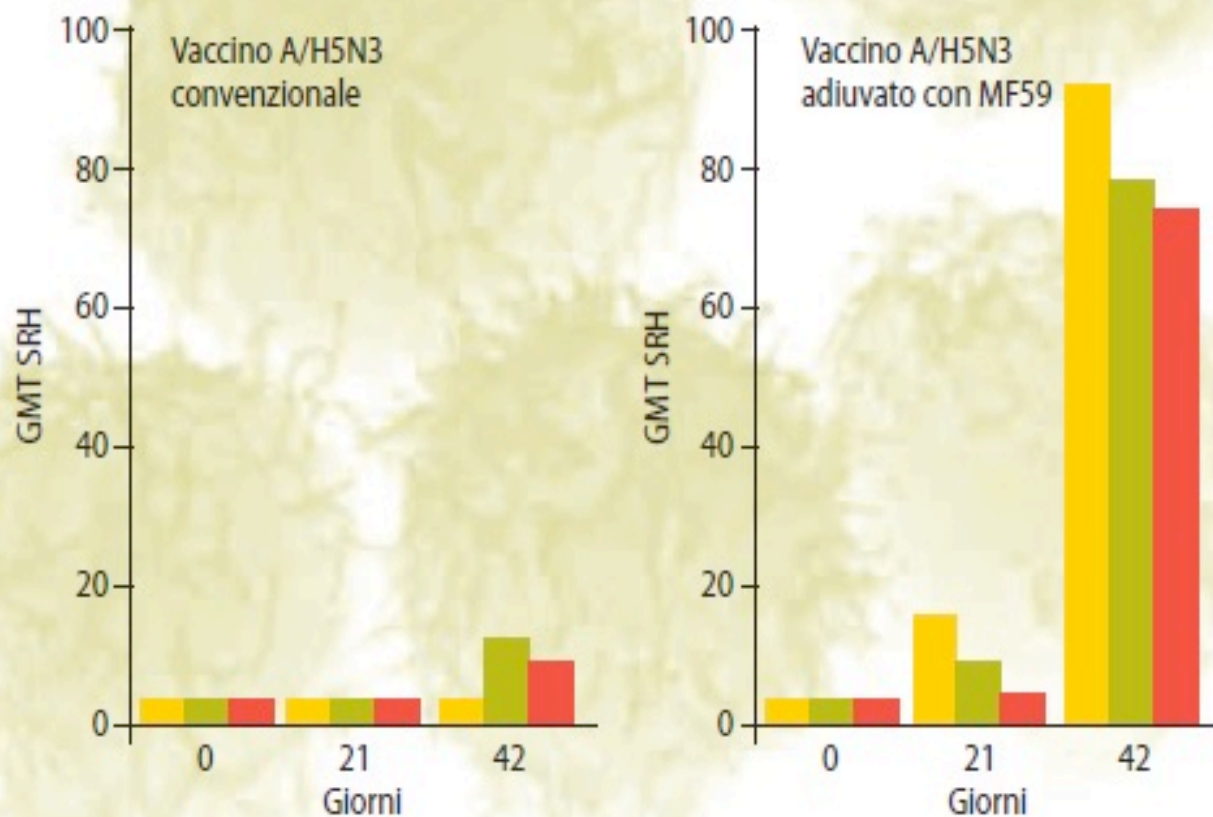
# WHO composizione vaccino 2018-2019



**It is recommended that quadrivalent vaccines for use in the 2018-2019 northern hemisphere influenza season contain the following:**

- an A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-like virus;**
- an A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)-like virus;**
- a B/Colorado/06/2017-like virus (B/Victoria/2/87 lineage); and**
- a B/Phuket/3073/2013-like virus (B/Yamagata/16/88 lineage).**

**It is recommended that the influenza B virus component of trivalent vaccines for use in the 2018-2019 northern hemisphere influenza season be a B/Colorado/06/2017-like virus of the B/Victoria/2/87-lineage.**



■ 7,5 µg di antigene  
■ 15 µg di antigene  
■ 30 µg di antigene

**Figura 1.** Confronto tra le protezioni immunologiche (espresse con il titolo anticorpale) indotte da un vaccino influenzale convenzionale e da un vaccino adiuvato con MF59, entrambi ad antigene A/H5N3 e somministrati in 3 differenti dosaggi (barre colorate).

*GMT SRH = media geometrica del titolo anticorpale determinato per emolisi radiale singola*

*Fonte: Nicholson KG et al. Lancet 2001; 357(9272): 1937-1943*

# Influenza



## Il caso FLUAD...

quotidiano**sanità**.it

Giovedì 27 NOVEMBRE 2014

Aifa vieta utilizzo per due lotti del vaccino antinfluenzale "Fluad" di Novartis. Il divieto dopo 3 decessi e un altro grave evento avverso

quotidiano**sanità**.it

Martedì 23 DICEMBRE 2014

Vaccino influenza. 'Assolto' il Fluad. Iss e Aifa: "Favorevole esito finale analisi. Sbloccati tutti i lotti"

quotidiano**sanità**.it

Martedì 14 APRILE 2015

Influenza. Ricciardi (Iss): "Alcune centinaia di morti in più per colpa del caso Fluad". Vaccinazioni diminuite fino al 30%.

	La stagione 2014-2015	La stagione 2013-2014
Vaccini somministrati	< 53.000	> 57.000
>65 anni vaccinati	> 45.000	> 48.000
Copertura >65 anni <i>Media regionale</i>	56,8% 54,4%	62,3% 58,5%
Casi Gravi Decessi	186 40	8 2



**I won't spread flu  
to my patients  
or my family.**

Even healthy people  
can get the flu, and  
it can be serious.

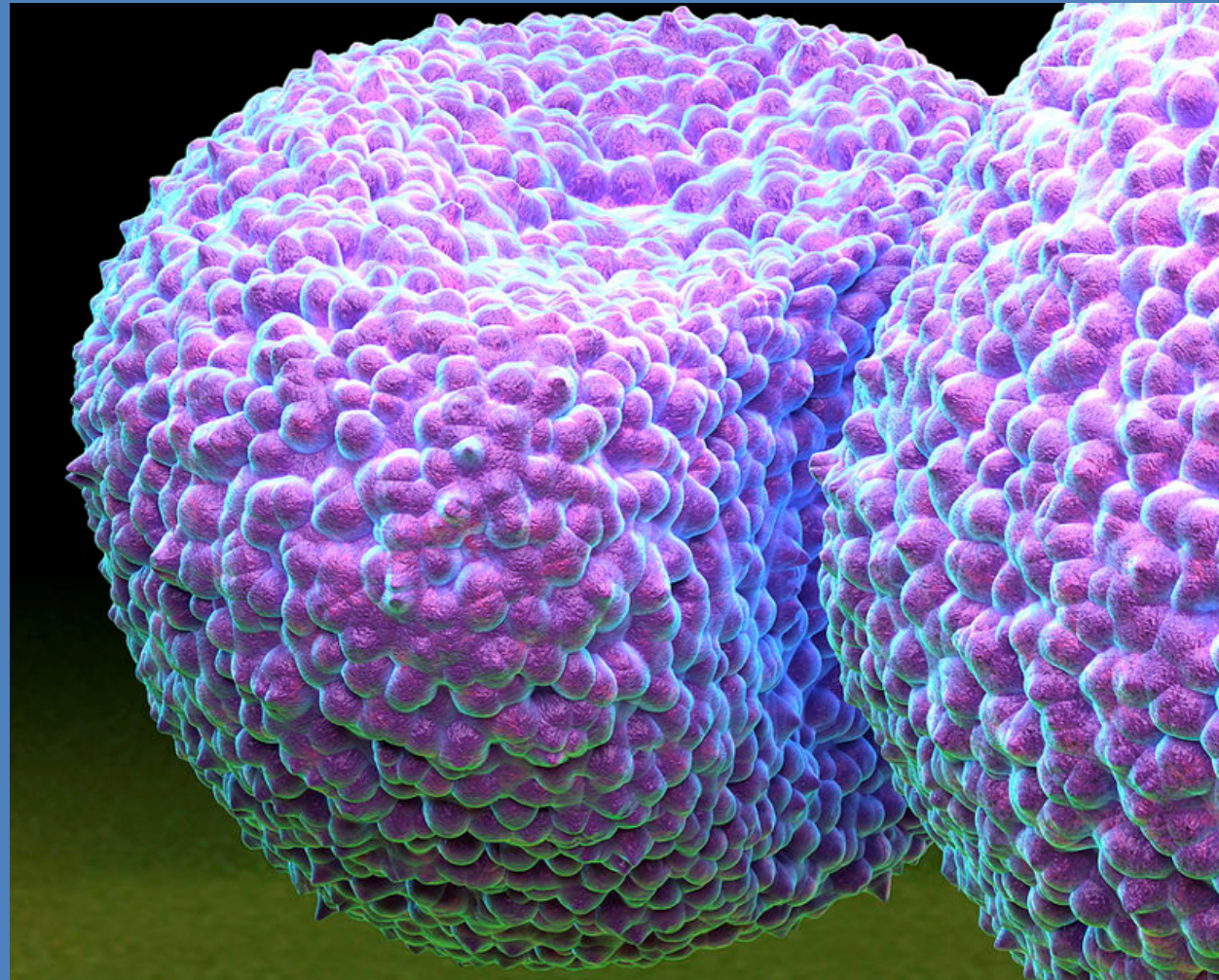
Everyone 6 months  
and older should  
get a flu vaccine.  
This means you.

This season, protect  
yourself—and those  
around you—by  
getting a flu vaccine.



# PNEUMOCOCCO

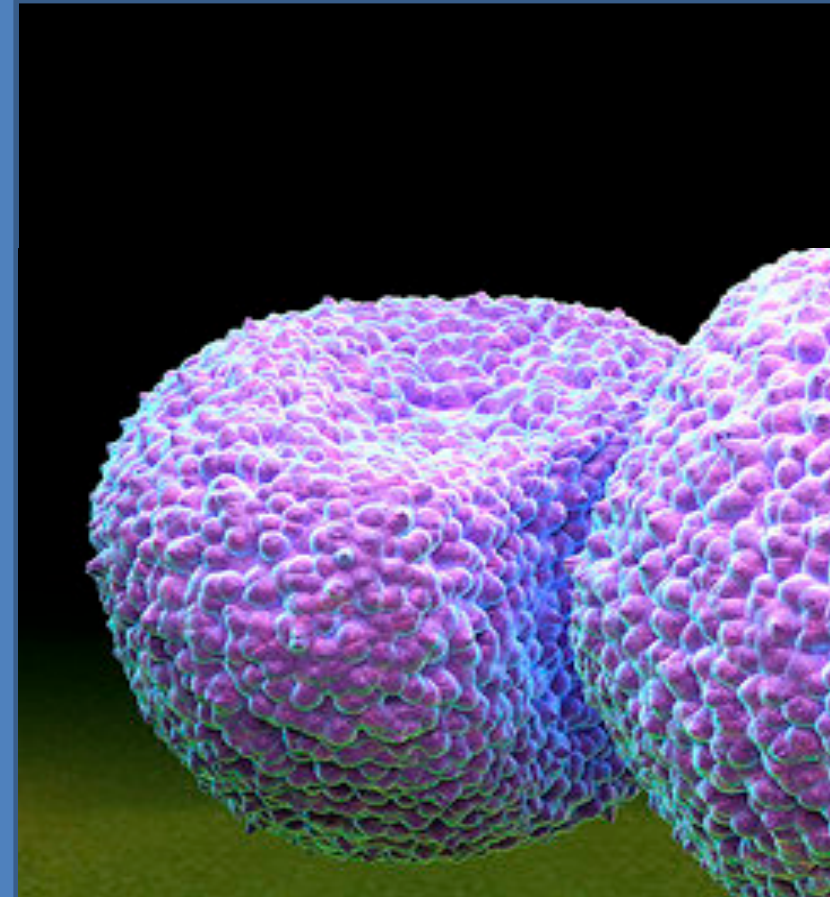
1. Burden of disease
2. Interrelazioni con influenza
3. Vaccino
4. Governance



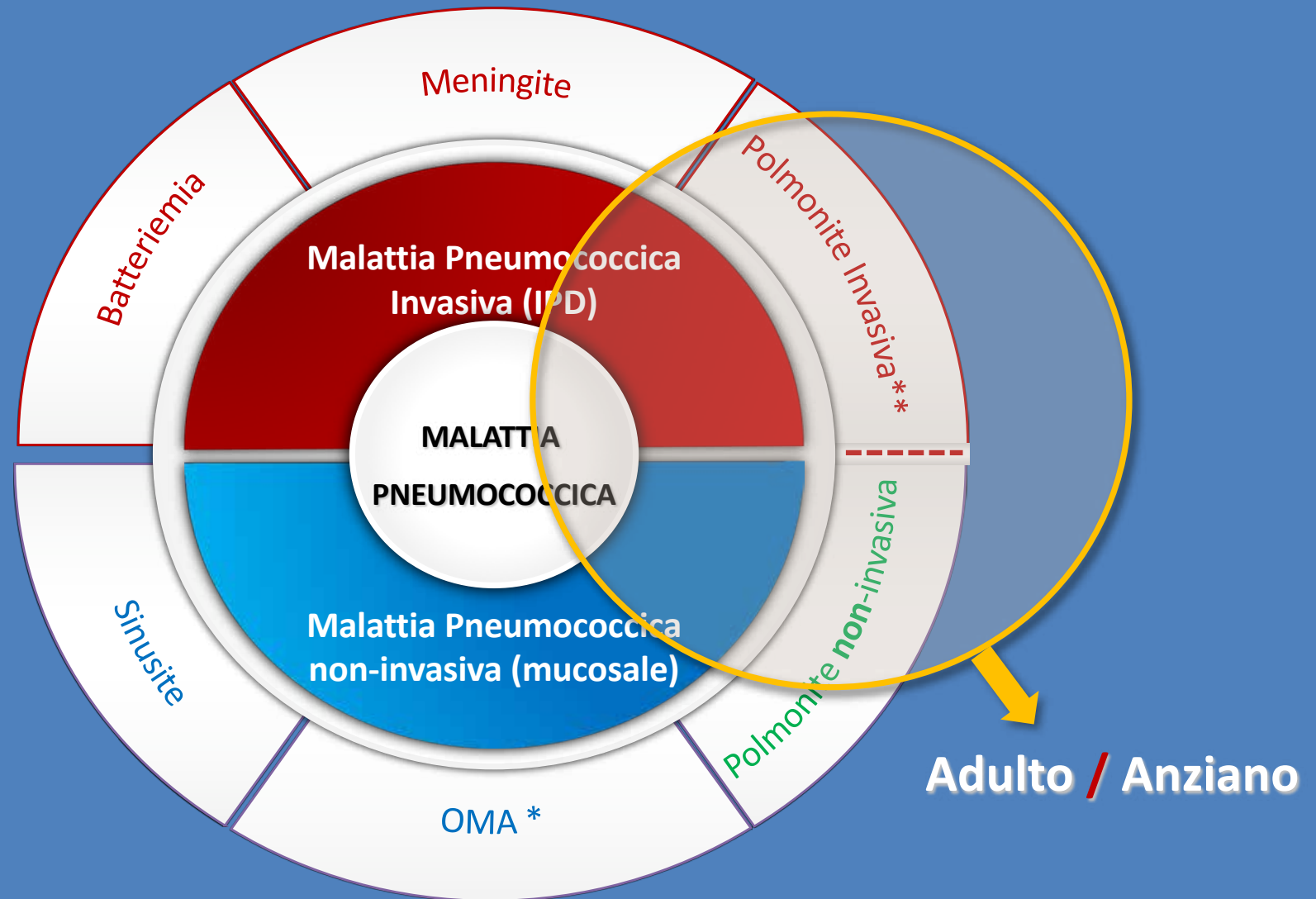
# La Malattia Pneumococcica

- Lo Pneumococco o *Streptococcus pneumoniae* è un batterio molto diffuso che si ritrova comunemente nel tratto respiratorio superiore (rinofaringe) di bambini e adulti sani.
- Si valuta che il 30-70% delle persone sane, i bambini più frequentemente degli adulti, sia portatore\* dello *Streptococcus pneumoniae*.
- In condizioni normali di immunità lo Pneumococco si localizza nelle vie aeree senza dare alcun disturbo; nella maggior parte dei casi, pertanto, il portatore non sa di ospitare tale germe.
- Sono noti più di 93 tipi diversi (sierotipi) di Pneumococco, che differiscono per il tipo di capsula che li contiene

\* Naso-pharyngeal Carriage, (NPC)



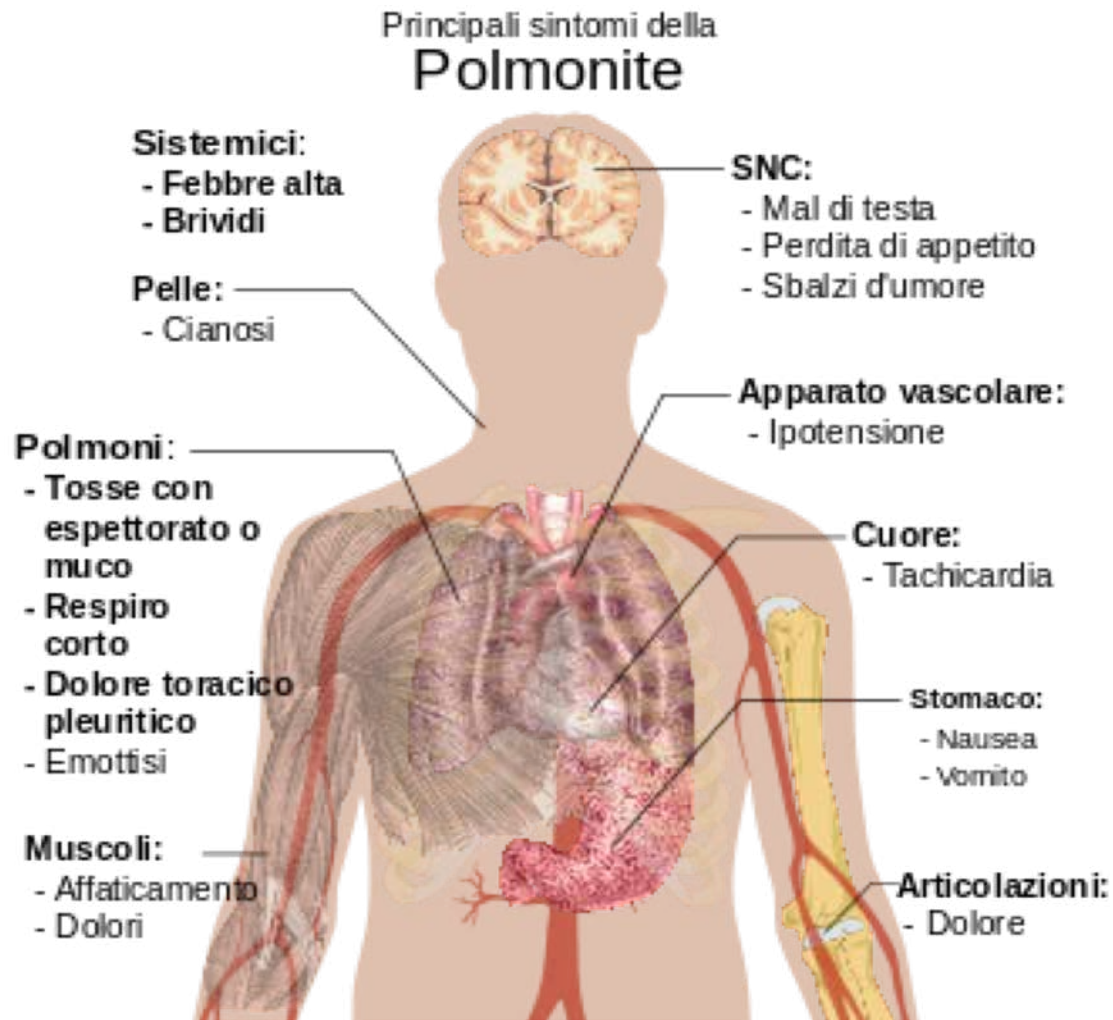
# Forme cliniche principali di Malattia Pneumococcica (Pneumococcal Disease, PD) <sup>1,2</sup>



\* Otite Media Acuta

\*\* compreso l'empiema

# La Malattia Pneumococcica



## Polmonite acquisita in comunità (CAP)

La CAP è un'infezione acuta del polmone con febbre, tachipnea, tosse di nuova insorgenza con o senza escreato (se presente può essere chiaro o purulento o anche ematico), aumento dell'espettorato in pazienti con malattie respiratorie croniche, dolore toracico e dispnea.

**Il termine CAP si riferisce a soggetti non ospedalizzati o ricoverati da meno di 48–72 ore.**

# La Malattia Pneumococcica

La vaccinazione antipneumococcica è consigliata ai soggetti *di qualsiasi età a rischio di contrarre* la malattia per la presenza di patologie o condizioni predisponenti

Cardiopatie croniche

Asplenia anatomica o funzionale

Malattie polmonari croniche

Leucemie, linfomi, mieloma multiplo

Cirrosi epatica, epatopatie croniche evolutive

Neoplasie diffuse

Alcoolismo

Trapianto d'organo o di midollo

Diabete mellito, in particolare se in difficile compenso

Immunosoppressione iatrogena clinicamente significativa

Soggetti con perdite liquorali da traumi o intervento

Insufficienza renale cronica, sindrome nefrosica

Anemia falciforme e talassemia,

HIV positivi

Immunodeficienze congenite o acquisite,

Portatori di impianto cocleare

# Pericoloso sinergismo tra Influenza e *S. pneumoniae* <sup>1</sup>

LA POLMONITE BATTERICA SECONDARIA, IN PARTICOLARE SOSTENUTA DA *S. PNEUMONIAE*, RAPPRESENTA UNA **IMPORTANTE CAUSA DI ECCESSO DI MORTALITÀ DURANTE LE EPIDEMIE E LE PANDEMIE DI INFLUENZA**

## MECCANISMI PATOGENETICI ALLA BASE DEL SINERGISMO

### DANNO EPITELIALE

**Aumentata esposizione dei siti di legame** per il batterio (es. elementi della membrana basale, come il fibrinogeno)

### RIDOTTA ATTIVITÀ NEI MECCANISMI DI PROTEZIONE

**Funzione ciliare danneggiata** (diminuito movimento, attività non coordinata)  
Ostruzione delle piccole vie aeree per distruzione del surfactante  
Aumento nelle secrezioni di mucina

### UP-REGULATION E AUMENTATA ESPOSIZIONE DI SPECIFICI RECETTORI DI ADESIONE DEL BATTERIO

**Clivaggio dell'acido sialico ad opera della neuroaminidasi virale** che determina a livello delle basse vie aeree l'esposizione di recettori che legano lo pneumococco  
**Le citochine infiammatorie** determinano *up-regulation* dell'espressione di recettori cellulari che promuovono l'adesione dello pneumococco

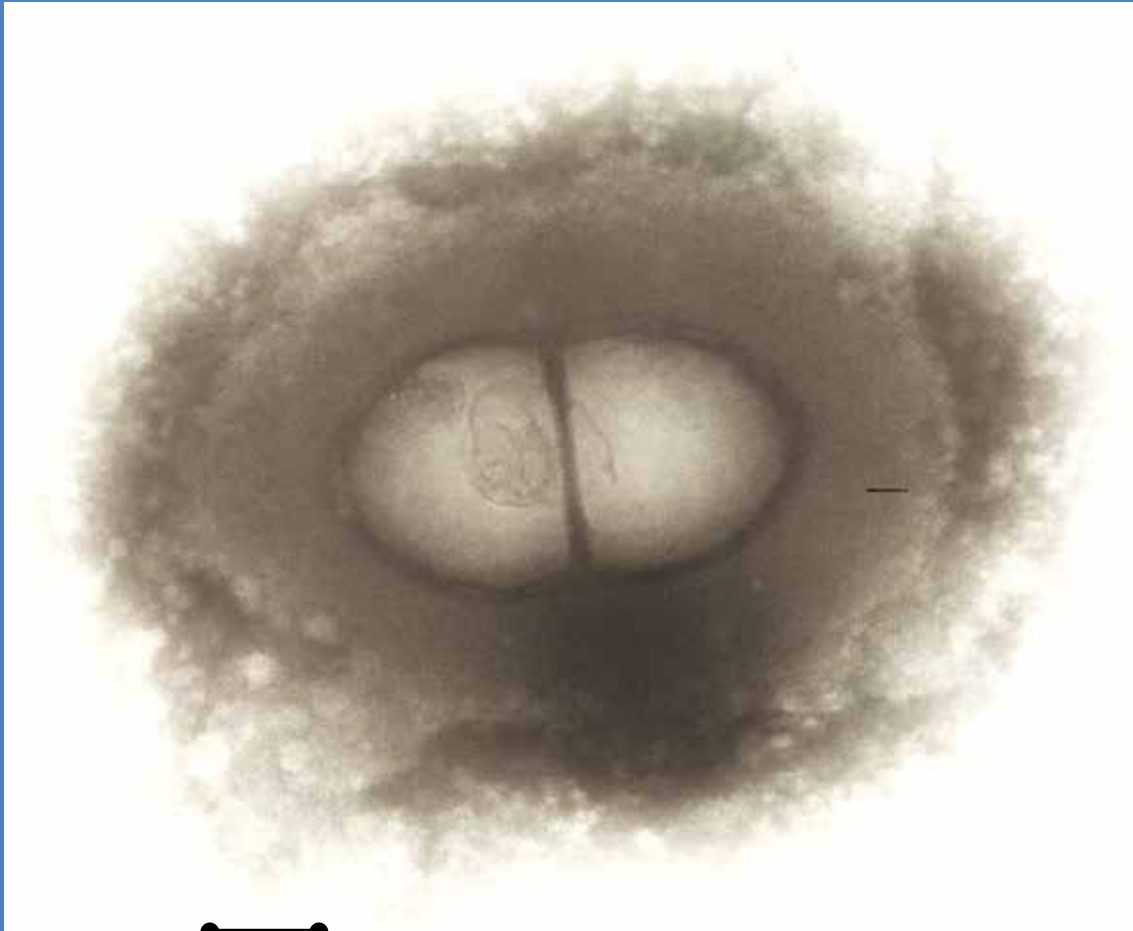
### DOWN-REGULATION DELLA RISPOSTA IMMUNITARIA INNATA

Aumentata **interferon gamma down-regulation** del recettore dei macrofagi alveolari  
Il virus influenzale causa apoptosi (in vitro) e alterata funzione (in vivo) dei neutrofili

Il virus **influenzale danneggia l'attività dei macrofagi**, riducendo la chemiotassi e sopprimendo la fagocitosi

1. Alicino C et al. J Prev Med Hyg. 2011 Sep;52(3):102-6.

# La capsula polisaccaridica dello *S. pneumoniae*



Bar = 100 nm

- La capsula è il principale fattore di virulenza – Viene alterata l'opsonizzazione fagocitica
- Gli anticorpi verso i polisaccaridi capsulari (CPS) sono protettivi
- I CPS costituiscono la base immunologica della vaccinazione



# IL VACCINO ANTIPNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO 23-VALENTE (PPSV)

*Categoria farmacoterapeutica:  
vaccini pneumococcici, codice ATC J07AL*



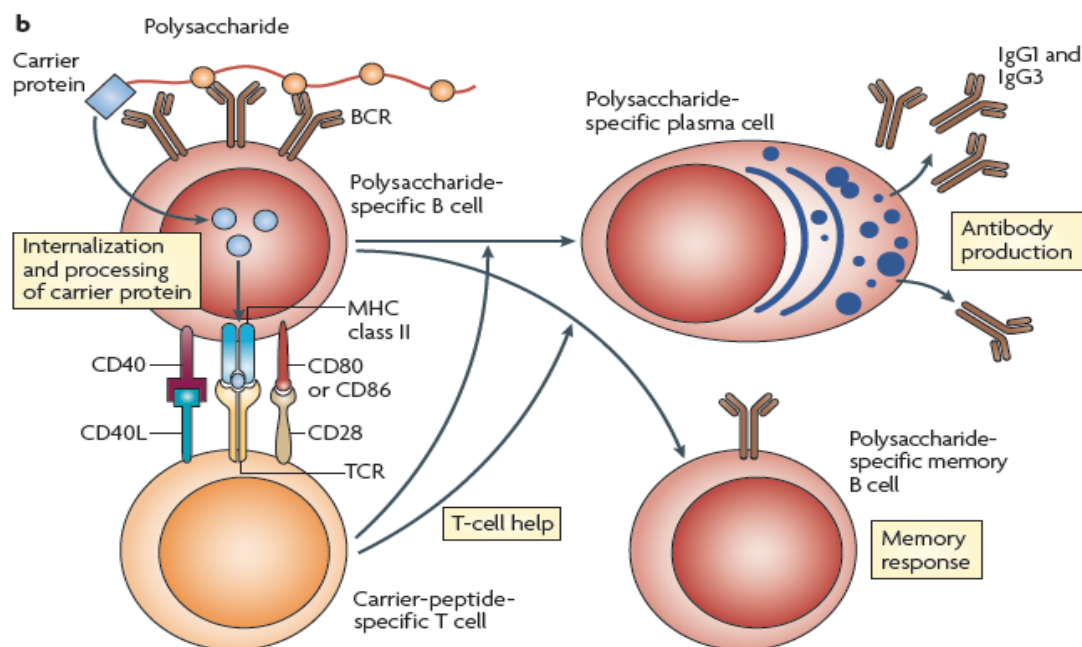
Il vaccino viene preparato dagli **antigeni capsulari polisaccaridici purificati pneumococcici** derivati dai **23** sierotipi che costituiscono circa il 90% dei tipi alla base della malattia invasiva da pneumococco.

# IL VACCINO ANTIPNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO 23-VALENTE (PPSV)

I polisaccaridi batterici capsulari inducono la produzione anticorpale principalmente con meccanismi **cellula-T indipendenti** e determinano una risposta anticorpale debole o inconsistente nei bambini di età inferiore ai 2 anni.

# I principi della coniugazione del vaccino<sup>1</sup>

Gli antigeni polisaccaridici legati covalentemente ad una proteina *carrier* generano una risposta immune T dipendente



Produzione di **PLASMACELLE PRODUCENTI ANTICORPI IgG1 E IgG3 AD ALTA AFFINITÀ**  
**(RISPOSTA ROBUSTA) E CELLULE B DELLA MEMORIA.**<sup>1</sup>

La produzione di cellule B della memoria non è stata studiata con PCV13 negli adulti.

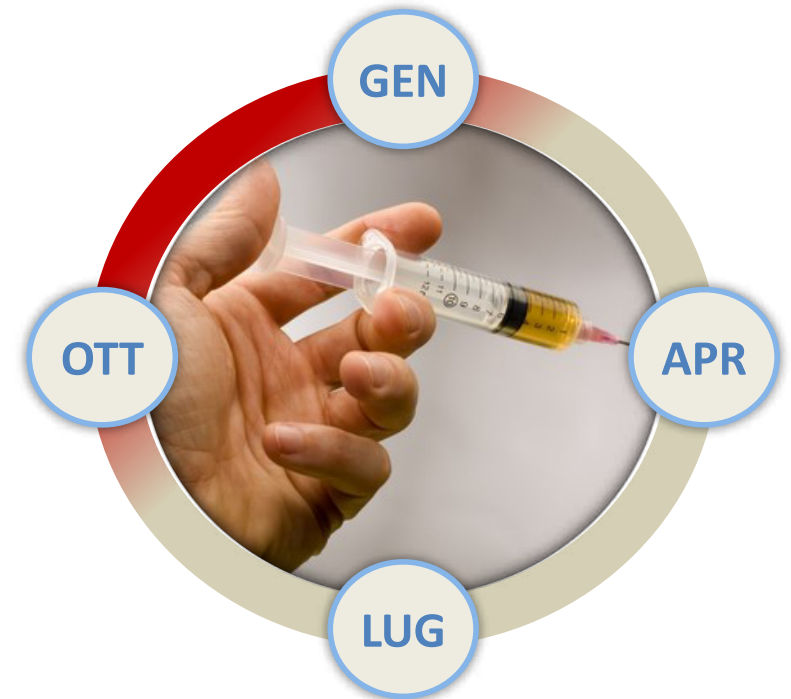
1. Pollard AJ, et al. *Nature Reviews Immunology*. 2009;9(3):213-20. 2. Overturf GD, et al. *Pediatrics*. 2000;106:367-376. 3. Siber GR, et al (Ed). *Pneumococcal Vaccines. The impact of conjugated vaccines*. ASM Press. 2008. 4. RCP PCV13 Maggio 2015.

# PCV13

- Posologia negli adulti con 18 anni di età e oltre: **Una dose singola** <sup>1</sup>
- **PCV13 può essere somministrato in concomitanza con il vaccino stagionale trivalente o quadrivalente dell'influenza** <sup>1</sup>

Utilizzare le campagne di vaccinazione influenzale come prime occasioni di immunizzazione anche contro lo pneumococco

Non essendo quella pneumococcica una vaccinazione da ripetersi annualmente si richiama l'attenzione sull'opportunità di utilizzare tutti i periodi dell'anno, al di là dell'occasione opportuna della vaccinazione influenzale, per una sua offerta



# LA VACCINAZIONE SEQUENZIALE



*Ministero della Salute*

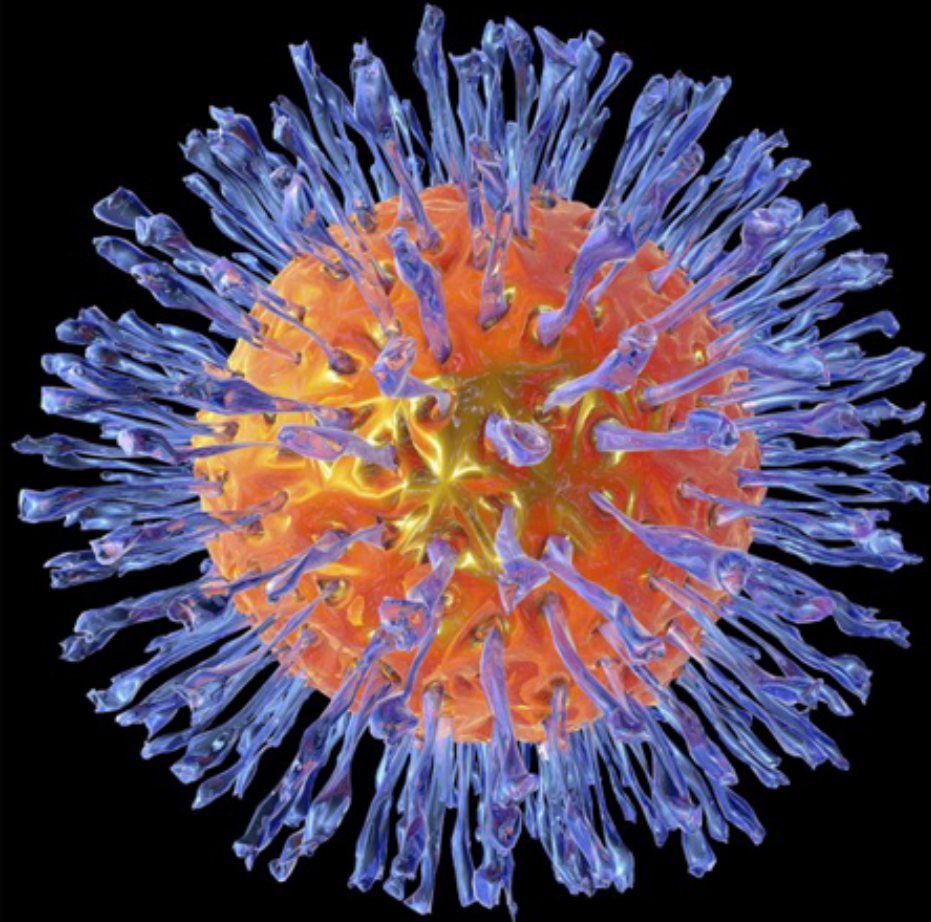
## OBIETTIVI DI COPERTURA VACCINALE ANTIPNEUMOCOCCICA NEGLI ANZIANI SECONDO IL PNPV\* 2017-2019

		Obiettivo di copertura vaccinale		
Fascia di età	Vaccinazioni	2017	2018	2019
Anziani	Pneumococco (PCV13+PPV23)	40%	55%	75%

\* PIANO NAZIONALE DI PREVENZIONE VACCINALE

# HERPES ZOSTER

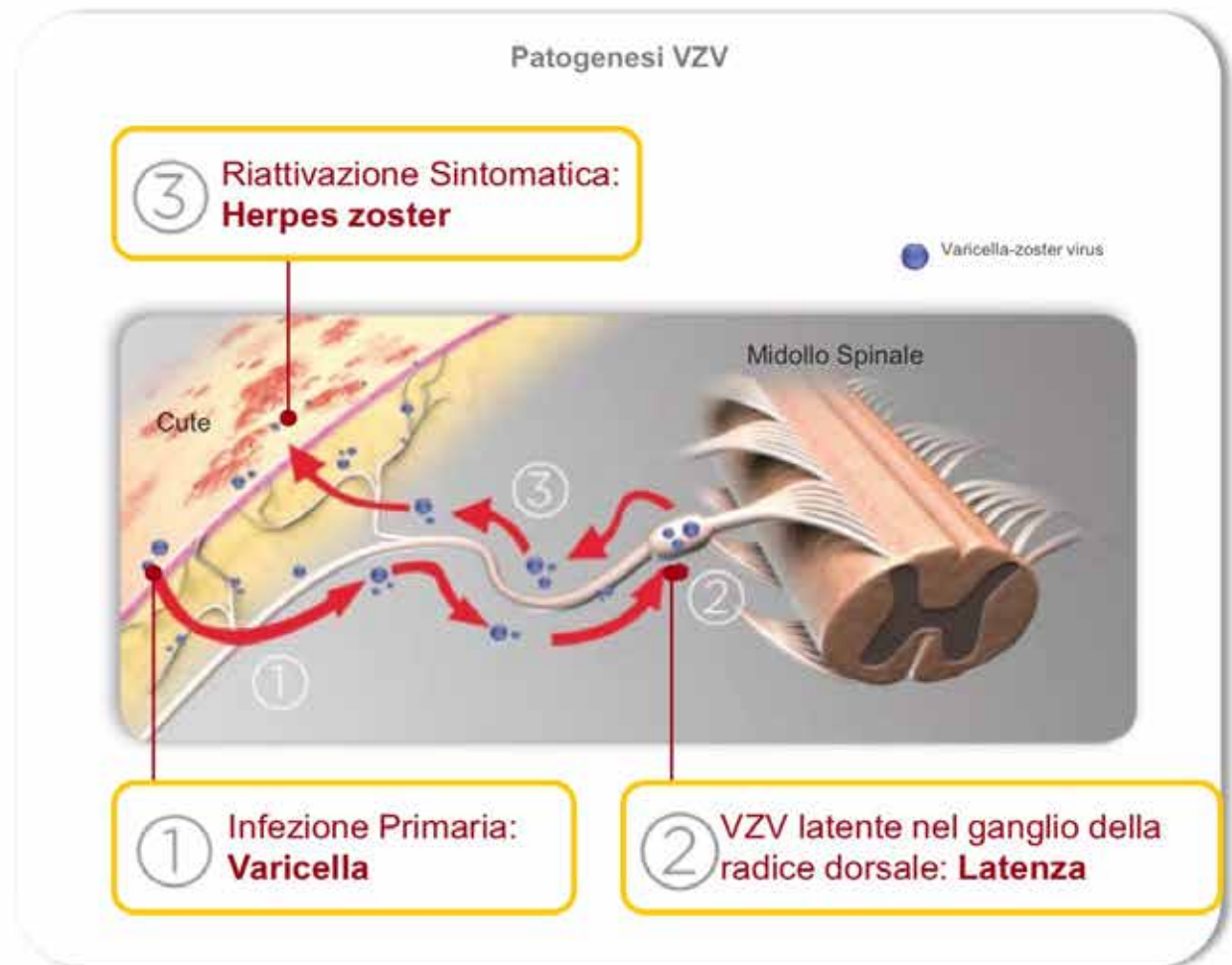
1. Patogenesi
2. Burden of disease
3. Governance



# Herpes Zoster: La riattivazione del Virus Latente<sup>1,16</sup>

L'Herpes Zoster (HZ) è una malattia che coinvolge il nervo e la cute innervata dalle terminazioni nervose.

L' **HZ** è una malattia causata dalla **riattivazione** del Virus della Varicella Zoster (VZV) che rimane latente nel corpo dopo la varicella<sup>2</sup>



# Herpes Zoster: il virus latente può colpire chiunque abbia contratto la Varicella, in qualsiasi momento<sup>17,2,3</sup>

- Il **95%** degli adulti ha avuto la varicella ed è pertanto a rischio di Herpes Zoster <sup>17</sup>
- **1 individuo su 4** si stima che possa sviluppare l'Herpes Zoster nel corso della sua esistenza<sup>2,3</sup>
- **Può colpire chiunque abbia contratto la Varicella e in qualsiasi momento**<sup>17,2,3</sup>
- **Circa 157.000 nuovi casi** annui stimati in Italia, nella popolazione oltre i 50 anni di età<sup>18</sup>



# Incidenza e severità aumentano con età e patologie croniche

## ■ *Diabete*

- Nei soggetti con diabete mellito il rischio di sviluppare HZ aumenta significativamente (hazard ratio 2.38)
- In pazienti con età superiore a 65 aa hazard ratio 3.12.
- Dolore più forte in pazienti con neuropatia diabetica

## ■ *Patologie cardiache con rischio ischemico*

- HZ aumenta possibilità di scompenso cardiaco

## ■ *BPCO*

## ■ *Soggetti destinati a terapia immunosoppressiva*

# Cos'è ZOSTAVAX® e qual è il suo meccanismo di azione<sup>1</sup>?



Vaccino (vivo) dell'herpes zoster





Virus della Varicella-Zoster, ceppo Oka/Merck (vivo, attenuato) non meno di 19.400 PFU<sup>\*\*1</sup>

Obiettivo di copertura 2018: 20% dei 65enni

# IL CALENDARIO DELLA VITA

Vaccino	Ogg - 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*	EpB		EpB*			EpB					3 Dosi: Pre Esposizione (0, 1, 6 mesi) 4 Dosi: Post Esposizione (0, 2, 6 sett. + booster a 1 anno) o Pre Esposizione imminente (0, 1, 2, 12)				
Hib		Hib		Hib			Hib									
Pneumococco		PCV		PCV			PCV	^^PCV			PCV/PPV		/ PCV			
MPRV							MPRV				MPRV					
MPR							MPR				oppure	MPR	o p p u r e	2 dosi MPR**** + V (0-4/8 settimane)		
Varicella								V			MPR + V					
Meningococco C							Men C o MenACWY coniugato	Men C o MenACWY coniugato				MenACWY coniugato 1 dose				
Meningococco B		Men B	Men B		Men B		Men B	Men B				Men B	Men B			
HPV												HPV*: 2-3 dosi (in funzione di età e vaccino); fino ad età massima in scheda tecnica				
Influenza							Influenza**				1 dose all'anno		1 dose all'anno			
Herpes Zoster															1 dose#	
Rotavirus		Rotavirus##														
Epatite A									EpA###		EpA###		2 dosi (0-6-12 mesi)			

 Cosomministrare nella stessa seduta	 Opzioni di cosomministrazione nella stessa seduta o somministrazione in sedute separate
 Somministrare in seduta separata	 Vaccini per categorie a rischio

# Vaccinazione antinfluenzale, antipneumococcica e anti herpes zoster: le ragioni della prevenzione vaccinale nell'adulto fragile nell'ambito del PAI

Come?

Antinfluenzale: Mmg (90%)

Abbinamento Pneumo e Antinfluenzale (coorte  
65aa). MMG

Herpes Zoster presso SISP (coorte 65aa);

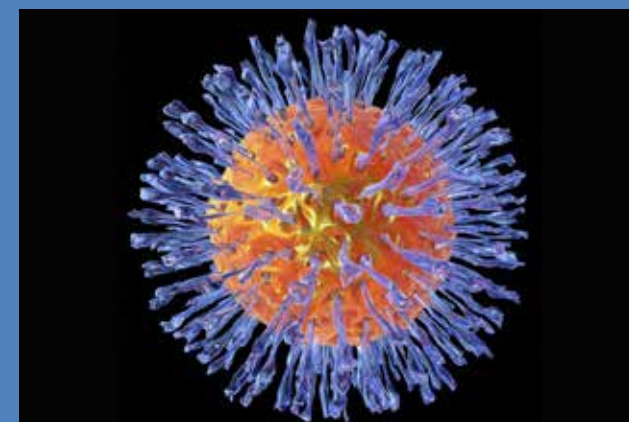
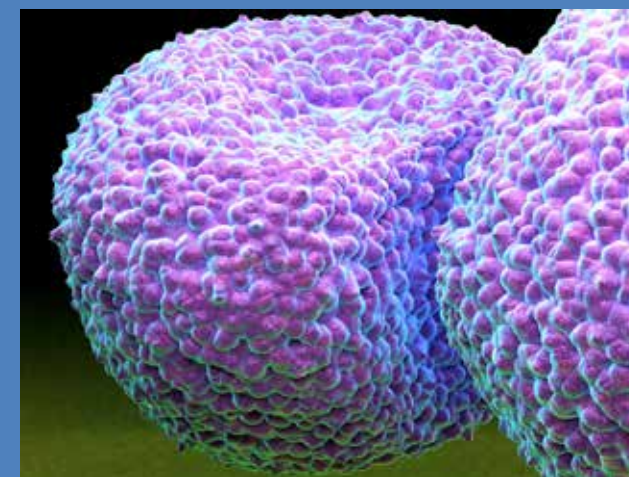
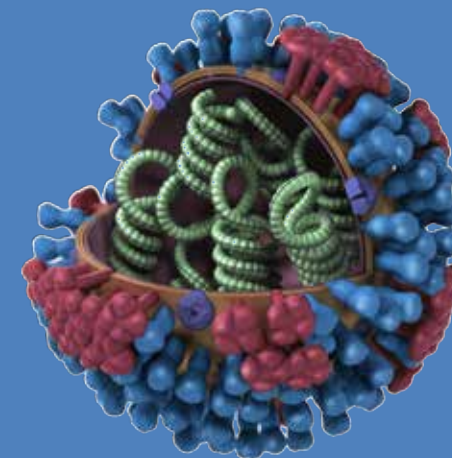
ATTORI

Mmg (contratto di esercizio e patti aziendali)

Case di riposo

Ospedali

SISP / Distretti



# Vaccinazione antinfluenzale, antipneumococcica e anti herpes zoster: le ragioni della prevenzione vaccinale nell'adulto fragile nell'ambito del PAI

## Futuro?

### ATTORI

Mmg (contratto di esercizio e patti) maggior coinvolgimento, anche Tetano

Case di riposo

Ospedali (maggior coinvolgimento)

ADI

SISP

