

I vaccini anti influenzali: tipologie caratteristiche e indicazioni

Vincenzo Baldo

Patologia conosciuta

TRATTATO ELEMENTARE PRATICO
DI
PATOLOGIA MEDICA
SPECIALE

DI
A. GRISOLLE

PRIMA TRADUZIONE ITALIANA SULLA IV. EDIZIONE PARIGINA

DEL DOTTOR
MICHELE ARGELATI
RIVEDUTA ED ACCRESCIUTA DI NOTE

DAL DOTTOR
GIOVANNI BRUGNOLI

TOMO PRIMO

BOLOGNA
PRESSO GIACOMO MONTI EDITORE
1832.

convalescenza, quando non vi siano complicanze, giova:

Cacodilato di soda . . . gr. 2
Rhum
Sciroppo ana gr. 20
Acqua distill. » 60
Balsamo di mentolo . . . goccie 2

M. $\frac{1}{2}$ cucchiaino al mattino ed altrettanto alla sera,

oppure:

Cacodilato di soda . . . gr. 5
Cloridrato di cocaina centigr. 10
Cloruro di sodio . . . » 20
Acqua dist. q. b.

per far di tutto 100 cc.

M. Per via ipodermica. Ogni cc. contiene 5 centigr. di ac. cacodilico.

Influenza.

Contro l'influenza, o grippe, occorre anzitutto calmare la febbre con:

Antipirina centigr. 60
Bicarbonato di soda . . . » 25

M. Per dose; 2-3 al giorno,
oppure:

Antipirina centigr. 50
Cloridrato di chinina . . . » 25

M. Per dose; 2 per giorno.

Se vi è qualche manifestazione nevralgica e catarro tracheale o bronchiale:

Tintura d'aconito goccie c
Acqua di lauro ceraso . . gr. 100
Sciroppo del Tolu . . . » 300

M. 8-12 mezzi cucchiaini da minestra entro le 24 ore,

oppure:

Polveri del Dover
» di Scilla
Solfato di chinino . . . ana gr. 2

M. e div. in 20 dosi: 4 al giorno in ostia.

Occorre sempre dare fino dal primo giorno di malattia un purgante as-

lino efficace; perciò si può dare un bicchiere di acqua di Hunyadi János, a digiuno, oppure una polvere di sedlitz, od altro.

Ma se vi è irritazione gastro-intestinale e conseguente diarrea, necessità somministrare:

Solfato di chinino gr. 2
Estratto d'oppio . . . centigr. 8
Conserva di rose q. b.

per fare 8 pillole uguali; 4 al giorno. In caso di vomito può giovare il latte freddo, l'acqua gassosa, e nello stesso tempo:

Bicarbonato di soda
Magnesia calcinata
Salicilato di bismuto ana centigr. 30

M. Per dose; 3-5 al giorno.

A taluni individui deboli o indeboliti dall'attacco dell'influenza, somministrare:

Estratto di china gr. 2
Tintura di cannella . . . » 5
Acetato d'ammoniacca . . » 10
Acqua dist. di melissa . . » 120
Sciroppo d'arancio . . . » 30

M. 1 cucchiaino ogni ora,
oppure:

Solfato di stricnina . . centigr. 5
Acqua dist. » 180

M. 2-3 mezzi cucchiaini al giorno.

Però la stricnina può darsi anche per via ipodermica, con 2-4 siringhe al giorno di:

Solfato di stricnina . . centigr. 1
Acqua dist. gr. 10

Nella convalescenza somministrare qualche ricostituente.

Febbre gialla.

È necessario purgare il malato, sostenerne le forze con:

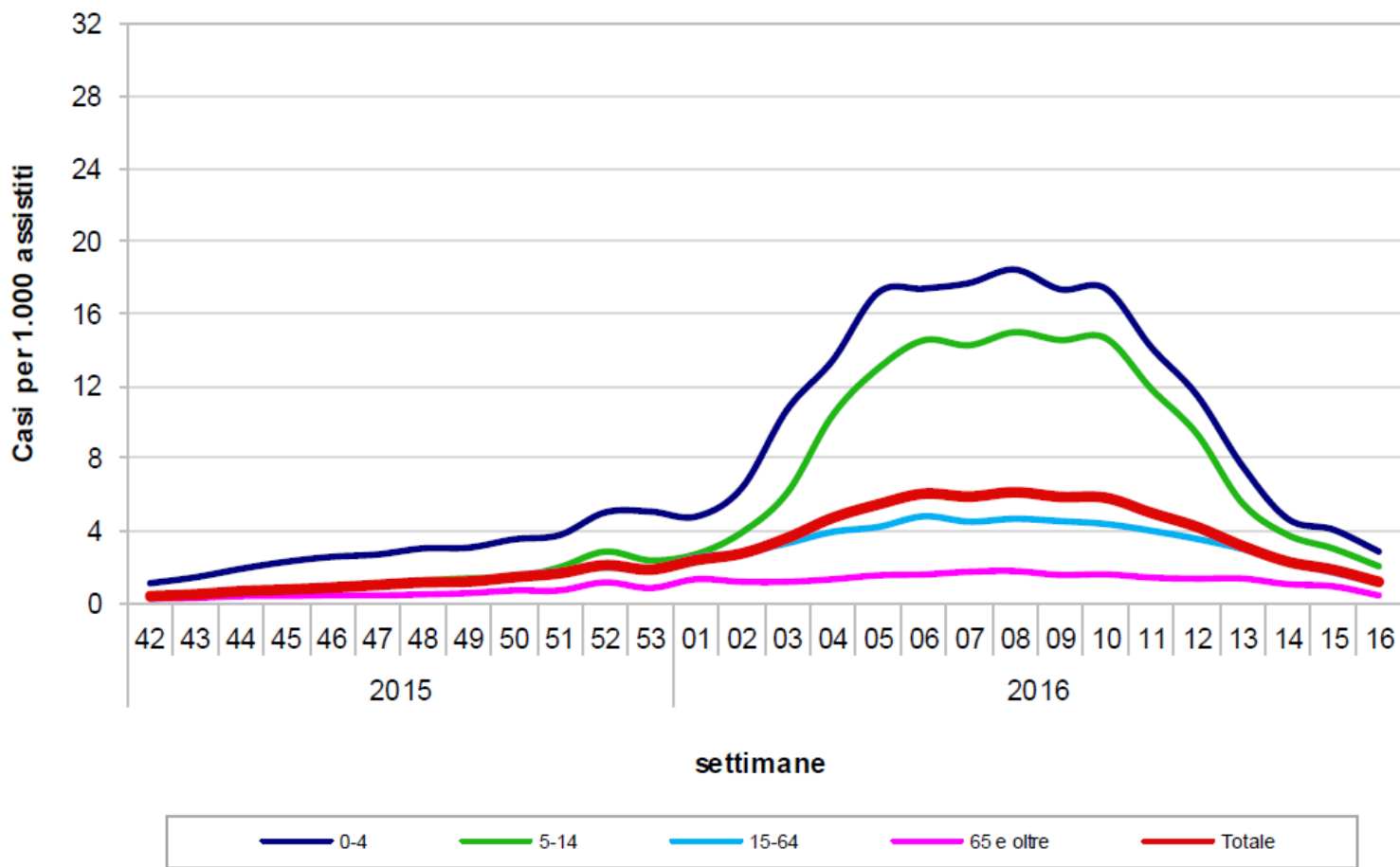
Citrato di caffeina gr. 2
Acqua di melissa
» di menta . . . ana » 50
» di fonte » 80
Sciroppo di cedro » 20

Premesse

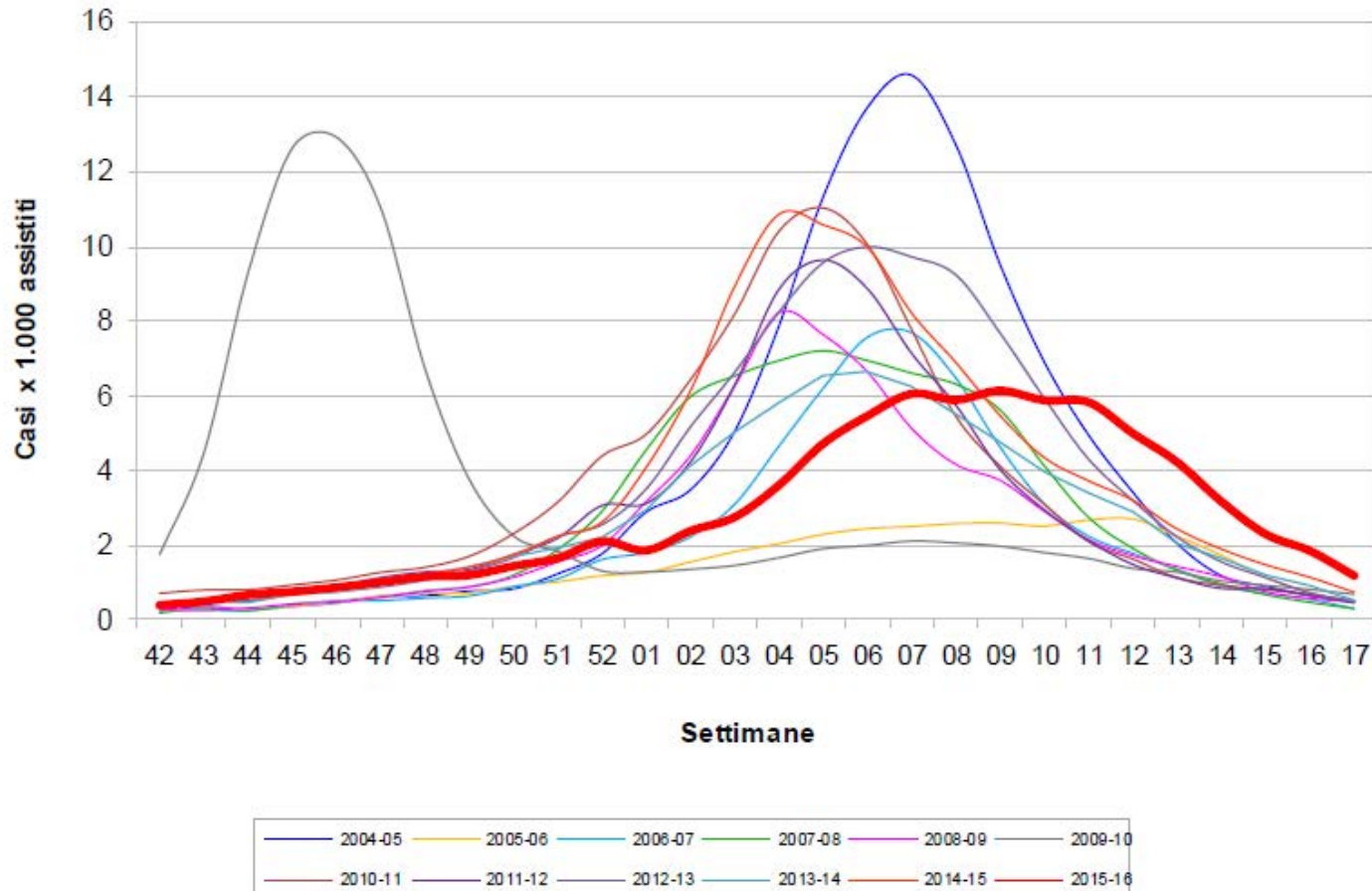
- **L'influenza costituisce un importante problema di Sanità Pubblica** a causa del numero di casi che si verificano in ogni stagione e che può essere più o meno elevato a seconda della trasmissibilità del virus influenzale circolante.
- Il Centro Europeo per il controllo delle Malattie (ECDC) **stima che in media circa 40.000 persone muoiano prematuramente** ogni anno a causa dell'influenza nell'UE.
- **Il 90% dei decessi si verifica in soggetti di età superiore ai 65 anni**, specialmente tra quelli con condizioni cliniche croniche di base.
- Per ogni decesso corrispondono **molti ricoveri** derivanti da complicazioni.

Incidenza delle sindromi influenzali in Italia per classi di età.

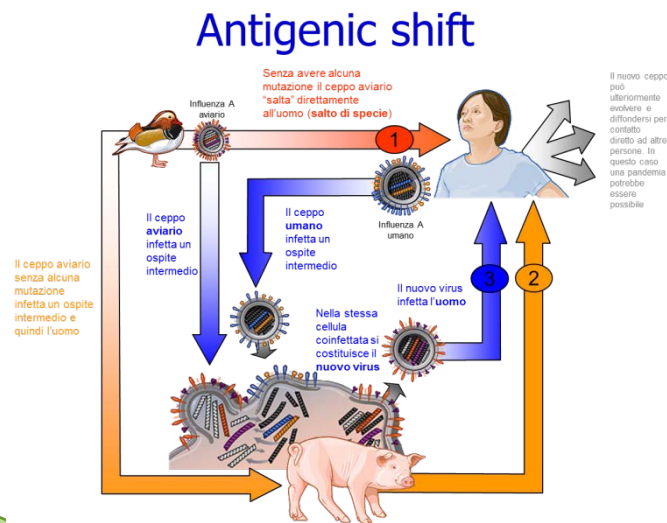
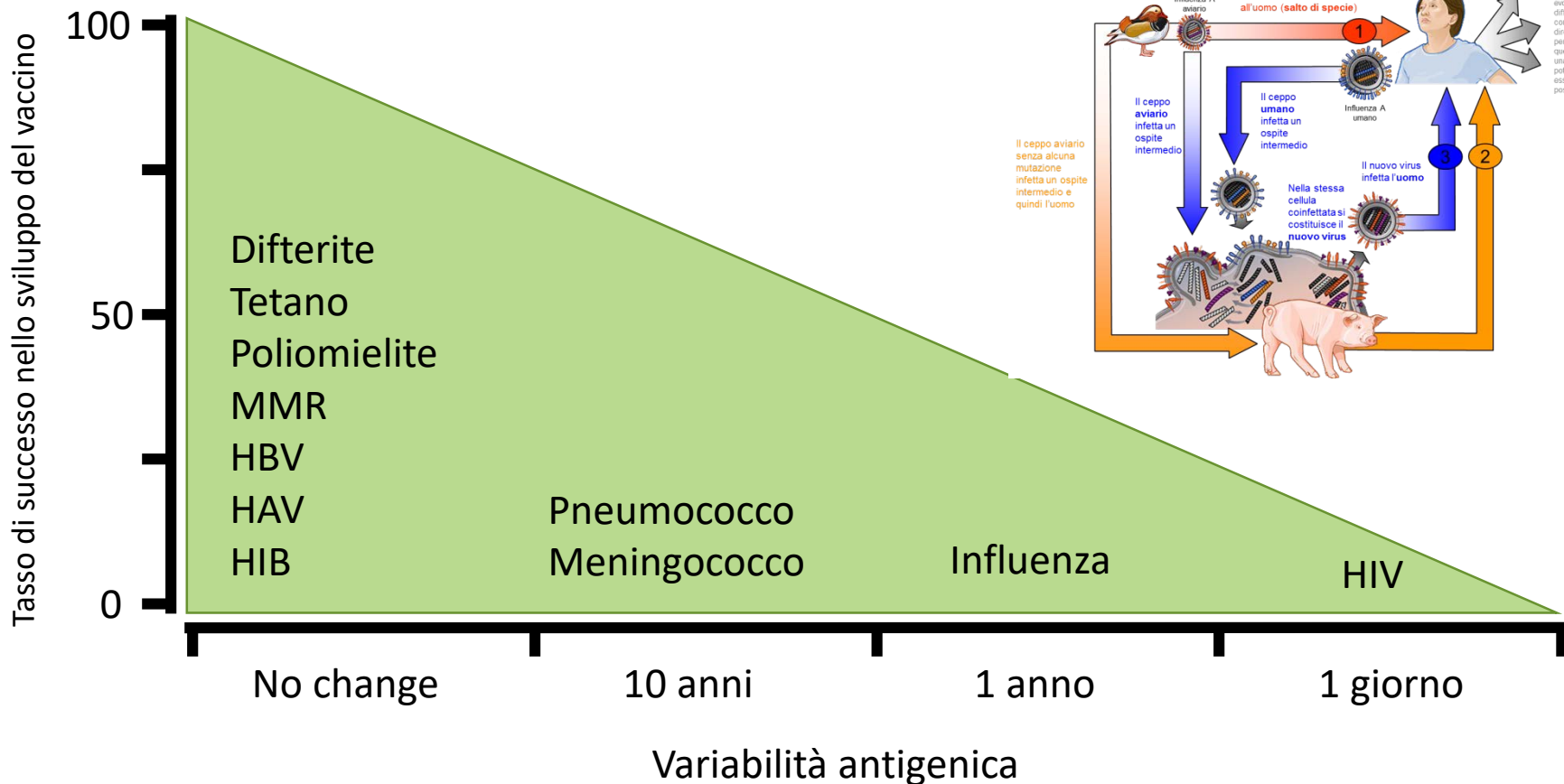
Stagione 2015 -2016



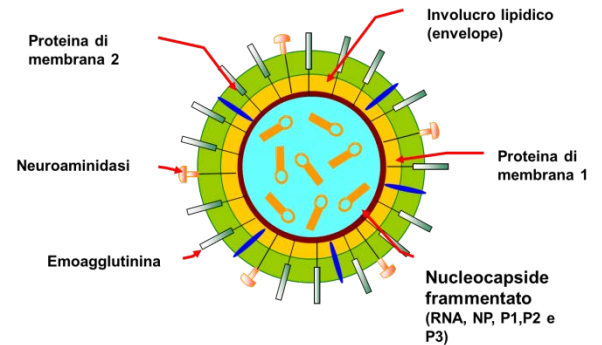
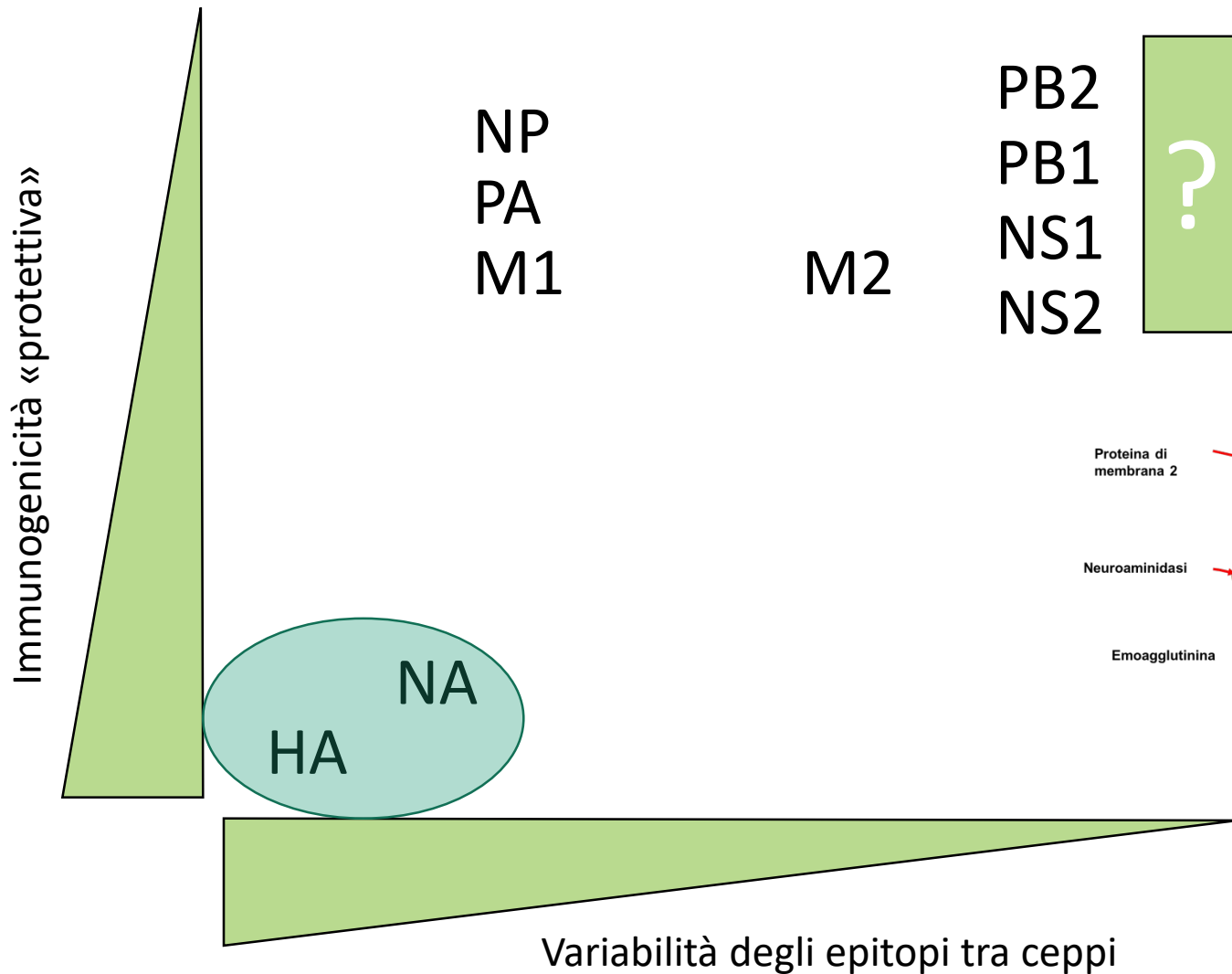
Incidenza delle sindromi influenzali in Italia (stagioni 2004/05-2015/16)



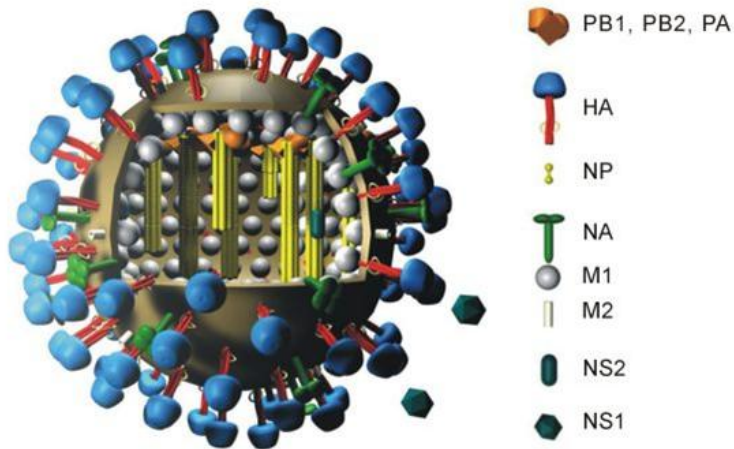
La problematica dello sviluppo dei vaccinazioni



Variabilità e immunogenicità degli antigeni dell'influenzavirus

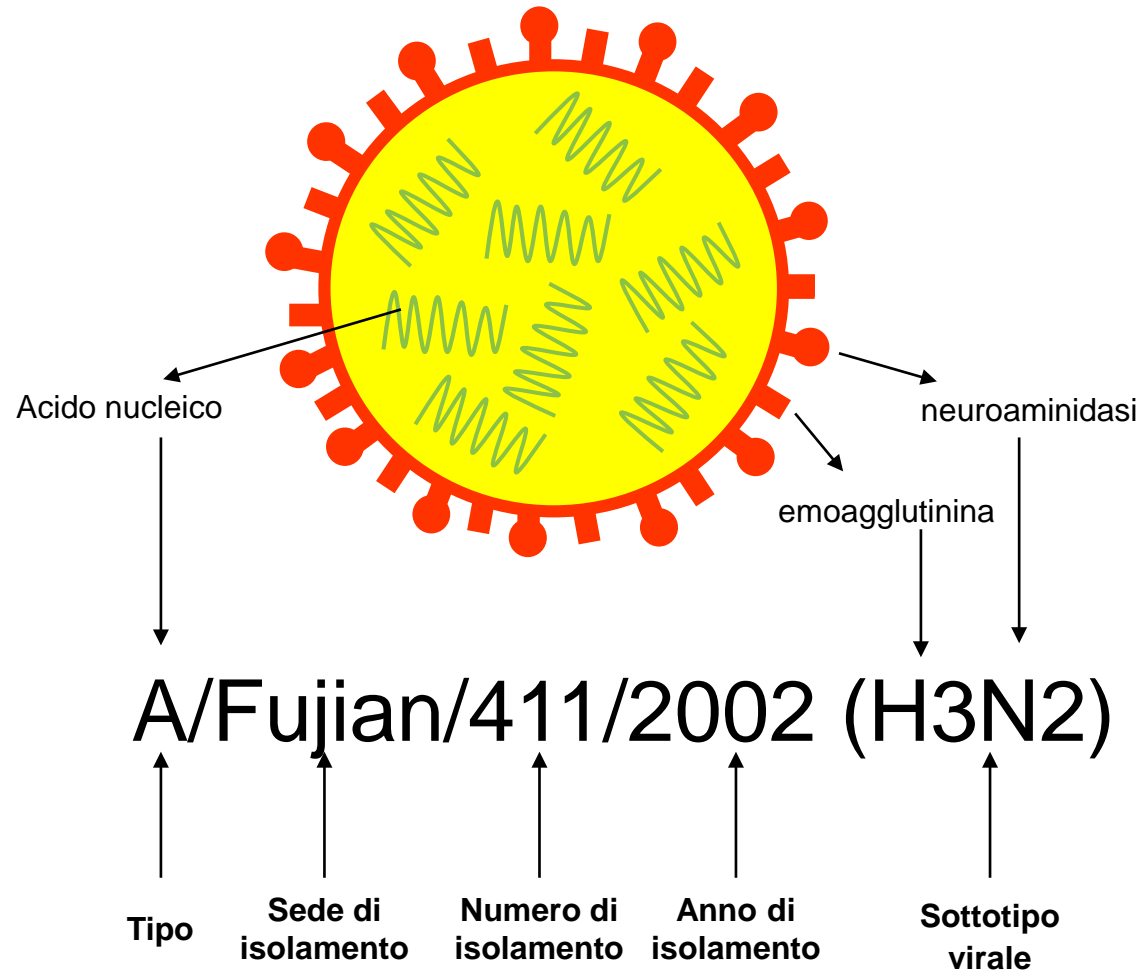


Cosa influisce sulla severità?

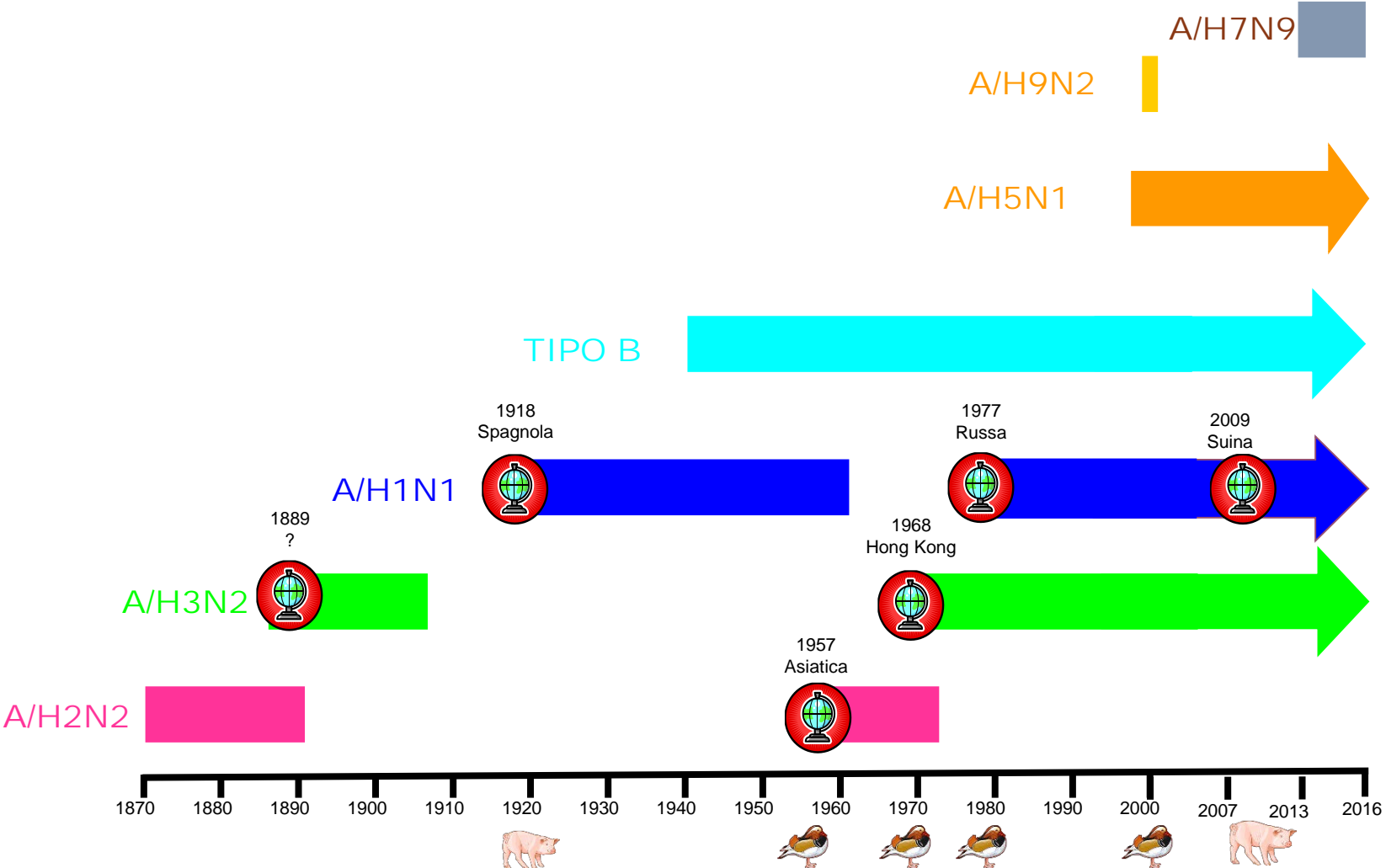


- The history of influenza viruses has shown that the viruses that caused pandemics had changes in the surface and internal proteins.
- The 1957 pandemic H2N2 influenza virus had **haemagglutinin (HA)**, **neuraminidase (NA)** and **polymerase basic protein 1 (PB1)** genes from an avian virus and the remainder of the genes derived from a previously circulating human virus.
- Similarly, the 1968 pandemic H3N2 virus had avian HA and PB1 segments in a background of human viral genes.
- **It has been suggested that changes in the HA, PB and NS1 genes affect disease severity.**

Nomenclatura del virus dell'influenza



Circolazione globale dei virus influenzali



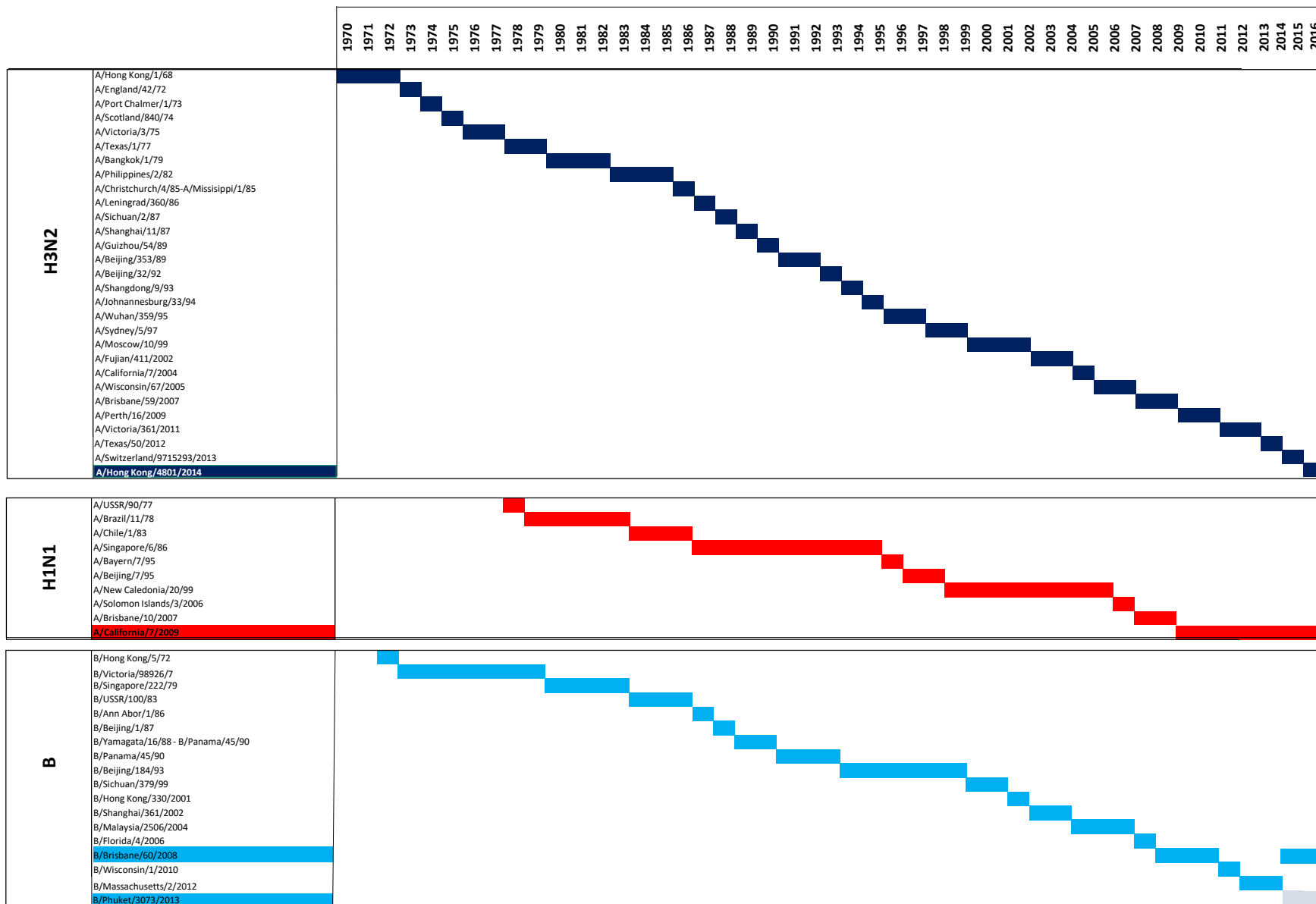
WHO Influenza Programme

- Il WHO dal 1950:
 - monitorizza la circolazione dei virus
 - identifica i ceppi virali appropriati per il vaccino
 - coinvolge una rete di laboratori nazionali distribuiti in tutto il mondo (110 laboratori in 82 paesi), in grado di isolare rapidamente i virus influenzali circolanti, che vengono
 - dapprima inviati ai centri nazionali dell'OMS (per l'Italia l'Istituto Superiore di Sanità)
 - quindi a uno dei quattro centri internazionali di riferimento
 - Londra,
 - Atlanta,
 - Melbourne,
 - Tokyo.

Vaccino contro l'influenza stagionale

- è un vaccino trivalente o **quadrivalente**
- la composizione viene adattata ogni anno
- se si sono verificate delle mutazioni il vaccino per una determinata stagione è inefficace contro il virus della stagione successiva
- Campagna vaccinale dalla metà di ottobre fino a fine dicembre, fatte salve specifiche indicazioni

Composizione dei vaccini dal 1970 al 2016



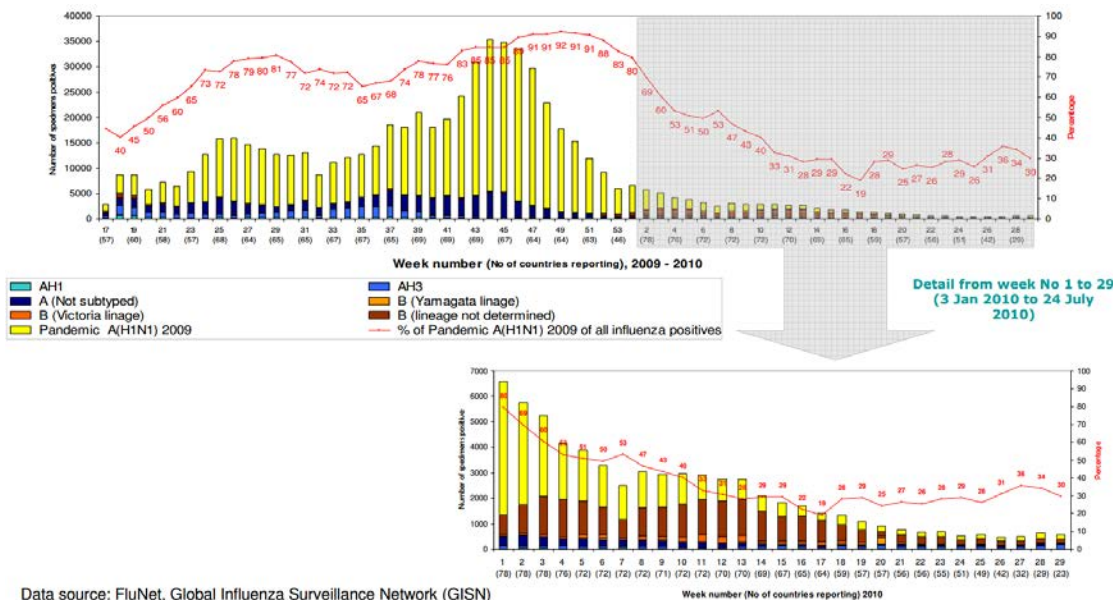
Vaccino prepandemico

- sottotipo di virus influenzale animale altamente patogeno è responsabile di **un'epizoozia diffusa** (come l'H5N1) con casi isolati di infezione negli esseri umani
- aumenta il rischio d'insorgenza di un virus pandemico in seguito a mutazioni o a un riassortimento con un virus influenzale umano.
- I **vaccini prepandemici**, per esempio, sono pertanto dei vaccini contro il virus dell'influenza aviaria (H5N1)

Vaccino pandemico

- Un vaccino contro l'influenza pandemica **non può essere prodotto** prima di conoscere il ceppo virale pandemico.
- Problema di produrre quantità elevate in tempi brevi
 - **colture cellulari** invece che su uova
 - utilizzazione di **adiuvanti**
- È probabile che, per indurre un'immunità sufficiente in una popolazione senza immunità pregressa, **sia necessario somministrare due dosi**

Numero di campioni positivi di influenza per sottotipo (19/4/2009-24/07/2010)

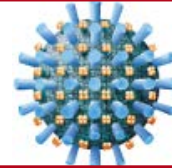


- Complessivamente il numero di campioni positivi confermati (2009-2010) sono stati **651,449**.
- Di questi,
 - **491,382 (75.4%) A(H1N1)pdm09**
 - **8,960 (1.4%) A(H1N1) stagionale**
 - **35,069 (5.4%) A(H3N2)**,
 - **81,070 (12.4%) A (not subtyped)**
 - **34,841 (5.3%) influenza B.**

I tipi di vaccino anti-influenzali



~~ATTENUATO (LAIIV)~~



~~virus intero INATTIVATO~~

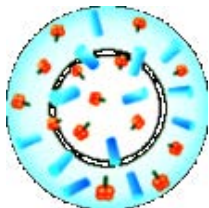


✓
vaccini SPLIT

~~adiuvati con AS03~~



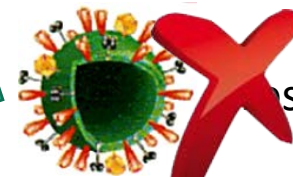
Somministrazione
intradermica ✓



✓
vaccini a SUBUNITÀ



adiuvati
con MF59 ✓



~~liposomale~~

Circolare ministeriale: Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni

- Soggetti con età pari o superiore ai 65 anni
- Bambini di età superiore ai 6 mesi, ragazzi e adulti affetti da malattie croniche (omissis)
- Bambini e adolescenti in trattamento a lungo termine con ASA, a rischio di sindrome di Reye in caso di infezione influenzale
- Donne che all'inizio della stagione epidemica si trovano nel secondo e terzo trimestre di gravidanza
- Individui di qualunque età ricoverati presso strutture per lungodegenti
- **Medici e personale sanitario** di assistenza
- Familiari e contatti di soggetti ad alto rischio
- Soggetti addetti a servizi pubblici di primario interesse collettivo
- Personale che, per motivi di lavoro, è a contatto con animali che potrebbero costituire fonte di infezione da virus influenzali non umani

Schedula vaccinale

Età	Vaccino	Schedula vaccinale
da 6 a 36 mesi	Split o sub-unità	- 2 dosi ripetute a distanza di almeno 4 settimane per bambini che vengono vaccinati per la prima volta, formulazione pediatrica o mezza dose adulti (0,25 ml) - 1 dose , se già vaccinati negli anni precedenti, formulazione pediatrica o mezza dose adulti (0,25 ml)
da 3 a 9 anni	sub-unità, split (tri o tetravalente)	- 2 dosi (0,50 ml) ripetuta a distanza di almeno 4 settimane per i bambini che vengono vaccinati per la prima volta - 1 dose (0,50 ml) se già vaccinati negli anni precedenti
10-17 anni	sub-unità, split (tri o tetravalente)	1 dose (0,50 ml)
18-64 anni	sub-unità, split (tri o tetravalente)	1 dose (0,50 ml)
60-64 anni	sub-unità, split (tri o tetravalente)	1 dose (0.50 ml)
	o intradermico	1 dose (15 µg/ceppo in 0.1 ml)
≥64 anni	sub-unità (incuso adiuvato con MF59), split (trivalente, tetravalente),	1 dose (0.50 ml)
	o intradermico	1 dose (15 µg/ceppo in 0.1 ml)

Il vaccino antinfluenzale deve essere conservato a temperature comprese tra +2°C e + 8°C, e non deve essere congelato.

Controindicazioni e precauzioni

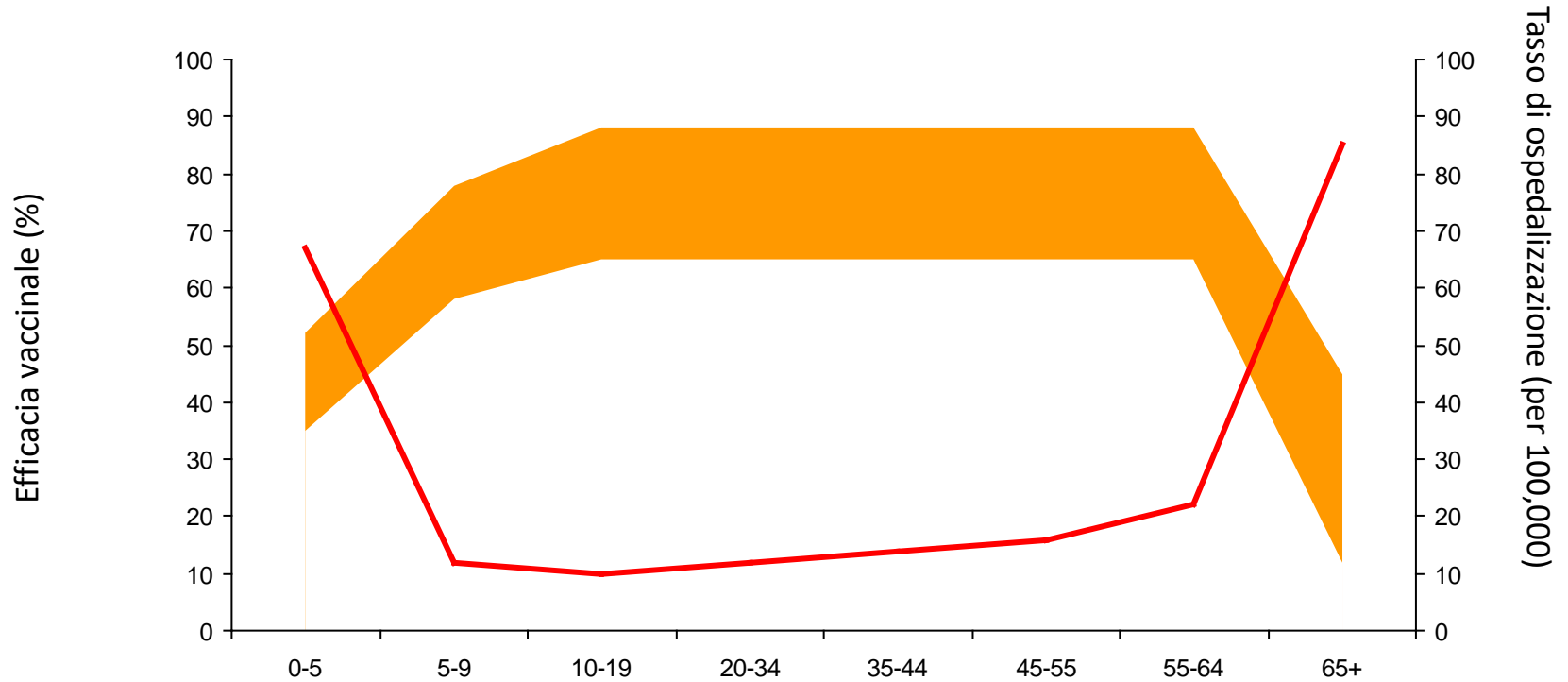
Vere

- Lattanti al di sotto dei sei mesi (per mancanza di studi clinici).
- Soggetti che abbiano manifestato una reazione allergica grave (anafilassi) dopo la somministrazione di una precedente dose o una reazione allergica grave (anafilassi) a un componente del vaccino
- Una malattia acuta di media o grave entità, con o senza febbre, **costituisce una controindicazione temporanea alla vaccinazione**, che va rimandata a guarigione avvenuta.
- Guillain-Barrè
 - un'anamnesi positiva per sindrome di insorta entro 6 settimane dalla somministrazione di una precedente dose di vaccino antinfluenzale
 - insorta da più di un anno è motivo di precauzione; sebbene i dati disponibili siano limitati, i vantaggi della vaccinazione antinfluenzale giustificano la somministrazione del vaccino annuale nei soggetti ad alto rischio di complicanze gravi dalla malattia

False

- Allergia alle proteine dell'uovo, con manifestazioni non anafilattiche.
- Malattie acute di lieve entità.
- Allattamento
- Infezione da HIV e altre immunodeficienze congenite o acquisite. La condizione di immunodepressione. La somministrazione del vaccino potrebbe non evocare una adeguata risposta immune.

Efficacia del vaccino influenzale ed ospedalizzazione per classe di età



Nichol, Vaccine 2003

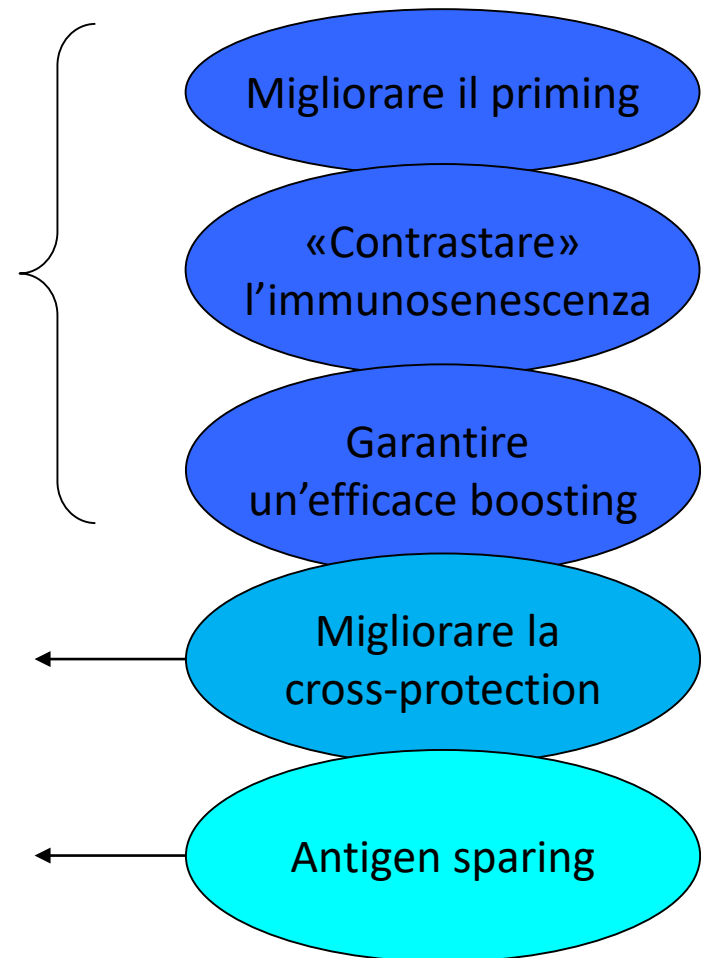
Goodwin K et al., Vaccine 2006

Grubeck-Loebenstein et al., Nature Med 1998

Jefferson et al., Cochrane Database Syst Rev 2008

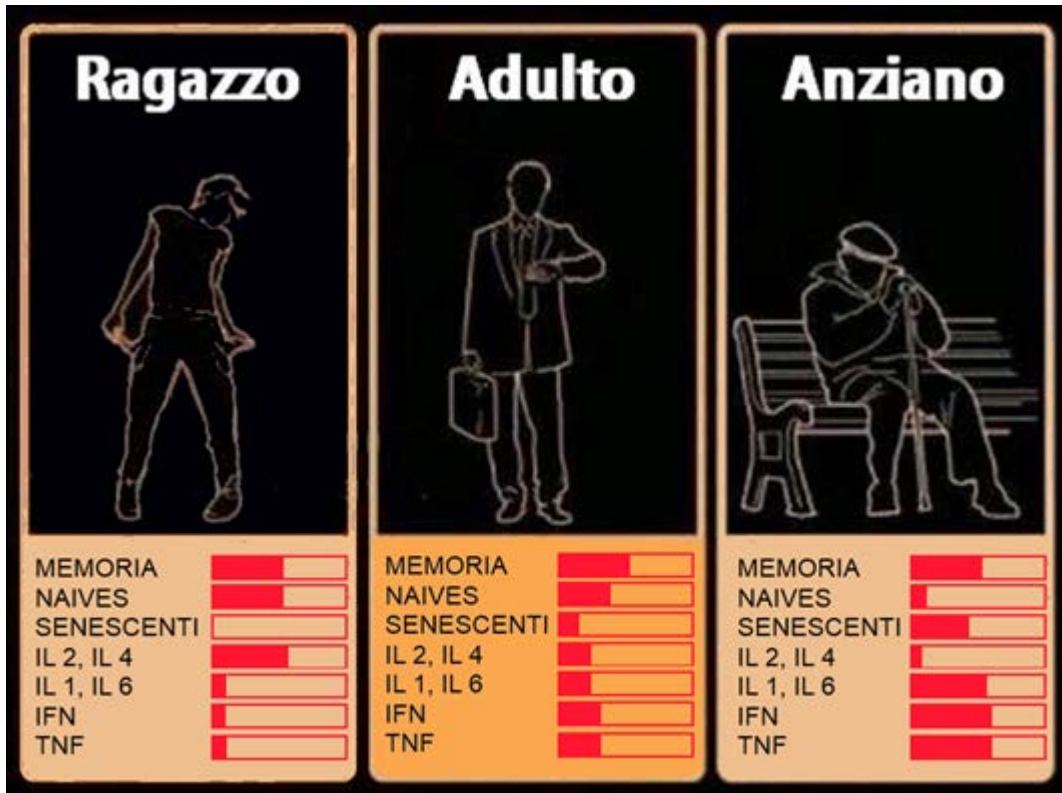
Problematiche per la scelta di un vaccino influenzale

- Immunogenicità ed efficacia in alcune popolazioni:
 - bambini
 - anziani
 - pazienti con patologie croniche
- Mismatching tra virus circolanti e ceppi vaccinali
- Garantire un'elevata immunogenicità con ridotte dosi di Ag





Sistema immunitario che cambia: esempio negli anziani



- **più suscettibili** ad infezioni
- a maggiore rischio di **co-morbosità**

Mismatch antigenico tra virus circolanti e ceppi virali, 1995-2013

Season	Northern Hemisphere vaccine strains			Circulating strains in Europe and USA		
	A/H1N1	A/H3N2	B	A/H1N1	A/H3N2	B
1995/96	Texas/91	Johan/94	Beijing/93	Texas/91	Johan/94	Beijing/93
1996/97	Bayern/95	Wuhan/95	Beijing/93	Bayern/95	Wuhan/95	Beijing/93
1997/98	Bayern/95	Wuhan/95	Beijing/93	Bayern/95	Syd/97	Harbin/94
1998/99	Beijing/95	Syd/97	Beijing/93	Bay/95+Beij/95	Syd/97	Beijing/93
1999/00	Beijing/95	Syd/97	Beijing/93	NewCal/99	Syd/97	Beijing/93
2000/01	NewCal/99	Pan/99	Yaman/98	Bay/95+NC/99	Syd/97	Sichuan/99
2001/02	NewCal/99	Pan/99	Sich/99 (Y)	NewCal/99	Syd/97	Sic/99+HK01
2002/03	NewCal/99	Pan/99	HK/01 (V)	NewCal/99	Fuj/02(Pan/99)	Sic/99+HK01
2003/04	NewCal/99	Pan/99	HK/01 (V)	NewCal/99	Fuj/02	Jiangs/03
2004/05	NewCal/99	Wyom/03	Jiangs/03 (Y)	NewCal/99	Calif/04	J/03+Mal/04
2005/06	NewCal/99	Calif/04	Jiangs/03 (Y)	NewCal/99	Cal/04+Wis/05	J/03+Mal/04
2006/07	NewCal/99	Wiscons/05	Malays/04 (V)	NC/99+Sal/06	Wisc/05	J/03+Mal/04
2007/08	Salomsl/06	Wiscons/05	Malays/04 (V)	Sal/06+Bris/07	Wisc/05+Bri/07	Bri/07+Mal/04
2008/09	Bris/07	Bris/07	Florida/06 (Y)	Bris/07	Bris/07	Florida/06 (Y)
2009/10	Bris/07	Bris/07	Bris/07 (V)	Calif/09	Perth/09	Bris/08 (V)
2010/11	Calif/09	Perth/09	Bris/08 (V)	Calif/09	Perth/09	Bris/08 (V)
2011/12	Calif/09	Perth/09	Bris/08 (V)	Calif/09	Perth/09	Bris/08 (V) + Wisc/10 (Y)
2012/13	California/7/2009	Victoria/361/2011	Wisconsin/1/2010 (Y)	Calif/09	Victoria/361/2011	Bris/08 (V) + Mass12 (Y)
2013/14	California/7/2009	Victoria/361/2011	Massachusetts/2/2012 (Y)			

“Adjuvants are extremely important in generating a robust immune response, and yet we are largely ignorant of how they work.”

The New England Journal of Medicine
Tolls and Beyond- Many roads to Vaccine Immunity.
Bali Pulendran, Ph.D.
N ENGL J MED 356;17 April 26, 2007

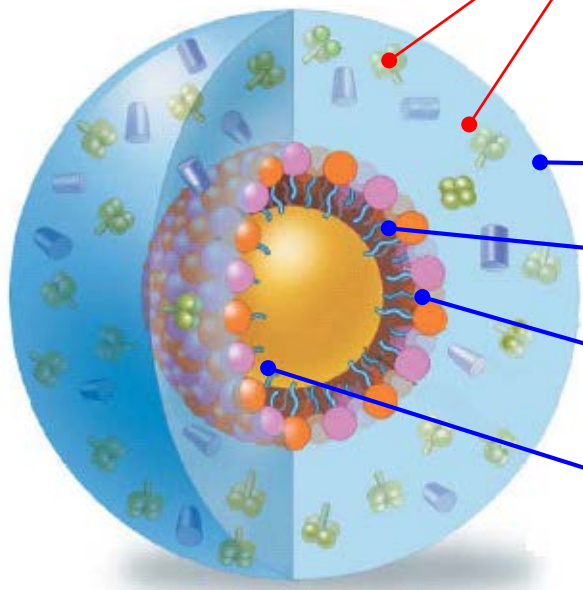
Adjuvanti: come potenziano la risposta immune?

Adjuvant class	Adjuvants	Mode of action
Mineral salt	Aluminum hydroxide/phosphate	Effects on antigen delivery and presentation
	Calcium phosphate	
Microbial	Muramyl dipeptide (MDP)	Induction of immunomodulatory cytokines
	Bacterial exotoxins (CT, ECLT)	
	Endotoxin-based adjuvant (MPL®)	
	Bacterial DNA (CpG)	
Particulate	Immune-stimulating complexes (ISCOMs)	Effect on antigen-presenting cells
	AS04 (Sali di Al + MPL)	
	Nanoparticelle - microparticelle	
Oil-emulsion and surfactant-based	Virosomi	Effect on antigen-presenting cells
	Freund's incomplete adjuvant	
	Microfluidized emulsions MF59, AS03	
Synthetic	Saponins	Effect on antigen-presenting cells
	Muramyl peptide derivatives	
Cytokines	Synthetic polynucleotides	Effect on antigen-presenting cells
	IL-2, IL-12, GM-CSF, IFN-g	
Genetic	Gene encoding co-stimulatory molecules delivered as plasmid DNA	Effect on antigen-presenting cells

Vaccino influenzale adiuvato con MF59

ANTIGENI VIRALI (proteine H e N)

- sono propri dell'allestimento vaccinale
- dispersi direttamente nell'emulsione



ADIUVANTE MF59™

emulsione di olio in acqua di colore bianco latte, costituita da micro gocce uniformi di 165 nm.

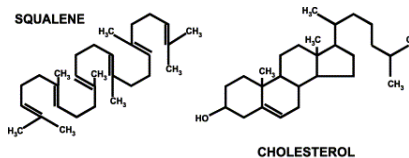
Strato di acqua

Tween 80 (0.5%) polisorbato, agente surfattante non ionico, solubile in acqua

Span 85 (0,5%) sorbitan trioleato, agente surfattante non ionico, solubile in olio

Squalene (4,3%)

- olio naturale presente in alcune piante e nel fegato di molti animali compreso l'uomo.
- componente naturale delle membrane cellulari
- intermedio della sintesi degli ormoni steroidei
- diretto precursore del colesterolo
- naturalmente presente nelle LDL
- nell'uomo è abbondante nella secrezione delle ghiandole sebacee.
- deve il suo nome al fatto che l'80% dell'olio di fegato di squalo è costituito da questa sostanza

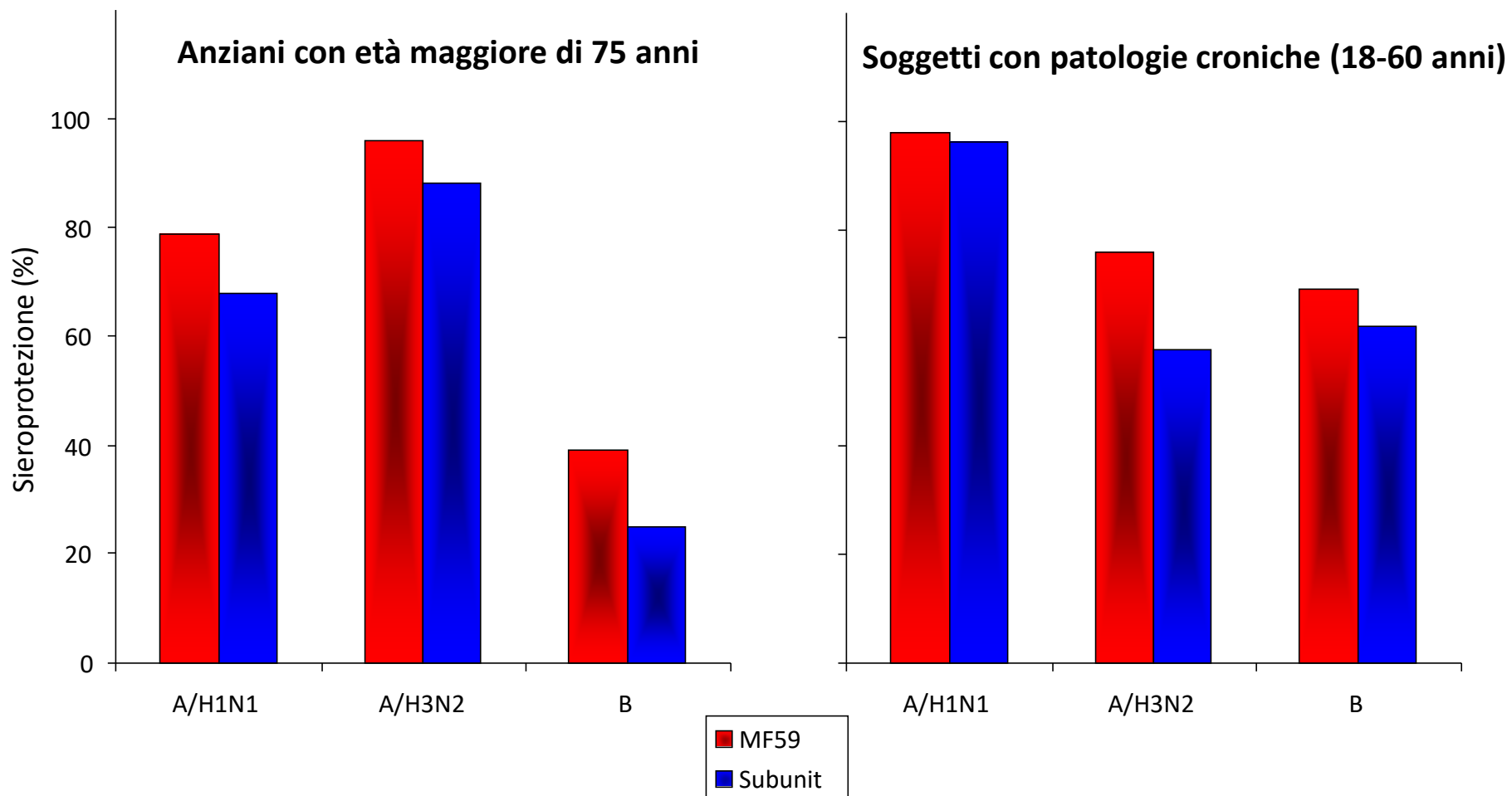


Principali adiuvanti o carrier utilizzati nel vaccino influenzale

Class	Adjuvant	Licensed vaccine	Mechanism of action	Main type of response
Mineral salt	Aluminium-based mineral salts (alum) Aluminium hydroxide Aluminium phosphate		Depot effect, slowly releasing antigen over time	T _h 2 ^[26,28,29] B cells ^[26,28,29]
			Induction of local inflammation Promotion of antigen phagocytosis by APCs Activation of NALP3 inflammasome	Complement cascade activation ^[26,29]
Emulsions and surfactant-based emulsion	MF59		Induction of immunomodulatory cytokines Increase in antibody titres and enhancement of cross-reactivity Promotion of antigen uptake by dendritic cells Induction of APC maturation by triggering local production of cytokines and chemokines	T _h 1 ^[28,30] B cells ^[28,30] CTL ^[30]
	AS03		Improved presentation of antigen to APCs	
Particulate delivery vehicles	Liposomes/virosomes		Induction of APC maturation Improved antigen uptake by APCs	T _h 1 ^[28] B cells ^[28]
	VLPs ISCOMs		Depot system, with antigen release over time	

APCs = antigen-presenting cells; **CTL** = cytotoxic T lymphocyte; **GSK** = GlaxoSmithKline; **ISCOMs** = immune-stimulating complexes; **NALP3** = Nucleotide-binding domain, leucine-rich repeat and pyrin domain-containing protein 3; **T_h1** = T helper type-1 cell; **T_h2** = T helper type-2 cell; **VLPs** = virus-like particles.

Risposta in soggetti con "fragilità"



Squarcione et al., Vaccine 2003

Baldo et al., Vaccine 2007

In soggetti non protetti

Response to influenza vaccine in people with non-protective HI antibody titers

Vincenzo Baldo¹, Tatjana Baldovin¹, Annarosa Floreani², Michele Minuzzo¹
and Renzo Trivello¹

Table 1. HI antibody response according to viral strain and vaccine

Viral strain	Vaccine	No. of subjects	Post-GMT (95% CI) ^a	After vaccination (%)	
				Four-fold	Titer ≥ 40
H1N1	Sub/MF59	85	104.7 (64.3–145.1)	91.8	98.8
	SVV	80	120.2 (59.8–180.6)	92.5	98.8
H3N2	Sub/MF59	113	60.3 ^b (25.3–95.3)	83.2 ^c	90.3 ^d
	SVV	100	43.5 ^b (28.5–58.5)	57.0 ^c	65.0 ^d
B	Sub/MF59	143	51.5 ^c (43.1–59.9)	69.9 ^f	88.0 ^g
	SVV	127	40.2 ^c (32.6–47.8)	49.6 ^f	74.0 ^g

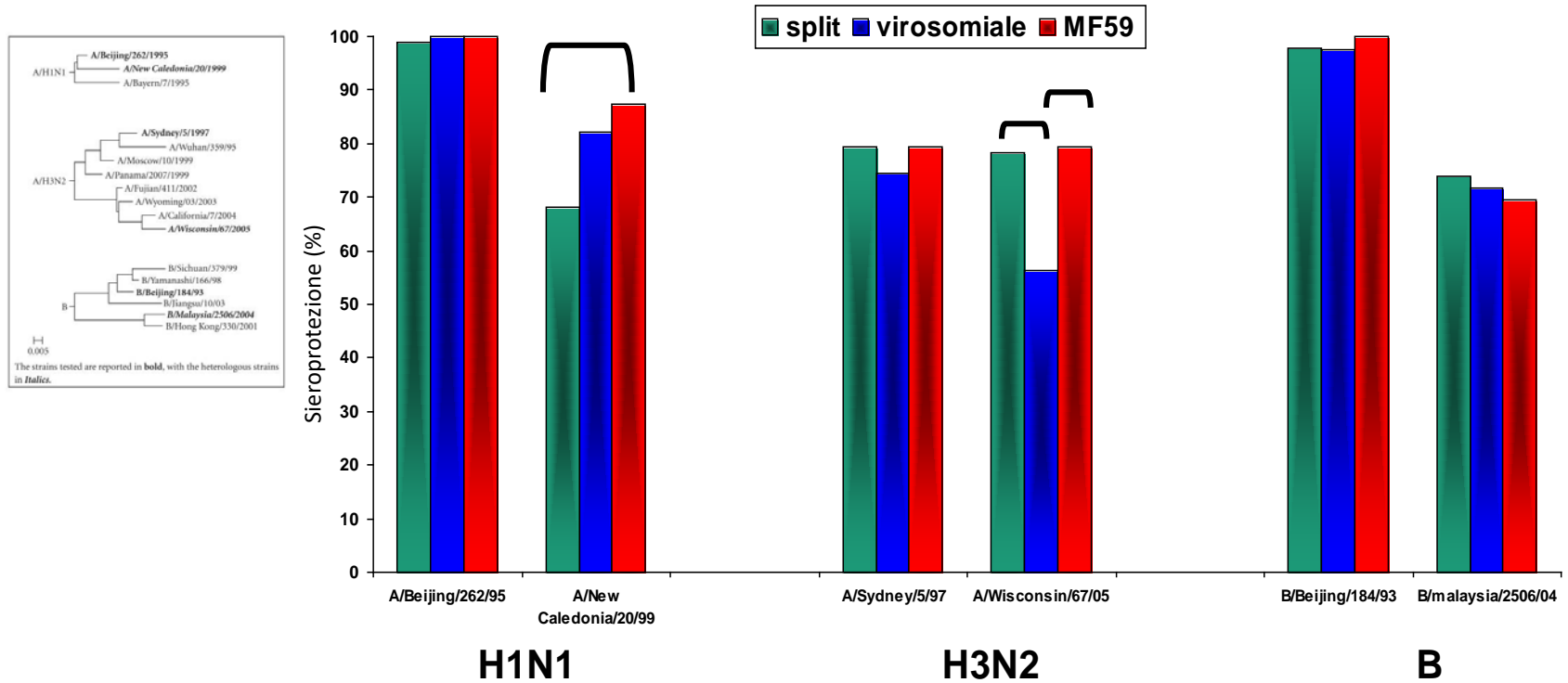
^a $p < 0.001$ Post-GMT vs. pre GMT for all virus strains and vaccine types.

^{b,c} $p < 0.05$ Sub/MF59 vs. split.

^{c,d,f,g} $p < 0.005$ Sub/MF59 vs. split.

The results suggest that antibody response to vaccine is satisfactory in elderly people previously lacking a protective antibody titer, and that the adjuvanted vaccine reveals a better immunogenicity

Cross-protection indotta dai vaccini con MF59, virosomiali e split in anziani istituzionalizzati

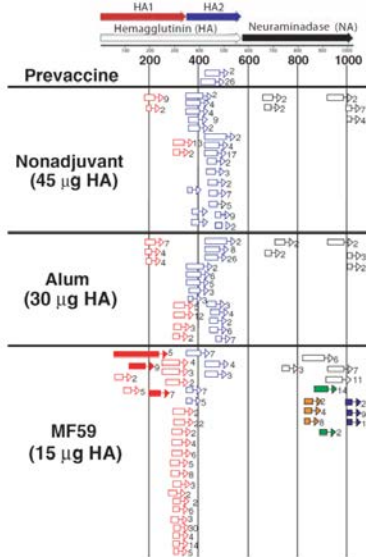


Ceppi omologhi 1998/99; ceppi eterologhi 2006/07

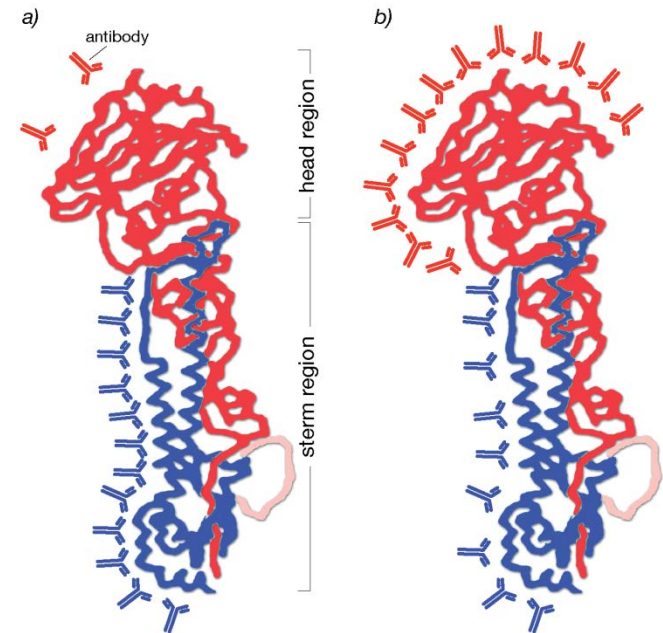
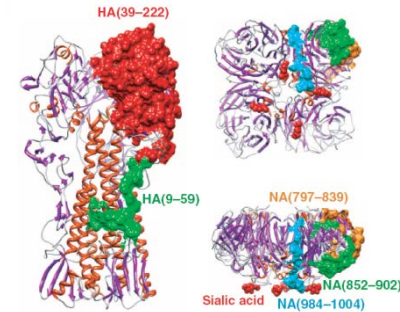
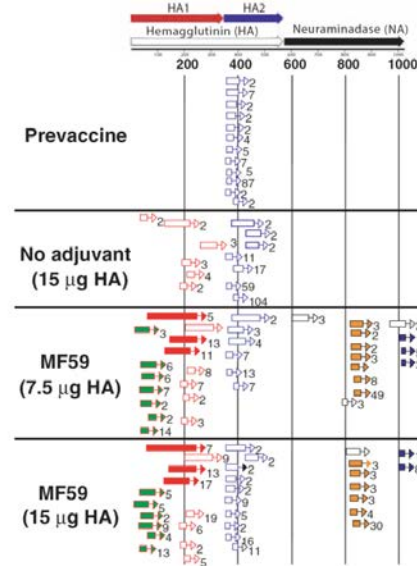
L'analisi multivariata ha evidenziato che le precedenti vaccinazioni e il tipo di vaccino impiegato rappresentano variabili indipendentemente associate alla risposta immune contro i ceppi di influenza eterologhi.

I vaccini adiuvati aumentano la varietà degli anticorpi per i siti del virus H5N1

Post-second vaccination sera



Post-third vaccination sera

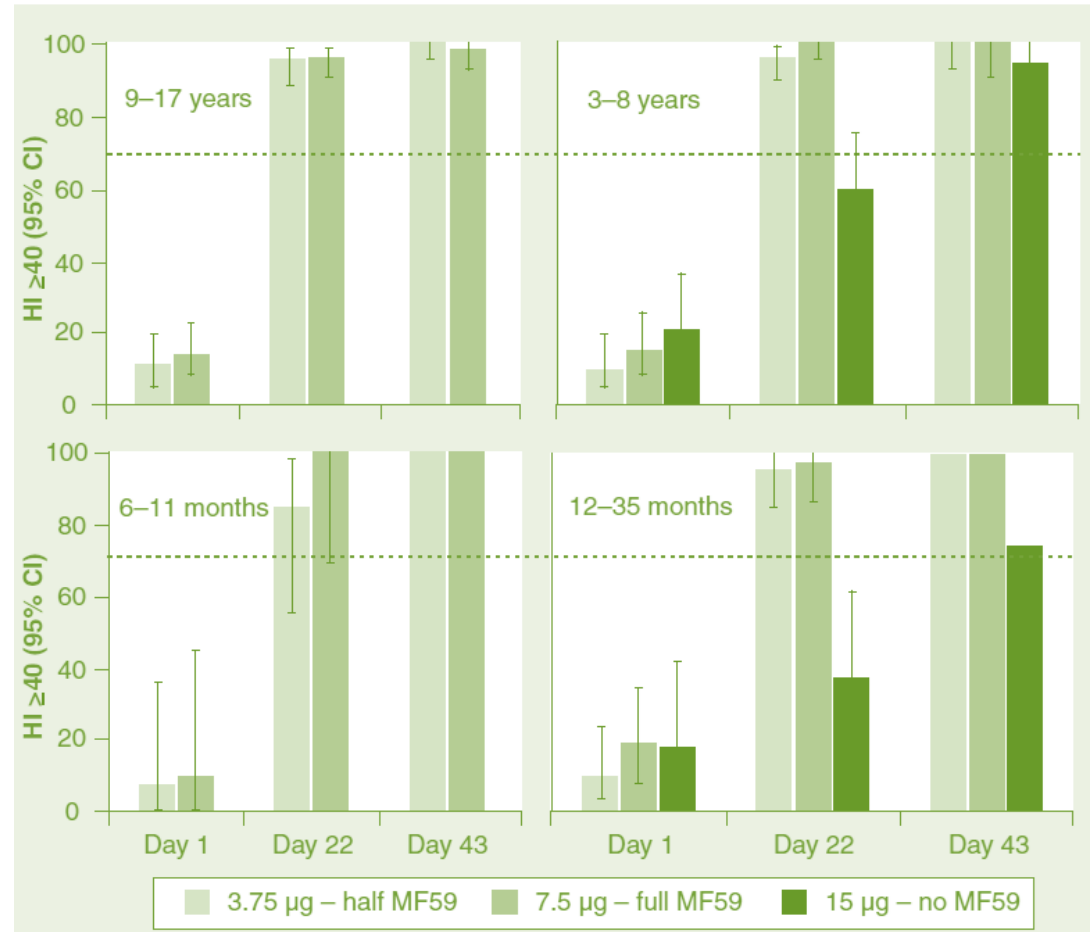


H5N1 plain or with Alum

H5N1 plus MF59

«Dose sparing» strategy

- Riduzione la dose di antigene nella formulazione vaccinale
- Riduzione dei tempi di produzione della quantità di vaccino richieste
- Fondamentale in emergenza pandemica



Meta-analisi di confronto tre classici ed adiuvati

Table 1
Characteristics of 33 selected articles.

Article number	First author	Year of publication	Country	Health state ^a	Age ^b	Vaccine formulations ^c		Immunogenicity				Reactogenicity	
								N ^d	GMT ^e	Sero-protection rate	Sero-response rate	Local	Systemic
1	Gross [15]	1981	USA	CD	Ch	SPL	SU	76	Yes (SD-)			Yes	Yes
2	Gross [16]	1983	USA	CD	Ch	SPL	SU	63	Yes (SD-)				Yes
3	Adlard [17]	1987	United Kingdom	CD	Ch	SPL	SU	19	Yes (SD-)	Yes	Yes	Yes	Yes
4	Hall [18]	1987	United Kingdom	H	Ch	SPL	SU	34	Yes (SD-)	Yes	Yes	Yes	Yes
5	Ortwein [19]	1987	Germany	CD	Ch	SPL	SU	52	Yes (SD-)				
6	Glück [20]	1994	Italy	H	E		SU	VIR	94	Yes (SD-)	Yes	Yes	Yes
7	Bautista [21]	1995	Spain	H	E	SPL	SU					Yes	Yes
8	Powers [22]	1995	USA	H	E			VIR	77	Yes (SD-)	Yes	Yes	
9	Conne [23]	1997	Switzerland	CD	E		SU	VIR	72	Yes (SD-)	Yes	Yes	
10	Powers [24]	1997	USA	H	E		SU	VIR	77	Yes (SD-)	Yes	Yes	Yes
11	Schaad [25]	2000	Switzerland	CD	Ch		SU	VIR	64	Yes	Yes	Yes	Yes
12	Baldo [26]	2001	Italy	CD	E	SPL		VIR	186	Yes (SD+)	Yes	Yes	
13	Ben Yehuda [27]	2003	Israel	H	A	SPL	SU	73	Yes (SD-)	Yes	Yes	Yes	Yes
14	Dong [28]	2003	China	H	Ch	SPL	SU	499	Yes (SD-)	Yes	Yes	Yes	Yes
15	Morales [29]	2003	Colombia	H	A	E	SPL	SU	344	Yes (SD+)	Yes	Yes	Yes
16	Kanra [30]	2004	Germany, Italy, Turkey	H	Ch		SPL		VIR	452	Yes	Yes	Yes
17	Ruf [31]	2004	Germany	H	E		SPL		VIR	545	Yes (SD+)	Yes	Yes
18	De Bruijn [32]	2005	Not given	CD	A	E		SU	VIR	382	Yes (SD+)	Yes	Yes
19	De Bruijn [33]	2006	Not given	H	E		SU	VIR	256	Yes (SD-)		Yes	Yes
20	Evison [34]	2009	Switzerland	CD	A		SU	VIR	304	Yes (SD+)	Yes	Yes	Yes
21	Baldo [35]	1999	Italy	CD	E			VIR	163	Yes (SD-)	Yes	Yes	
22	De Donato [36]	1999	Italy	H	E		SU		211	Yes (SD+)		Yes	Yes
23	Menegon [37]	1999	Italy	CD	E		SPL		194	Yes (SD-)		Yes	Yes
24	Minutello [38]	1999	Italy	H	E		SU		92	Yes (SD-)		Yes	Yes
(12)				CD	E	SPL		VIR	285	Yes (SD+)	Yes	Yes	
25	Gasparini [39]	2001	Italy	H	E		SU		308	Yes (SD+)		Yes	Yes
26	Pregliasco [40]	2001	Italy	CD	E			VIR	422	Yes (SD-)	Yes	Yes	Yes
27	Frey [41]	2003	USA	H	A		SPL		301	Yes (SD-)		Yes	Yes
28	Iorio [42]	2003	Italy	CD	A		SU	adjSU	84	Yes (SD-)	Yes	Yes	Yes
29	Squarcione [43]	2003	Italy	H	E		SPL		1186	Yes (SD-)	Yes	Yes	Yes
(17)				H	E	SPL		VIR	820	Yes (SD+)	Yes	Yes	Yes
30	Gabutti [44]	2005	Italy	CD	A		SU		37	Yes (SD-)	Yes	Yes	Yes
31	Baldo [45]	2006	Italy	H	E		SPL		338	Yes (SD+)	Yes	Yes	
(19)				H	E	SU		VIR	386	Yes (SD-)		Yes	Yes
32	Baldo [46]	2007	Italy	CD	A		SU		238	Yes (SD-)	Yes	Yes	
33	Vesikari [47]	2009	Finland	H	Ch	SPL			222	Yes (SD+)	Yes	Yes	Yes

^a H, (predominantly) healthy; CD, (predominantly) having chronic disease.

^b Ch, (predominantly) children; A, (predominantly) adults; E, (predominantly) elderly.

^c SPL, split vaccine; SU, aqueous subunit vaccine; VIR, virosomal subunit vaccine; adjSU, adjuvanted subunit vaccine.

^d Number of vaccinated subjects with immunogenicity data.

^e SD+, SD-, standard deviation given (or computable) or not.



Principali risultati

Adjuvanted versus all non-adjuvanted formulations: immunogenicity ratios with 95% confidence intervals.

Meta-analytical statistic	Population		A-H3N2	A-H1N1	B
Geometric mean ratio	All		1.38 (1.22–1.58)	1.25 (1.04–1.51)	1.40 (1.17–1.68)
	[GMT _{adj} /GMT _{non-adj}]		[215.0/155.2]	[156.1/124.6]	[115.4/82.4]
	Health state	Healthy	1.38 (1.13–1.69)	1.19 (0.90–1.57)	1.50 (1.09–2.07)
		Chronic disease	1.40 (1.12–1.76)	1.39 (1.08–1.80)	1.24 (1.01–1.52)
		Adults	1.49 (0.76–7.25)	1.17 (0.79–1.92)	1.36 (0.67–2.79)
	Age ^a	Elderly	1.31 (1.16–1.48)	1.23 (0.98–1.55)	1.32 (1.19–1.47)
Seroprotection rate ratio		All	1.03 (1.01–1.06)	1.03 (0.99–1.07)	1.09 (1.03–1.16)
Seroconversion rate ratio		All	1.12 (1.05–1.19)	1.06 (0.98–1.13)	1.30 (1.14–1.48)

^a One study in children [47] not included.

Reactogenicity ratios.

Comparison	Meta-analytical rate ratio	
	Pain on contact (local vaccine reaction)	Headache (systemic vaccine reaction)
SPL/SU	0.99 (0.82–1.20)	0.73 (0.41–1.30)
SPL/VIR	0.91 (0.65–1.29)	1.22 (0.81–1.84)
SU/VIR	1.03 (0.70–1.52)	1.16 (0.91–1.47)
adjSU/(SPL, SU, VIR)	2.12 (1.65–2.71)	1.07 (0.87–1.31)

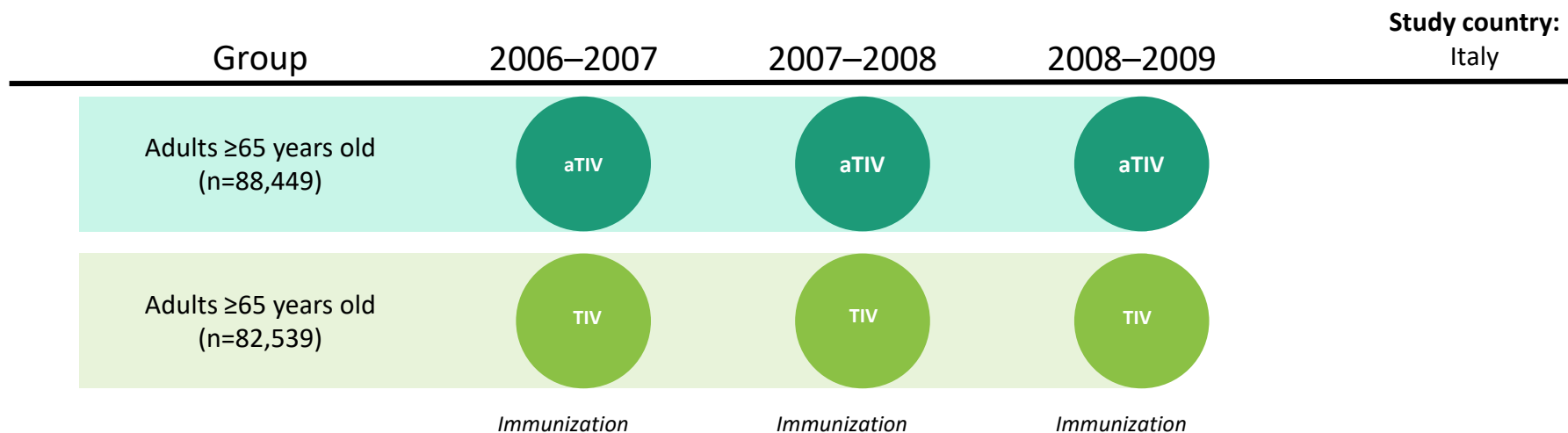


Immunogenicity and safety of inactivated influenza vaccines in primed populations: A systematic literature review and meta-analysis

W.E.P. Beyer^a, J.J.P. Nauta^b, A.M. Palache^c, K.M. Giezenan^d, A.D.M.E. Osterhaus^{a,*}

LIVE: Lombardy Influenza Vaccine Effectiveness

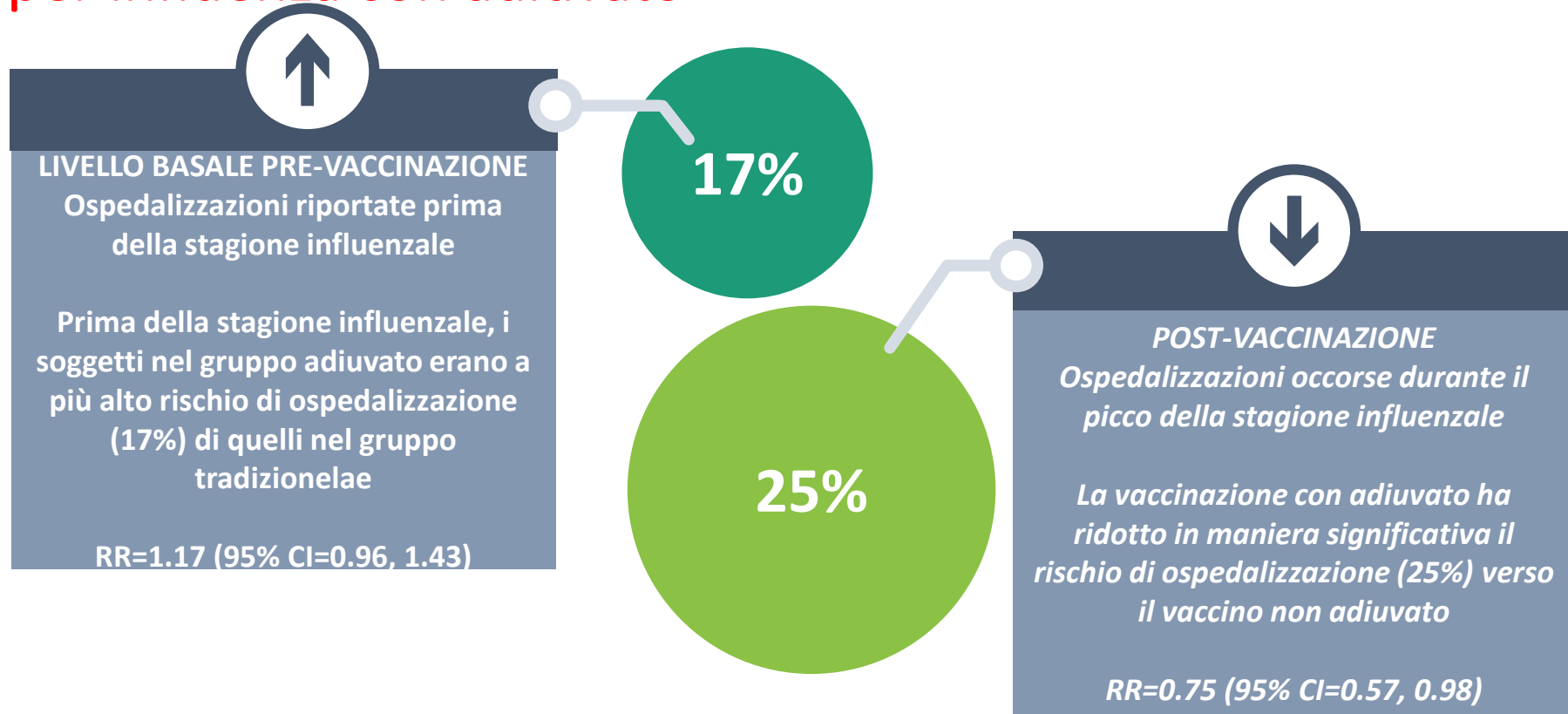
Studio di fase IV, aperto, comparativo, osservazionale, prospettico di coorte



- I risultati degli studi di immunogenicità hanno dimostrato che il **vaccino adiuvato con MF59 è superiore rispetto ai vaccini non adiuvati**
- La misura con cui la superiore immunogenicità del vaccino adiuvato con MF59 si traduce in un **aumento di efficacia sul campo**, la cosiddetta *effectiveness*, è stata valutata con lo studio LIVE
- Lo studio LIVE è stato condotto per tre stagioni consecutive in 5 ASL della Lombardia (Cremona, Mantova, Pavia, Lecco e Bergamo) per valutare se l'aggiunta dell'adiuvante MF59 al vaccino influenzale **porta un vantaggio clinicamente rilevante rispetto al vaccino senza adiuvante**
- Tutti i soggetti arruolati nello studio hanno ricevuto una dose singola di Fludac o di Agrippal secondo le raccomandazioni locali, regionali e nazionali, senza nessuna randomizzazione
- Totale soggetti arruolati in tre stagioni consecutive: **170.988**
- L'obiettivo primario dello studio è **stimare il rischio di ospedalizzazione per complicanze dell'influenza (polmonite) e/o sindrome influenzale** (senza conferma di laboratorio)

TIV=trivalent inactivated influenza vaccine.

Risultato studio LIVE: minore rischio di ospedalizzazione per influenza con adiuvato



- Il **vaccino adiuvato con MF59** viene preferenzialmente somministrato ad anziani a più alto rischio
- Pertanto, i soggetti che nello studio hanno ricevuto il **vaccino adiuvato con MF59** erano generalmente più anziani e presentavano più facilmente patologie concomitanti, e quindi un livello basale più elevato di ospedalizzazioni
- L'effetto protettivo di **vaccino adiuvato con MF59** è probabilmente sottostimato perchè sebbene l'analisi statistica abbia preso in considerazione l'effetto di confondimento, questo non può però essere completamente rimosso

*Risk ratios were adjusted to account for confounding factors.

aTIV=adjuvanted inactivated influenza vaccine; TIV= inactivated influenza vaccine.

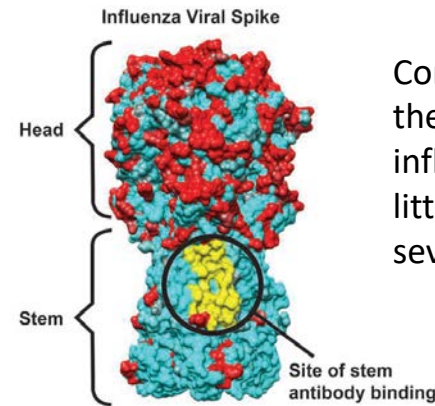
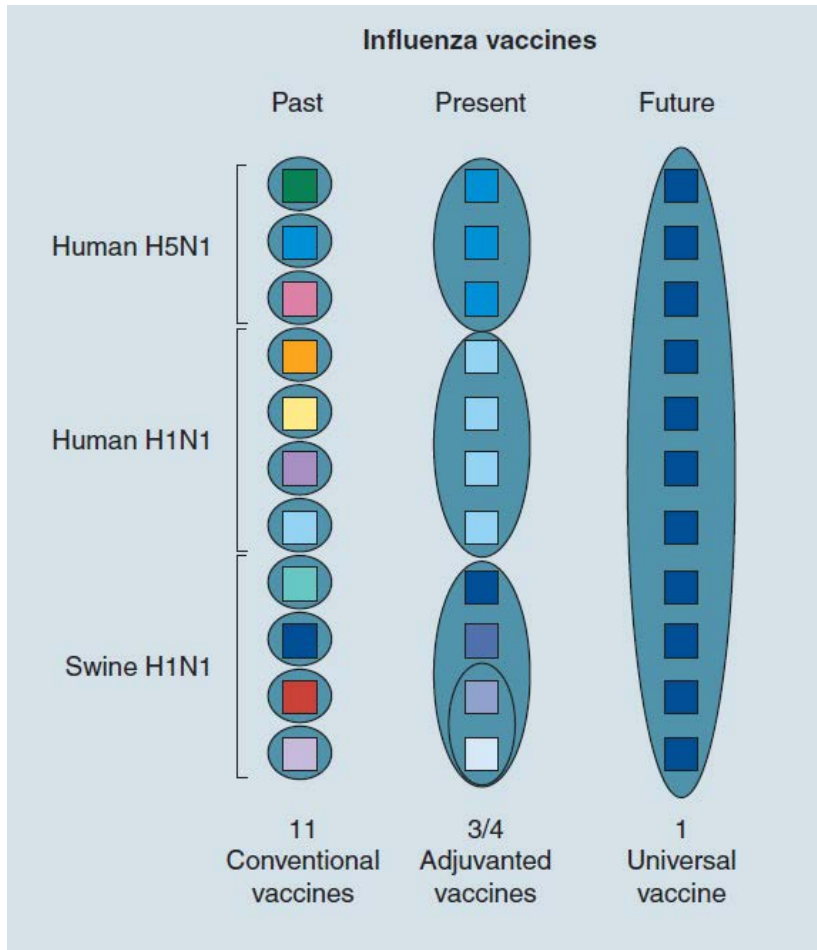
Sicurezza dei vaccini anti-influenzali

- I vaccini antinfluenzali contengono solo virus inattivati o parti di questi, pertanto **non possono essere responsabili** di infezioni da virus influenzali.
- Le infezioni respiratorie e sindromi con sintomatologie simili a quelle dell'influenza **possono essere provocate da molteplici altri agenti** batterici e virali, nei cui confronti il vaccino antinfluenzale non può avere alcuna efficacia protettiva.
- Gli effetti collaterali comuni dopo somministrazione di vaccino antinfluenzale consistono in **reazioni locali, quali dolore, eritema, gonfiore nel sito di iniezione.**
- Le reazioni sistemiche comuni includono **malessere generale, febbre, mialgie, con esordio da 6 a 12 ore dalla somministrazione della vaccinazione e della durata di 1 o 2 giorni**

Alcune considerazioni

- Tante valide opzioni per il controllo dell'influenza
- Adjuvati: Importanti risultati in termini di
 - migliore immunogenicità
 - negli anziani
 - nei gruppi a rischio
 - Cross protection o più antigeni
 - Antigen sparing
- Quali saranno gli ulteriori sviluppi per i vaccini influenzali?

Futuro.... unico vaccino



Conservative thinking. Unlike the head, the stem of the influenza viral spike tolerates little change and is the target of several bNAbs

Science, 13 september 2013

- Nuovo approccio, basato sull'analisi dei genomi dei virus, simulazioni al computer e sull'uso di nuove 'istruzioni' per le difese immunitarie.
- Il risultato è un vaccino capace di difendere contro l'88% dei ceppi influenzali
- Capire la fattibilità di sviluppo del vaccino

“Le decisioni politiche relative all’influenza dipendono dal comportamento del virus, dall’impatto della malattia e dalla nostra capacità di impedire il suo decorso.

Ma il virus è capriccioso, la malattia sfuggente, e i nostri rimedi imperfetti”



Fort Dix, 1976

Neustadt RE, Fineberg HV. The swine flu affair: decisionmaking on a slippery disease.

Grazie per l’attenzione!!!!