

Immunogenicità, sicurezza e tollerabilità di un vaccino influenzale a somministrazione intradermica (ID) in età pediatrica

S. Esposito, R. Tenconi, C. Daleno, I. Piccioli, L. Tagliaferri, A. Scala, G.
Prunotto, V. Montinaro, C. Galeone*, N. Principi

Dipartimento di Scienze Materno-Infantili, Università degli Studi di Milano,
Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano;
Dipartimento di Epidemiologia, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario
Negri, Milano

Somministrazione intradermica



Somministrazione intramuscolare



Nuovo sistema di microiniezione (Soluvia™, Beckton Dickinson, USA)



Metodi

- **112 bambini sani** precedentemente ricoverati per piccoli problemi chirurgici già vaccinati in precedenza contro l'influenza
- Età > 3 anni
- Assegnati parzialmente in cieco tramite randomizzazione elettronica a 3 gruppi di trattamento

ID- TIV Intanza 9 mcg (n= 38)

ID- TIV Intanza 15 mcg (n= 37)

VA-TIV Inflexal V 15 mcg (n= 37)

	ID-TIV 9 µg (n= 38)	ID-TIV 15 µg (n= 37)	VA-TIV 15 µg (n= 37)
Males, No. (%)	18(47.4)	18(48.6)	18(48.6)
Age, mean (±SD) years	6.01 (±2.99)	6.11 (±2.88)	6.10 (±2.76)
Age range, years	3-11	3-11	3-11
Caucasian, No. (%)	36(94.7)	36(97.3)	35(94.6)
Breastfeeding ≥ 6 months, No. (%)	11(28.9)	10(27.0)	9(24.3)
Urban residence, No. (%)	38(100.0)	37(100.0)	37(100.0)
At least one older sibling, No. (%)	15(39.4)	12(32.4)	14(37.8)
Exposure to passive smoking, No. (%)	6(15.8)	7(18.9)	6(16.2)
Full-time daycare or school attendance ^a , No. (%)	31(81.5)	30(81.1)	30(81.1)
Hospitalisation in previous 12 months, No. (%)	1(2.6)	1(2.7)	0(0.0)
Seasonal influenza vaccination in the previous year, No. (%)	38(100.0)	37(100.0)	37(100.0)
Previous 7-valent pneumococcal conjugate vaccination	33(86.8)	31(83.8)	30(81.1)

ID-TIV, trivalent influenza vaccine administered intradermally; VA-TIV, virosomal-adjuvanted trivalent influenza vaccine administered intramuscularly.

^a 5 days/week, 6-8 h/day. No significant between-group difference.

Metodi

- Prelievi ematici sono stati eseguiti al momento dell'arruolamento e al giorno 28 ± 2 per dosare gli anticorpi inibenti l'emoagglutinazione.
- Le reazioni locali e sistemiche sono state monitorate per 14 giorni dopo la somministrazione tramite la compilazione di un diario dei sintomi.

Risultati

Table 2

Endpoints of immunogenicity against A/H1N1, A/H3N2 and B influenza strains in otherwise healthy children by type of influenza vaccine.

	ID-TIV 9 mcg	ID-TIV 15 mcg	VA-TIV 15 mcg
A/H1N1			
Seroconversion, No. (%)	36 (94.7)	36 (97.3)	33 (89.2)
28 ± 2 days post-dose 1			
GMT (fold increase)			
Baseline	198.7 [§]	143.1 [§]	113.0 [§]
28 ± 2 days post-dose 1	1,580.6 (7.9)	1,568.6 (10.9)	1,684.8 (14.9)
Seroprotection, No. (%)			
Baseline	25 (65.8) [§]	19 (51.4) [§]	20 (54.1) [§]
28 ± 2 days post-dose 1	35 (92.1)	35 (94.6)	32 (86.5)
A/H3N2			
Seroconversion, No. (%)	37 (97.4)	37 (100.0)	36 (97.3)
28 ± 2 days post-dose 1			
GMT (fold increase)			
Baseline	265.7 [§]	229.1 [§]	359.0 [§]
28 ± 2 days post-dose 1	852.7 (3.2)	1,143.5 (4.9)	1,277.0 (3.6)
Seroprotection, No. (%)			
Baseline	24 (63.2) [§]	21 (56.8) [§]	22 (59.5) [§]
28 ± 2 days post-dose 1	37 (97.4)	36 (97.3)	35 (94.6)
B			
Seroconversion, No. (%)	22 (57.8) [*]	23 (62.2) [*]	12 (32.4)
28 ± 2 days post-dose 1			
GMT (fold increase)			
Baseline	19.7 [§]	10.7 [§]	29.4 [§]
28 ± 2 days post-dose 1	47.6 [°] (2.4)	92.5 (8.6)	55.8 [°] (1.9)
Seroprotection, No. (%)			
Baseline	8 (21.1) [§]	4 (10.8) [§]	6 (16.2) [§]
28 ± 2 days post-dose 1	21 (55.3) [*]	23 (62.2) [*]	12 (32.4)

GMT, geometric mean titres; ID-TIV, trivalent influenza vaccine administered intradermally; VA-TIV, virosomal-adjuvanted trivalent influenza vaccine administered intramuscularly.

* $p < 0.05$ vs. VA-TIV.

° $p < 0.05$ vs. ID-TIV 15 µg.

§ $p < 0.05$ from baseline to 28 ± 2 days post-dose 1 (within-group); no other significant between-group difference.

Risultati

Table 3

Summary of solicited local and systemic reactions in the 14 days following vaccination.

	ID-TIV 9 mcg	ID-TIV 15 mcg	VA-TIV 15 mcg
Local reactions, No. (%)			
Erythema	5 (13.2)	4 (10.8)	2 (5.4)
Swelling/induration	12 (31.6)*	11 (29.7)*	4 (10.8)
Pain	12 (31.6)*	11 (29.7)*	4 (10.8)
At least one local event	12 (31.6)*	12 (32.4)*	5 (13.5)
Systemic reactions, No. (%)			
Fever $\geq 38^{\circ}\text{C}$	3 (7.9)	2 (5.4)	3 (8.1)
Rhinitis	4 (10.5)	3 (8.1)	4 (10.8)
Irritability	4 (10.5)	3 (8.1)	5 (13.5)
Sleepiness	2 (5.3)	2 (5.4)	3 (8.1)
Changed eating habits	4 (10.5)	4 (10.8)	4 (10.8)
Vomiting	2 (5.3)	1 (2.7)	1 (2.7)
Diarrhea	2 (5.3)	1 (2.7)	1 (2.7)
At least one systematic reaction	7 (18.4)	7 (18.9)	9 (24.3)
At least one local or systemic event	16 (42.1)	15 (40.5)	14 (37.8)
Required drugs for local or systemic events	8 (21.1)	7 (18.9)	7 (18.9)

ID-TIV, trivalent influenza vaccine administered intradermally; VA-TIV, virosomal-adjuvanted trivalent influenza vaccine administered intramuscularly.

* $p < 0.05$ vs. VA-TIV; no other significant between-group difference.

Conclusioni

- La microiniezione di ID-TIV alla dose standard di 15 mcg in bambini di età > 3anni già precedentemente vaccinati evoca una risposta immune analoga ai VA-TIV contro entrambi i ceppi di influenza A ed una migliore risposta contro il virus dell'influenza B.
- Anche se la dose standard di 15 mcg di ID-TIV stimola la miglior risposta anticorpale, può essere ottenuta una sufficiente protezione anticorpale anche utilizzando la dose da 9 mcg.
- Non ci sono dati sulla durata a lungo termine della protezione anticorpale indotta dal vaccino intradermico. Tuttavia le elevate GMT rilevate suggeriscono che la protezione potrebbe persistere per l'intera stagione influenzale.

Conclusioni

- La somministrazione intradermica comporta l'insorgenza di maggiori reazioni avverse localizzate ma, dal momento che esse sono state lievi e di breve durata, non costituiscono un ostacolo per ulteriori studi sull'uso di questa tecnica per la vaccinazione antinfluenzale in età pediatrica.
- L'uso del nuovo sistema di microiniezione assicura una somministrazione intradermica di TIV più semplice e sicura rispetto ai metodi utilizzati in studi precedenti.
- Perché questo nuovo metodo di somministrazione possa essere utilizzato routinariamente nella popolazione pediatrica, sono necessari ulteriori studi per valutarne efficacia, sicurezza e tollerabilità in bambini più piccoli mai vaccinati in precedenza contro l'influenza.