

I NUOVI VACCINI NELLA PRATICA PEDIATRICA

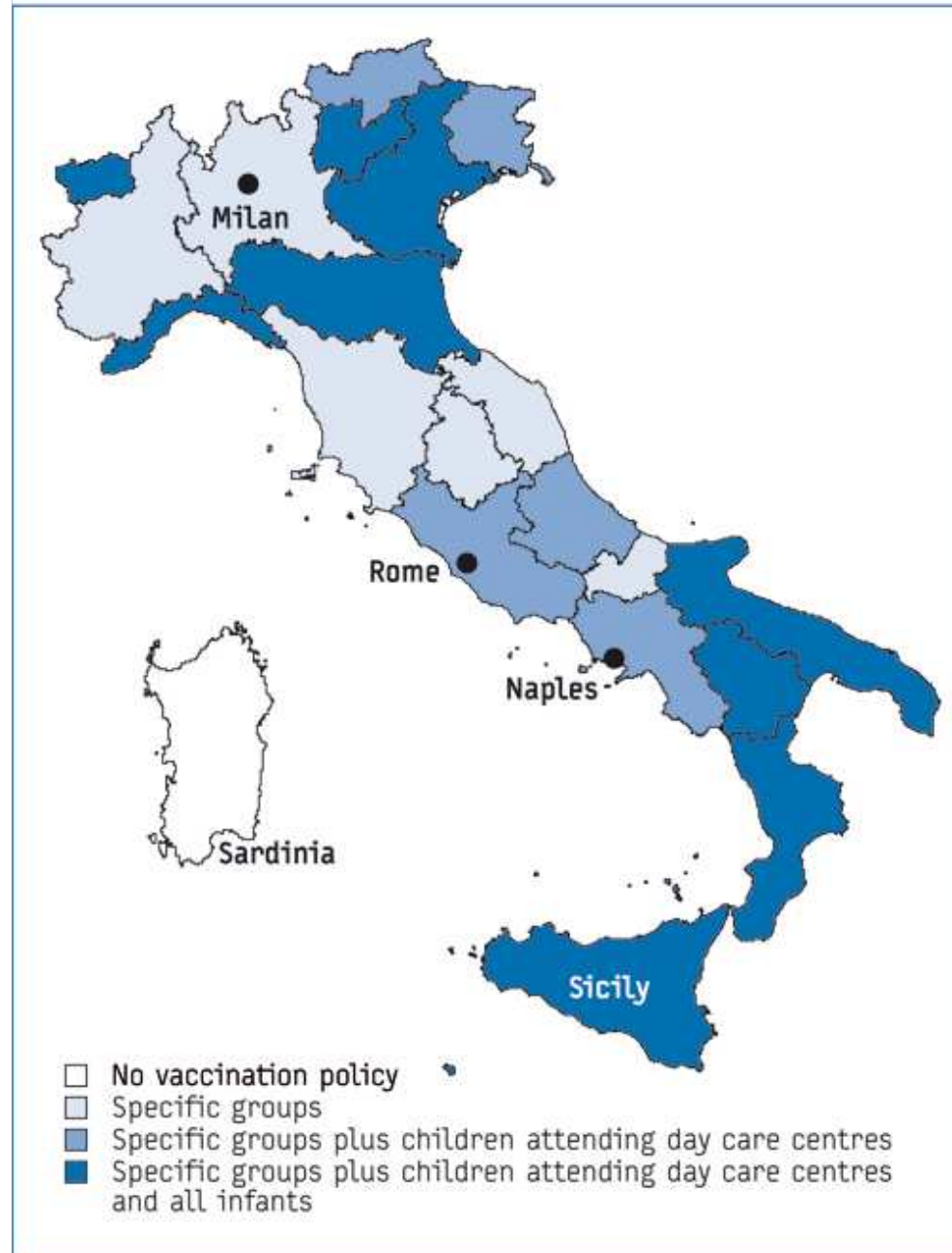
Susanna Esposito, Samantha Bosis
Istituto di Pediatria, Università di Milano
Fondazione IRCCS "Ospedale Maggiore
Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena"
Milano

POSSIBILE RAZIONALIZZAZIONE DEL CALENDARIO VACCINALE

- Introduzione della vaccinazione **antipneumococco** per tutta la popolazione pediatrica a 3, 5 e 11-12 mesi di vita
- Inserimento della vaccinazione **antimeningococco C** in unica somministrazione nel secondo anno di vita
- Inserimento della **vaccinazione antivaricella** con l'uso del tetravalente MMRV
- Inserimento della vaccinazione **antiHPV**

FIGURE 1

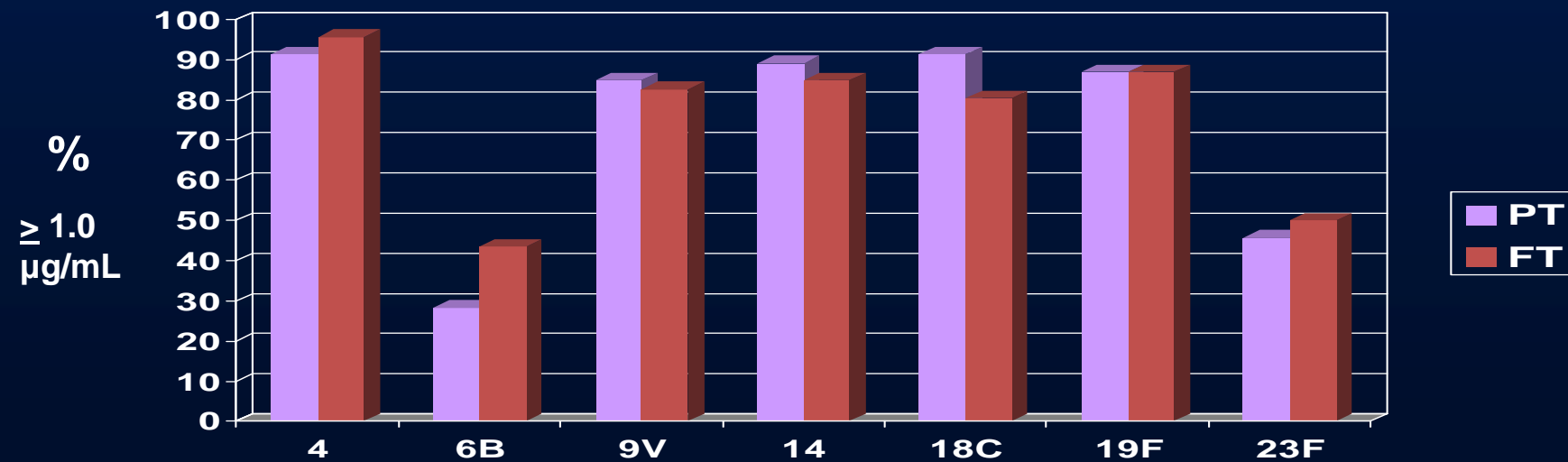
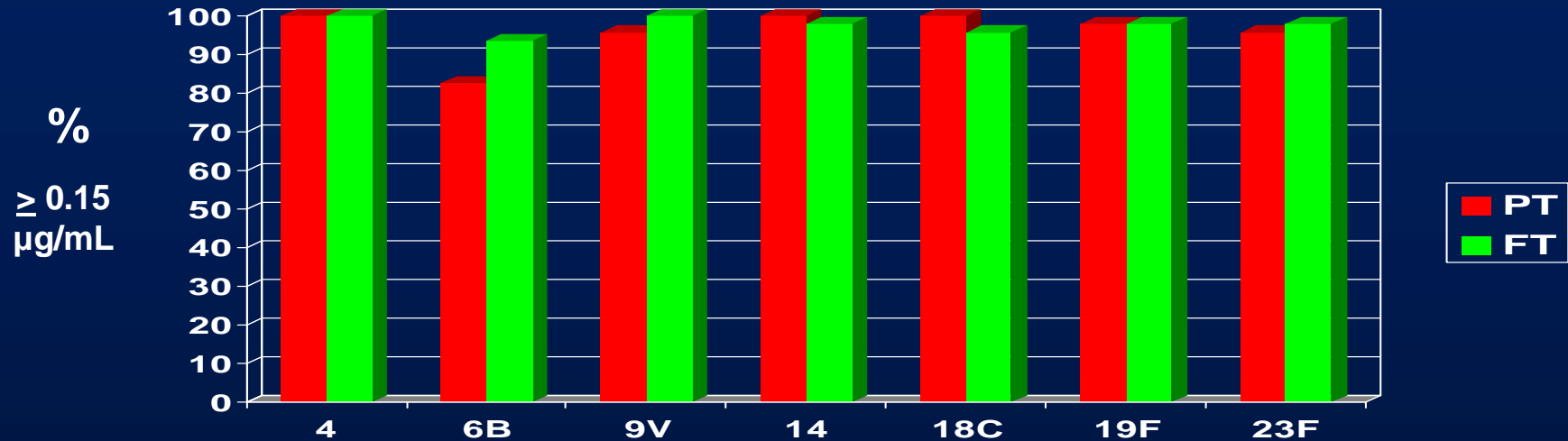
Italian regions recommending free of charge PCV by target population, as of May 2006



VACCINAZIONE
ANTIPNEUMO-
COCCO NELLE
DIVERSE REGIONI
ITALIANE

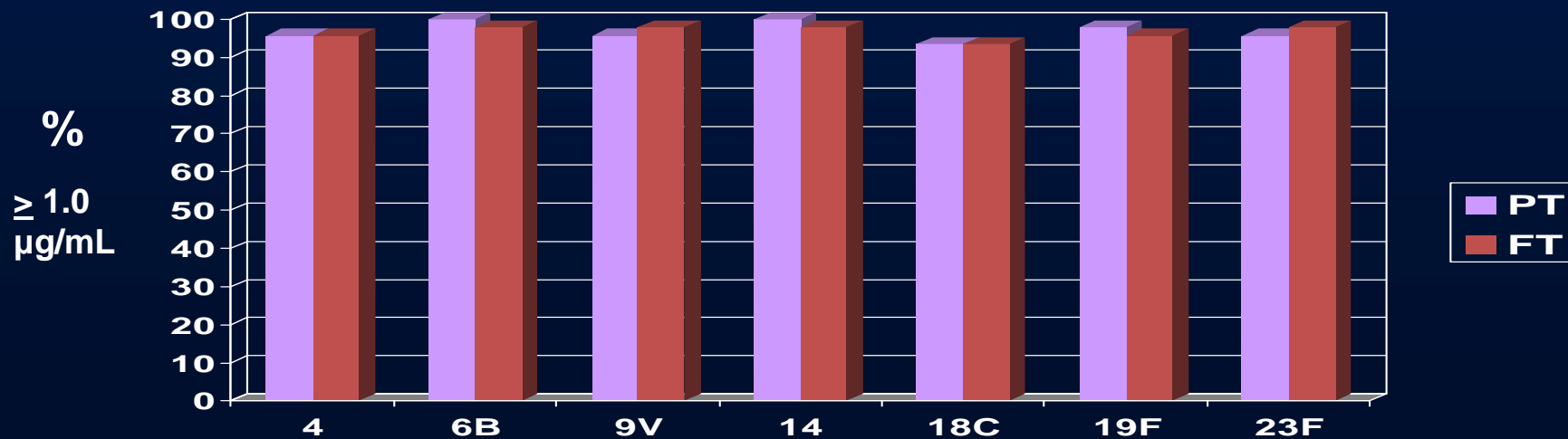
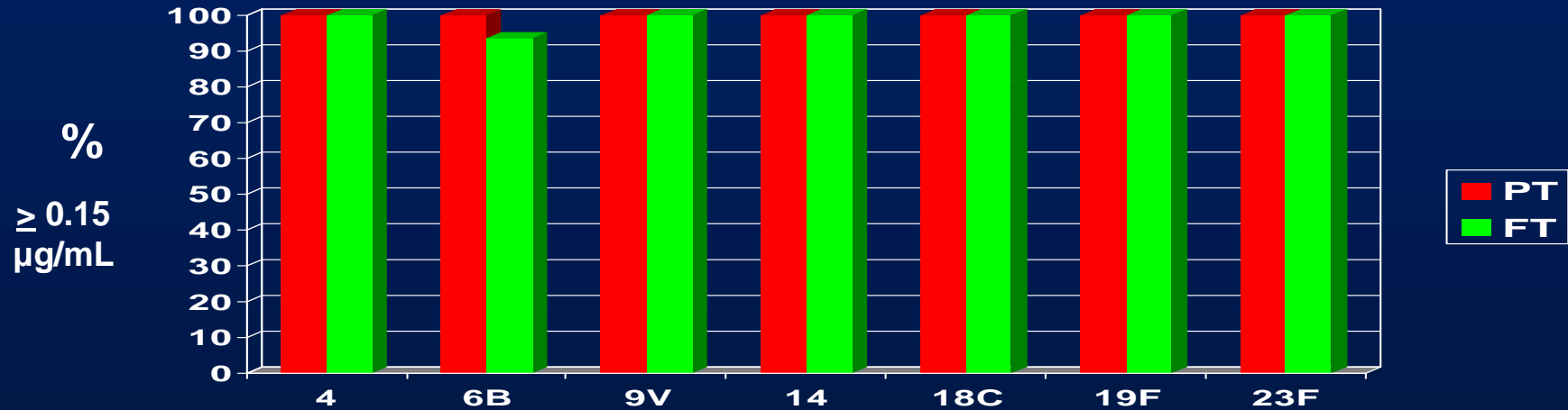
PRE-TERM (PT) AND FULL-TERM (FT) INFANTS THAT REACH THEORETIC PROTECTIVE LEVELS OF TYPE-SPECIFIC IGG ANTIBODIES AGAINST PNEUMOCOCCAL DISEASE ONE MONTH AFTER THE 2ND DOSE OF PCV

(Esposito S et al., Vaccine 2005)



PRE-TERM (PT) AND FULL-TERM (FT) INFANTS THAT REACH THEORETIC PROTECTIVE LEVELS OF TYPE-SPECIFIC IGG ANTIBODIES AGAINST PNEUMOCOCCAL DISEASE ONE MONTH AFTER THE 3RD DOSE OF PCV

(Esposito S et al., Vaccine 2005)



FREQUENCY OF ACUTE OTITIS MEDIA (AOM) DURING FOLLOW-UP

(From Esposito et al., Respir Research 2007)

	PCV-7 (N. 811)	Controls (N. 744)	RR	95% CI	P
Total AOMs	637	698			
Episodes/ 100 child years	39.2	46.9	0.83	0.61-1.02	0.02

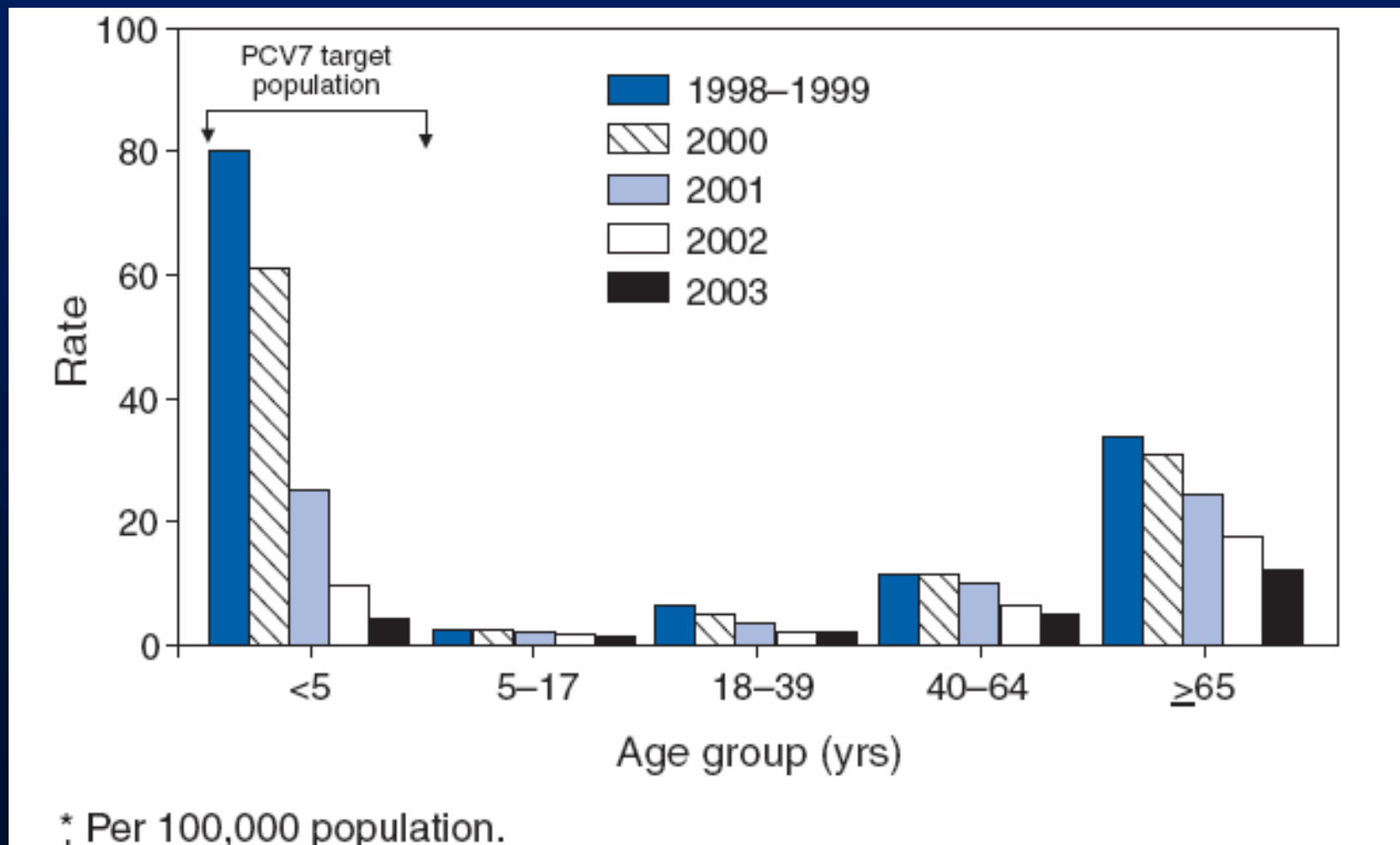
FREQUENCY OF COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA (CAP) DURING FOLLOW-UP

(From Esposito et al., Respir Research 2007)

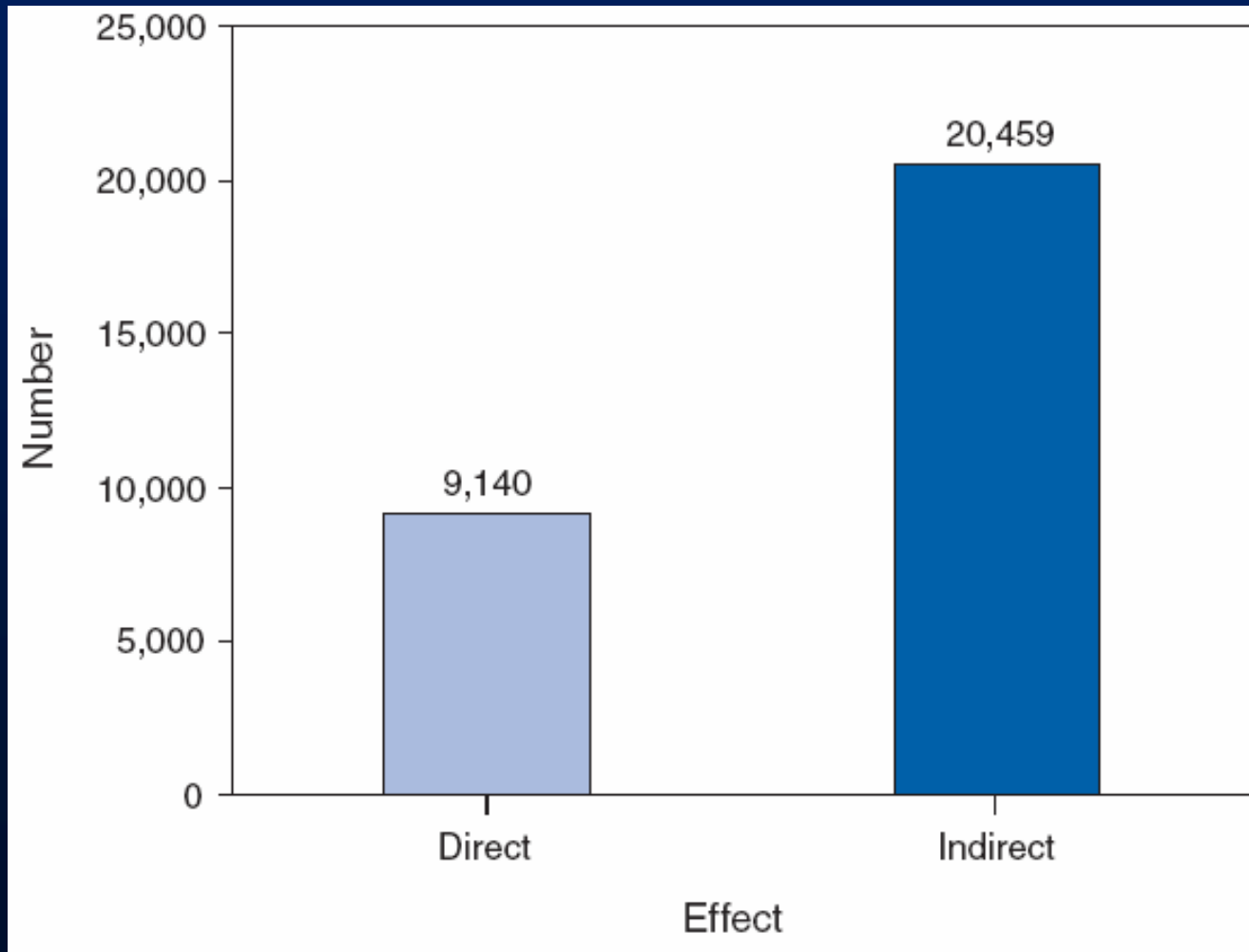
	PCV-7 (N. 811)	Controls (N. 744)	RR	95% CI	P
Total CAPs	27	72			
Episodes/ 100 child years	1.7	4.8	0.35	0.22-0.53	<0.001

RIDUZIONE DELLE INFEZIONI INVASIVE DA SIEROTIPI DI PNEUMOCOCCO CONTENUTI IN PCV-7 NEGLI U.S.A.

(Da MMWR 2005)

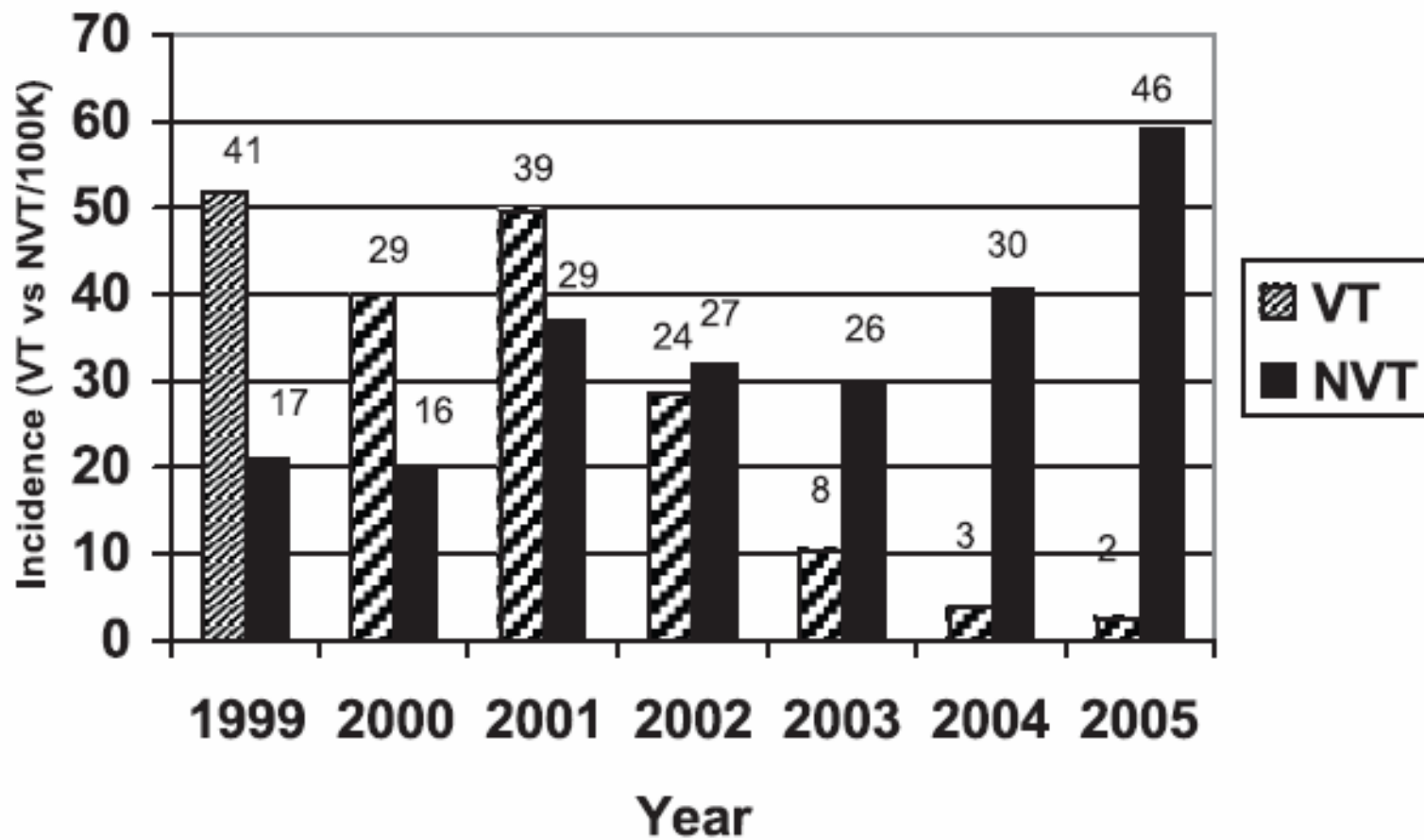


**NUMERO STIMATO DI CASI DI IPD DA
SIEROTIPI DI PNEUMOCOCCO CONTENUTI NEL
VACCINO PREVENUTI DA PCV-7 NEGLI U.S.A
(Da MMWR 2005)**



INCIDENZA DI IPD A DALLAS PRIMA E DOPO PCV-7

(Da Messina AF et al., *Pediatr Infect Dis J* 2007)



NASOPHARYNGEAL COLONIZATION WITH SEROTYPE 19A AMONG PERSONS COLONIZED WITH *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* IN 8 RURAL VILLAGES, 1998-2004

(Singleton RJ et al., JAMA 2007)

Table 3. Nasopharyngeal Colonization With Serotype 19A Among Persons Colonized With *Streptococcus pneumoniae* in 8 Rural Villages, 1998-2004*

Age, y	No./Total (%) of Cases						
	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
0-1	1/43 (2.3)	0/40 (0)	0/43 (0)	0/48 (0)	1/63 (1.6)	2/58 (3.5)	12/73 (16.4)
2-4	0/93 (0)	0/73 (0)	0/85 (0)	0/106 (0)	0/113 (0)	8/107 (7.5)	32/117 (27.3)
5-17	1/283 (0.3)	0/265 (0)	0/311 (0)	0/500 (0)	1/488 (0.2)	27/630 (4.3)	97/602 (16.2)
≥18	0/101 (0)	0/68 (0)	0/106 (0)	0/266 (0)	0/266 (0)	4/413 (1.0)	28/377 (7.4)

*Results through 2003 were previously published.^{10,19}

PCV-7: ACQUISIZIONI RECENTI

- PCV-7 è efficace nella prevenzione delle infezioni invasive (IPD) e della patologia di superficie e l'effetto della sua somministrazione al bambino si estende a tutta la popolazione (herd immunity)
- L'herd immunity è estremamente rilevante, tanto che il numero assoluto di IPD prevenute è maggiore nei non vaccinati che nei vaccinati
- L'uso di PCV-7 è accompagnato, almeno in certe realtà, da un aumento delle IPD da sierotipi non contenuti nel vaccino
- Il rimpiazzo dei sierotipi riduce solo in modo marginale i vantaggi della vaccinazione. Non è certo che questo fenomeno sia realmente dovuto all'uso del vaccino
- PCV-7 può essere somministrato con lo schema italiano a 3 dosi senza perdita di immunogenicità e di efficacia

Weekly epidemiological record

Relevé épidémiologique hebdomadaire

23 MARCH 2007, 82nd YEAR / 23 MARS 2007, 82^e ANNÉE

No. 12, 2007, 82, 93–104

<http://www.who.int/wer>



Contents

93 Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization – WHO position paper

Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization – WHO position paper

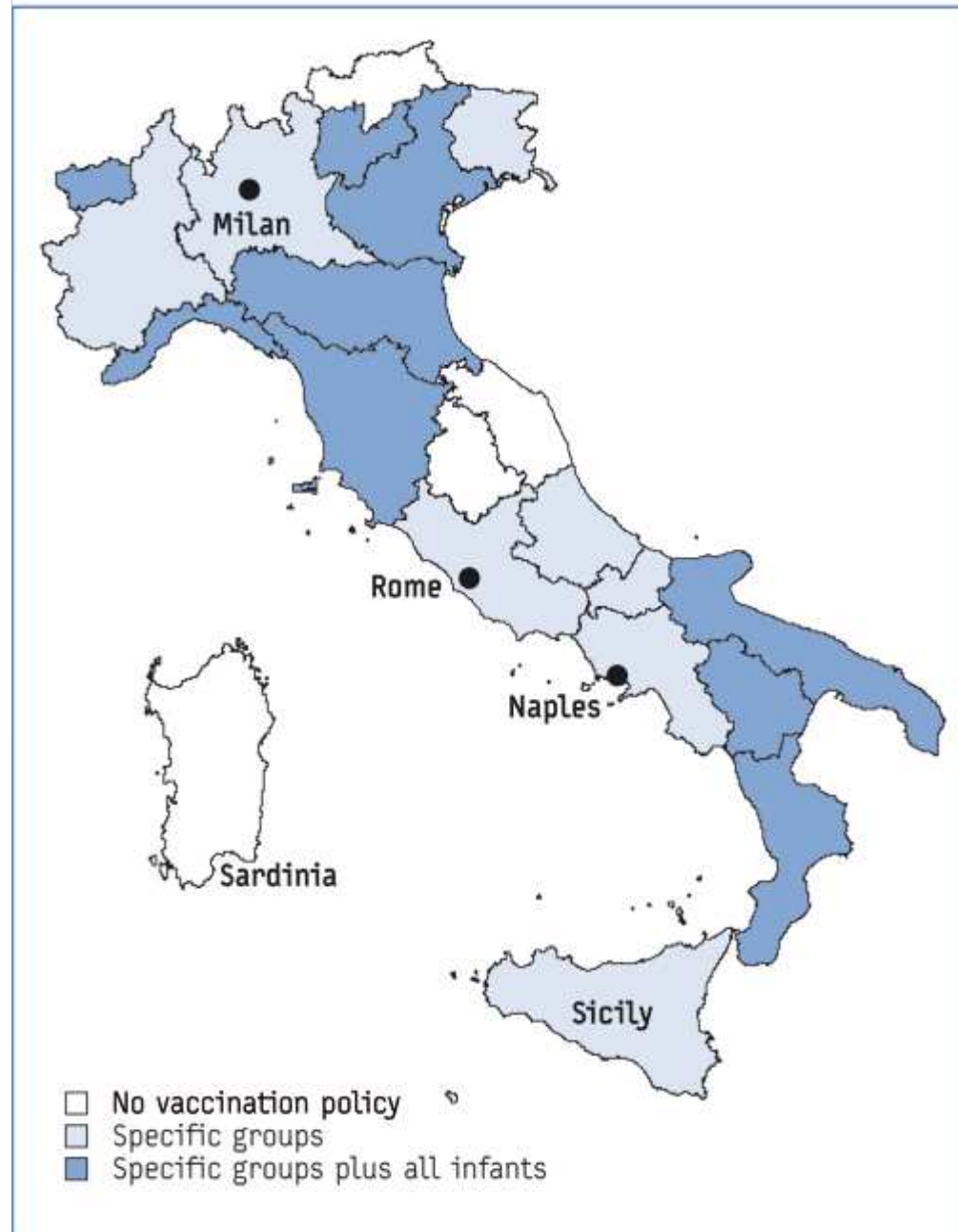
Vaccin antipneumococcique conjugué pour la vaccination infantile – note d'information de l'OMS

Recognizing the heavy burden of pneumococcal disease occurring in young children and the safety and efficacy of PCV-7 in this age group, WHO considers that it should be a priority to include this vaccine in national immunization programmes, particularly in countries where mortality among children aged <5 years is >50/1000 live births or where >50 000 children die annually.

Reconnaissant l'ampleur de la charge de morbidité due aux pneumocoques chez les jeunes enfants d'une part, et l'innocuité et l'efficacité du vaccin antipneumococcique conjugué 7-valent dans cette tranche d'âges d'autre part, l'OMS considère comme prioritaire d'inclure ce vaccin dans les programmes nationaux de vaccination, notamment dans les pays où la mortalité chez les moins de 5 ans est supérieure à 50 pour 1000 enfants nés vivants et dans ceux où la mortalité infantile annuelle est supérieure à 50 000.

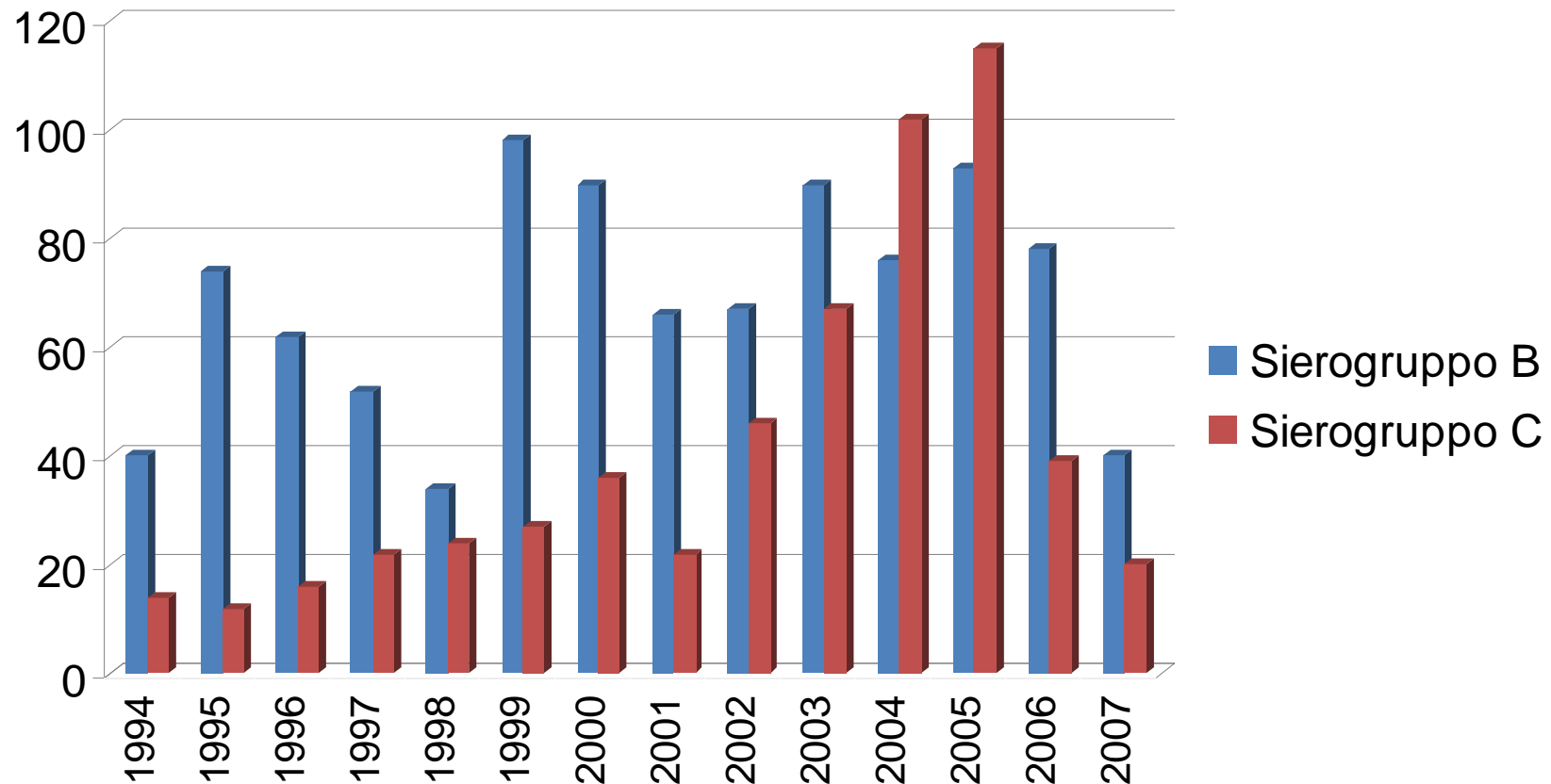
FIGURE 2

Italian regions recommending free of charge MEN-C by target population, as of May 2006



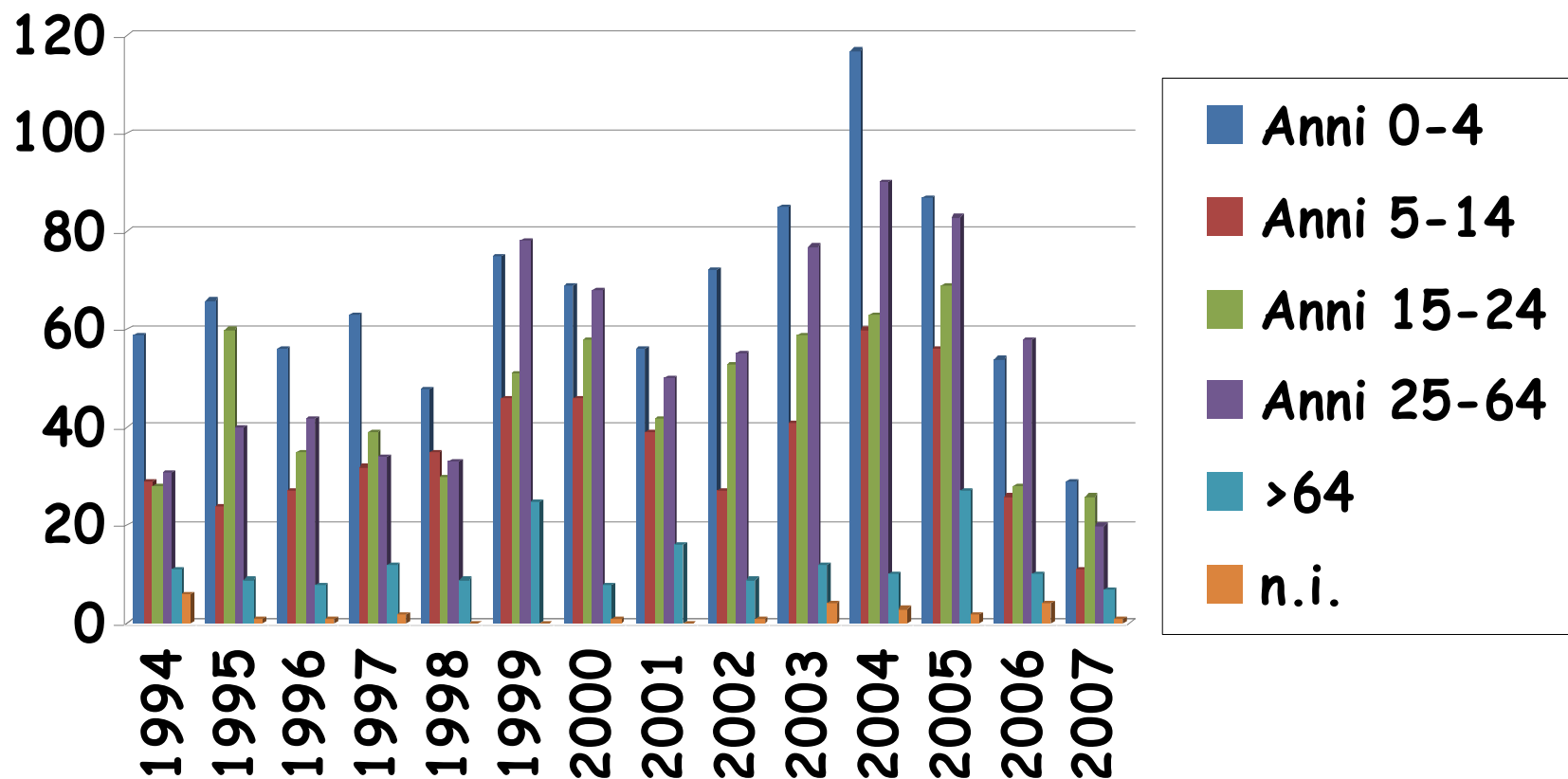
**VACCINAZIONE
ANTIMENINGOCOCCO C
NELLE DIVERSE
REGIONI
ITALIANE**

CASI DI MENINGITE DA MENINGOCOCCO B E C IN ITALIA



I dati per gli anni 2006 e 2007 non sono definitivi

CASI DI MENINGITE MENINGOCOCCICA PER ETA' IN ITALIA



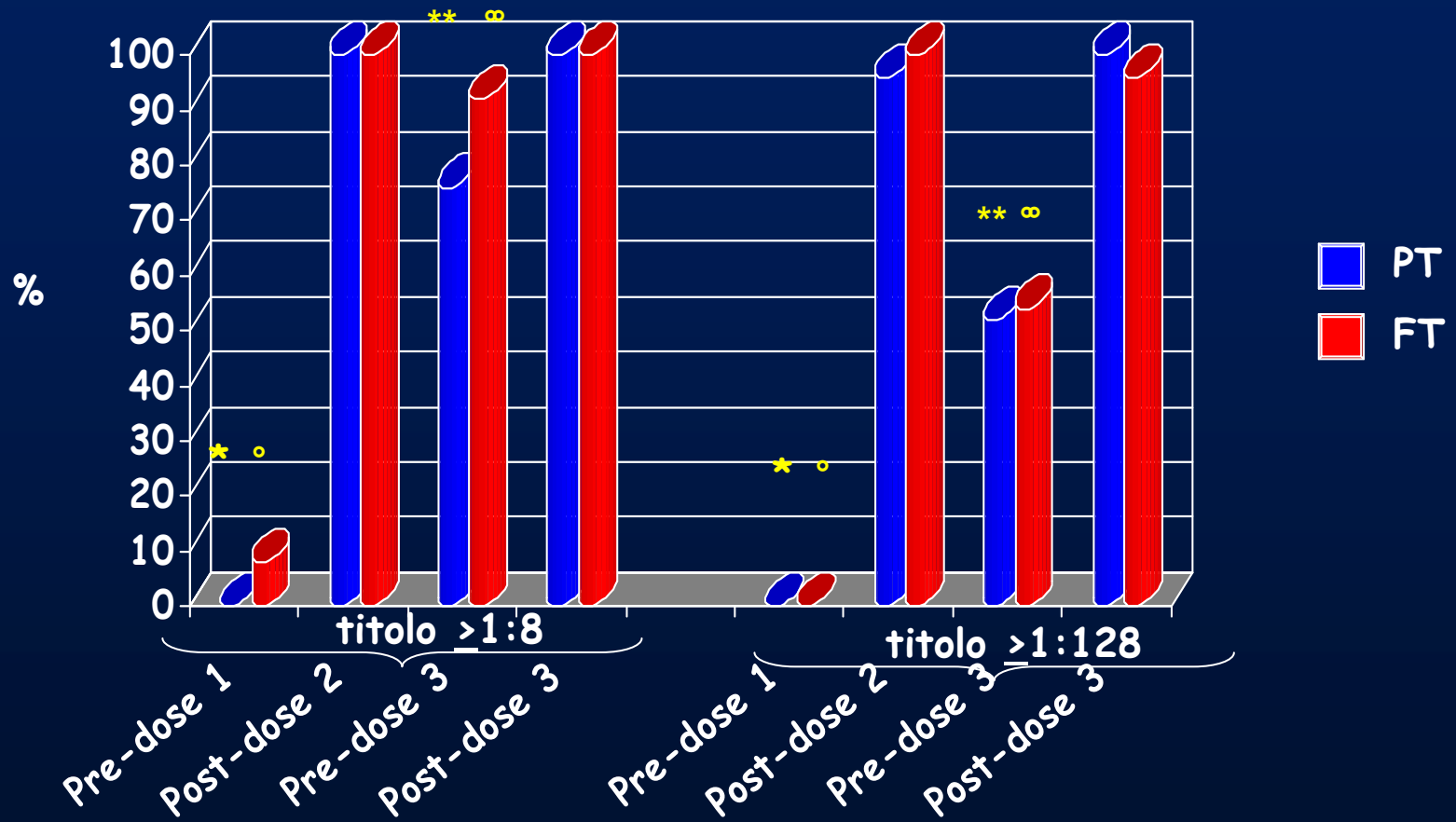
I dati relativi al 2005 e al 2006 sono provvisori

MCC VACCINATION SCHEDULES USED IN EUROPE

Country	Routine (months)	Catch-up	Year started
UK*	2, 3, 4	Under 18 years (to 24 years in 2001)	1999
Ireland	2, 4, 6	Under 23 years	2000
Spain†	2, 4, 6	Under 6 years (regional variation)	2000
Netherlands	14	1–19 years	2002
Belgium	12	1–5/1–18 years (regional variation)	2002
Iceland	6, 8	Up to 20 years	2002
Portugal	3, 5, 15	Up to 18 years	2006

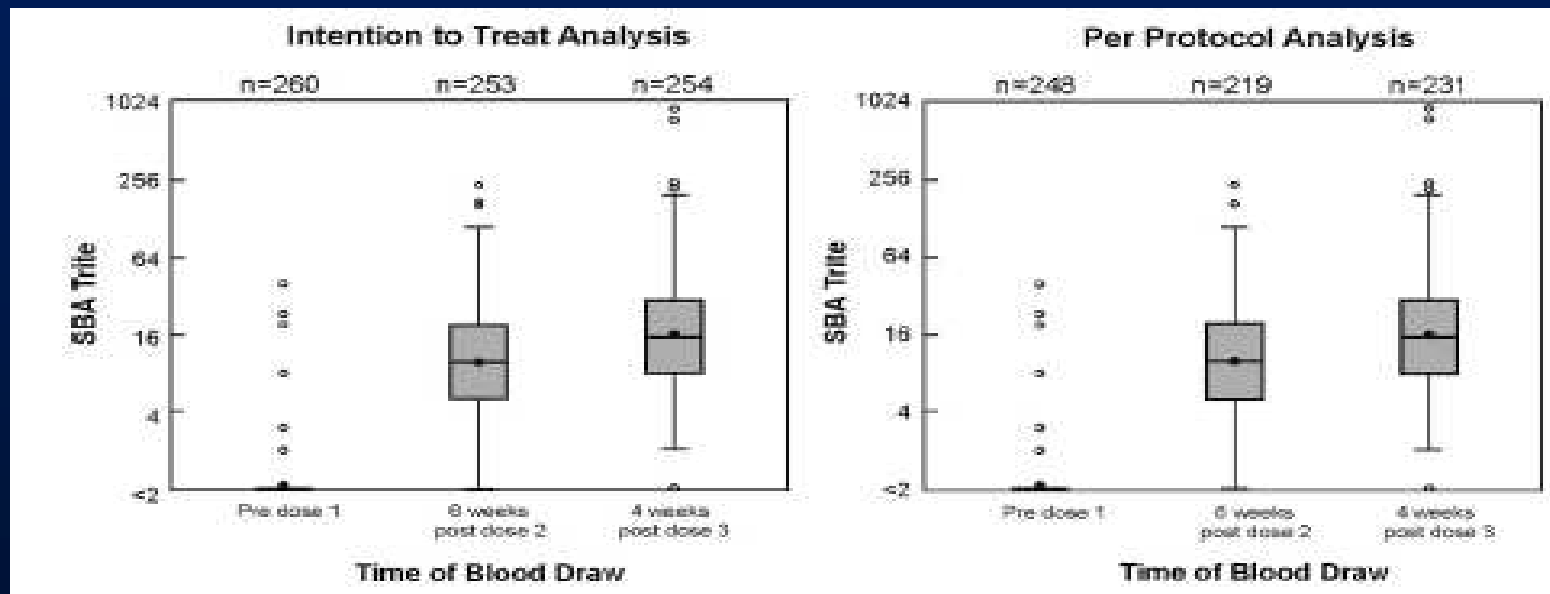
Trotter & Ramsay, FEMS Microbiol Rev 2007

PERCENTUALE DI SOGGETTI CON TITOLI PROTETTIVI VALUTATI DOSANDO LA SBA (Esposito S et al., Vaccine 2007)



* $p < 0,05$ vs PT post-dose 2, pre-dose 3 e post-dose 3; ° $p < 0,05$ vs FT post-dose 2, pre-dose 3 e post-dose 3; ** $p < 0,05$ vs PT post-dose 2 e post-dose 3; ∞ $p < 0,05$ vs FT post-dose 2 e post-dose 3

SBA TITERS TO HOMOLOGOUS VACCINE STRAINS IN CHILDREN AGED 16-24 MONTHS VACCINATED WITH NEW ZEALAND EPIDEMIC STRAIN MENINGOCOCCAL B OUTER MEMBRANE VESICLE VACCINE



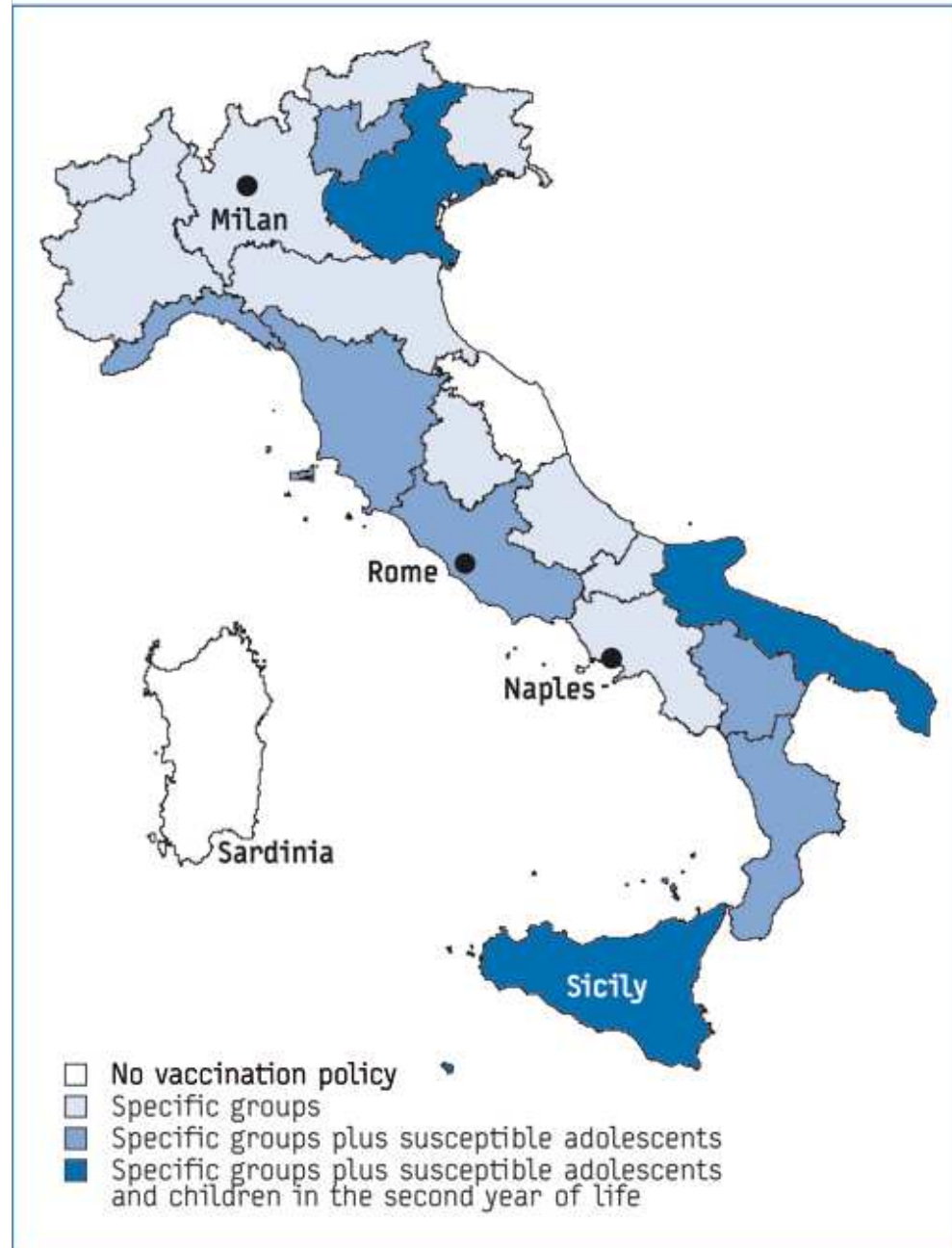
Wong S et al., *Pediatr Infect Dis* 2007

USE OF MENINGOCOCCAL VACCINES IN UNITED STATES

- In January 2005, FDA licensed a new tetravalent (serogroups A, C, Y, W-135) meningococcal conjugate vaccine (MCV4) for use in persons 11-55 years of age
- In February 2005, ACIP recommended routine vaccination of adolescents (11-12 yrs of age), college freshmen living in dormitories (18-24 years of age), exposed microbiologists, military recruits, person who travel to or reside in countries in which *N. meningitidis* is endemic, people who have terminal complement deficiencies or anatomic or functional asplenia, patients with HIV

FIGURE 3

Italian regions recommending free of charge varicella vaccine by target population, as of May 2006

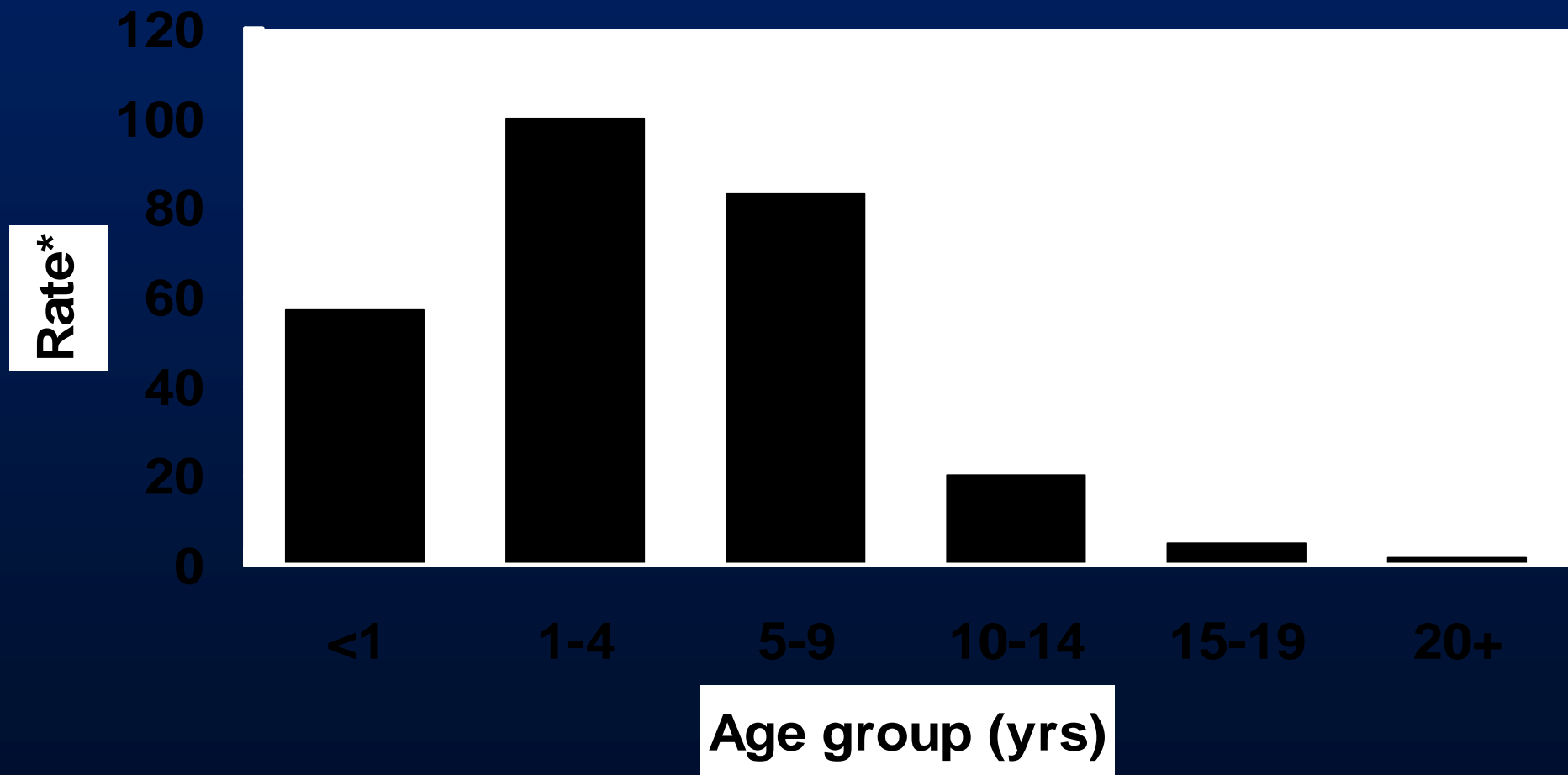


**VACCINAZIONE
ANTIVARICELLA
NELLE DIVERSE
REGIONI
ITALIANE**

VACCINO ANTIVARICELLA: PROBLEMI APERTI

- Relativa importanza della malattia
- Dubbi sulla convenienza economica
- Difficoltà legate all'aggiunta di una nuova somministrazione parenterale
- Dubbi sulle possibili interferenze con altri vaccini somministrati contemporaneamente

Varicella Age-Specific Incidence United States, 1990-1994



*Rate per 100,000 population. National Health Interview Survey data

INCIDENZA, OSPEDALIZZAZIONE E MORTE DA VARICELLA IN ITALIA

(Da Coudeville L et al., Pharmacoeconomics 2004)

Rate of varicella infection in the absence of vaccination, according to patient age^{[1]a}

0–4 years	0.099
5–9 years	0.162
10–14 years	0.097
15–24 years	0.075
25–44 years	0.096
>45 years	0.064

Chickenpox hospitalisation rates, according to patient age^[13,25,33]

<1 year	2.6%	0–5.5
1–17 years	0.3%	0.2–0.3
>18 years	1.5%	1–1.8

Chickenpox fatality rates, according to patient age^[5,34]

<1 year	4.8/100 000	1.5–8.2
1–4 years	0.7/100 000	0.3–1.2
5–9 years	0.8/100 000	0.4–1.3
10–14 years	1.1/100 000	0.1–2.1
15–19 years	5.5/100 000	1.0–10.0
20–44 years	3.3/100 000	2.5–4.3
45–64 years	11.8/100 000	6.8–18.0
>65 years	78.6/100 000	57.2–99.8

VANTAGGI ECONOMICI DELLA VACCINAZIONE ANTIVARICELLA

(Da Coudeville L et al., Pharmacoeconomics 2004)

Variable	No vaccination	Routine vaccination	Difference
Societal perspective			
<i>Direct costs</i>			
Vaccination	0.0	19.6	19.6
Chickenpox treatment			
total treatment costs	34.0	9.1	-24.9
Total direct costs	34.0	28.7	-5.3
<i>Indirect costs</i>			
Work losses	88.6	45.0	-43.6
<i>Total societal costs</i>	122.6	73.7	-48.9
Italian health system perspective			
Vaccination	0.0	19.6	19.6
Chickenpox treatment costs ^b	31.9	8.6	-23.3
<i>Total health system costs</i>	31.9	28.2	-3.7

a Annual costs calculated by dividing discounted total costs over a 50-year range by discounted number of years (25.73).

b Costs supported by Italian health system are those related to vaccination and chickenpox treatment, except over-the-counter drug purchase.

CONCLUSIONI DEI LAVORI DISPONIBILI SU VARICELLA E VACCINAZIONE

- La varicella è malattia in genere lieve, anche se talora può richiedere ospedalizzazione, avere complicanze e condurre a morte
- La vaccinazione è efficace e può avere significative ricadute mediche e socioeconomiche
- L'implementazione della vaccinazione isolata può risultare difficile sia sul piano organizzativo che su quello dell'accettazione
- L'ideale è la sua somministrazione in un vaccino combinato con MMR

PERCENTUALI DI SIEROCONVERSIONE E LIVELLI DI IgG SPECIFICHE DOPO MMRV E MMR+V di GSK (*)

(Da Vesikari et al., *Pediatr Infect Dis J* 2007)

Vaccine Component	Assay/Cut-Off Point	% Seroconversion Rate (GMT)		
		MMRV (GlaxoSmithKline Biologicals)		MMR + V (GlaxoSmithKline Biologicals) 2 Doses MMR/1 Dose V
		1-Dose	2-Dose	
Measles	ELISA (IgG)/150 mIU/mL	97.7 (4034.0)	100.0 (6103.9)	100.0 (3719.2)
Mumps	ELISA (IgG)/231 U/mL	90.1 (917.0)	98.0 (1465.4)	99.1 (1667.8)
Rubella	ELISA (IgG)/4 IU/mL	99.0 (58.5)	100.0 (101.5)	100.0 (107.0)
Varicella	IFA (IgG)/4 dilution ⁻¹	99.7 (216.3)	100.0 (4932.1)	100.0 (155.2)

(*) Vaccino mantenuto a + 2 - +8

RACCOMANDAZIONI O POSIZIONI UFFICIALI SULL'USO DEL VACCINO ANTI-HPV

- **ACIP.** ACIP (2006) recommends routine vaccinations of females aged 11-12 years. The vaccination series can be started in females as young as age 9 years. Vaccination is also recommended for females aged 13-26 years.
- **Ministero della Salute.** Ministro Turco (Febbraio 2007): "L'utilizzo del vaccino anti-HPV rappresenta un importante presidio di prevenzione. La campagna di offerta del vaccino in forma attiva e gratuita sarà rivolta ad una coorte di ragazze in età prepubere (età individuata 12 anni)".
- **SIP.** Consensus Conference (Marzo 2007): "Piena adesione al piano Ministeriale. Indicazione del ruolo centrale del pediatra nell'implementazione del vaccino".

Vaccini preventivi contro l'HPV

- **Gardasil (Merck)**

- Quadrivalente (16/18/6/11)
- Via i.m. in 3 dosi (0, 2 e 6 mesi)
- Adjuvante: alluminio
- Autorizzato per l'uso (FDA, EMA), registrato in Italia

- **Cervarix (GlaxoSmithKline)**

- Bivalente (tipi 16/18)
- Via i.m. in 3 dosi (0, 1 e 6 mesi)
- Adjuvante AS04 ($\text{Al}(\text{OH})_3$ + MPL[®])
- Autorizzato per l'uso (EMA), registrato in Italia

Conclusioni sulle evidenze disponibili ad oggi relative ai vaccini HPV

Immunogenicità

Elevata immunogenicità con tassi di siero-conversione >98% per tutti i tipi di HPV target

Efficacia

Elevata efficacia nel prevenire le lesioni precancerose, nelle persone senza evidenza di pregressa infezione

Sicurezza

Buon profilo di sicurezza a 4 anni su oltre 10.000 soggetti vaccinati

VACCINI ANTI-HPV: COSA DOBBIAMO ANCORA CAPIRE

PROBLEMI	ASPETTI DA RISOLVERE
Sicurezza	Sicurezza a distanza Sicurezza in gravidanza
Efficacia	Durata della protezione Protezione crociata verso altri tipi Efficacia nel maschio Definizione dei valori protettivi Impatto della vaccinazione sulle patologie oncologiche Valutazione costo/efficacia
Logistica dell'introduzione del vaccino	Definizione delle strategie migliori per raggiungere i soggetti a maggior rischio
Accettazione del vaccino	Definizione delle barriere specifiche per ciascun gruppo di soggetti nei diversi Paesi
Storia naturale dell'infezione dopo l'introduzione del vaccino	Possibile rimpiazzo di HPV 16/18 con altri tipi

PEDIATRICIANS' KNOWLEDGE AND THEIR ATTITUDE TOWARDS HPV VACCINATION

(Esposito et al., Vaccine 2007)

Factors positively associated with recommending HPV vaccination:

- age \geq 35 yrs
- considering HPV vaccination useful in preventing cervical cancer
- thinking that HPV vaccination should be recommended before the beginning of sexual activity
- talking about questions of sexuality with patients
- believing that pediatricians have the major role to play in convincing adolescents and their parents to accept vaccination

Programma di vaccinazione, Italia

•Conferenza Stato Regioni (intesa del 20.12.2007)

offerta attiva e gratuita

attraverso le Strutture del SSN deputate all'erogazione delle vaccinazioni

del vaccino anti-HPV alle ragazze nel corso del dodicesimo anno di vita

(nel 2008: coorte ragazze nate nel 1997)

tramite i Servizi Vaccinali del SSN

CONCLUSIONI SULLA VACCINAZIONE ANTI-HPV

(Consensus Conference di pediatri della SIP: Torino, marzo 2007)

- Il pediatra ha un ruolo chiave per l'accettazione e la diffusione della vaccinazione anti-HPV
- L'opera del pediatra deve includere un *counselling* complesso che entri anche nella discussione delle tematiche sessuali
- A fronte di una generica larga adesione alla vaccinazione, le attuali conoscenze dei pediatri sulle malattie associate all'infezione da HPV sono molto frammentarie
- E' necessaria una campagna di informazione mirata rivolta al pediatra per rendere accettabile la vaccinazione da parte degli adolescenti e dei loro genitori