

VI Convegno Nazionale ANMDO-CARD

«L'APPROPRIATEZZA NEL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE:
Condivisione di strategie tra ospedale e territorio»

Napoli, 25 - 26 settembre 2017 | Hotel Excelsior

LA VACCINAZIONE NELL'ADULTO



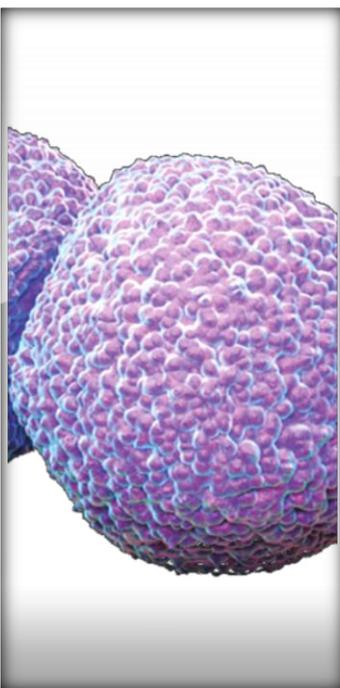
Giancarlo Icardi



Dipartimento di Scienze della Salute Università degli studi di Genova
U.O. Igiene, Ospedale Policlinico San Martino - IRCCS Genova



AGENDA



Malattie prevenibili da vaccino in Italia: cosa è cambiato per l'adulto e l'anziano



Le malattie infettive nell'anziano: una triade infernale



Le sfide della vaccinazione di oggi nell'anziano

VACCINAZIONE DELL'ETÀ ADULTA: PIÙ OPPORTUNITÀ DI SALUTE

IL PASSATO PROSSIMO

➤ **Storicamente i vaccini sono “solo per i bambini”**



➤ **Approccio di nicchia**



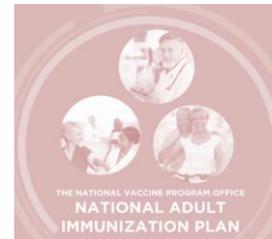
- Vaccinazione antinfluenzale

- Richiamo vaccinazione antitetanica/difterica (Td) ogni 10 anni; nel 2006, TdPa → *cocoon strategy*

➤ **Vaccinazioni raccomandate da molti anni :**

- MPR e Varicella se *naive*

- HAV, HBV, pneumococco e meningococco per sottogruppi di popolazione



➤ **Criticità di strategia: in Italia ed in altri Paesi europei poco condivise e poco efficaci, però:**

“The first formal adult immunization schedule was published in 2002 and is updated annually, in the USA” [CDC 2015]

➤ **Criticità di *compliance* e copertura**



Piano Nazionale Vaccini 2005-07

- 23 righe/130 pagine (!) dedicate alla vaccinazione nell'adulto
 - Lavoratori
 - Viaggiatori
 - >64 anni: influenza e PPV
 - In corso di evento epidemico (!?)
 - *Booster*

Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2012-14

Tabella 3 - Calendario nazionale delle vaccinazioni offerte attivamente a tutta la popolazione

| Vaccino | Nascita | 3° mese | 5° mese | 6° mese | 11° mese | 13° mese | 15° mese | 5-6 anni | 11-18 anni | >65 anni | ogni 10 anni |
|-----------|------------------|---------|---------|---------|----------|--------------------|----------|-------------------|------------------------------|-----------|-----------------|
| DTPa | | DTPa | DTPa | | DTPa | | | DTPa ¹ | dTpa | | dT ² |
| IPV | | IPV | IPV | | IPV | | | IPV | | | |
| HBV | HBV ³ | HBV | HBV | | HBV | | | | | | |
| Hib | | Hib | Hib | | Hib | | | | | | |
| MPR | | | | | | MPR | | MPR | MPR ⁴ | | |
| PCV | | PCV | PCV | | PCV | | | | | | |
| Men C | | | | | | Men C ⁵ | | | Men C ⁵ | | |
| HPV | | | | | | | | | HPV ^b (3 dosi) | | |
| Influenza | | | | | | | | | | Influenza | |
| Varicella | | | | | | | | | Var ⁷ (2 dosi) | | |

Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019

Il calendario vaccinale



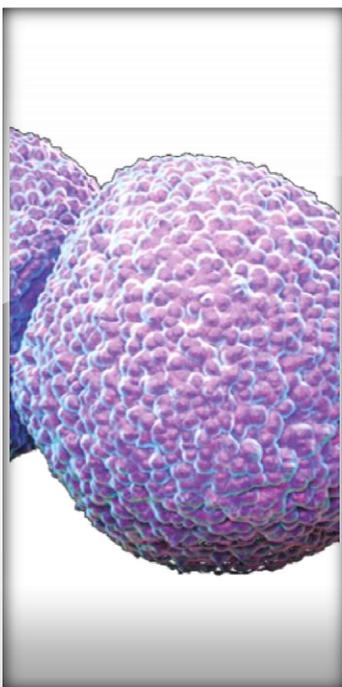
| Vaccino | 0gg-30gg | 3° mese | 4° mese | 5° mese | 6° mese | 7° mese | 11° mese | 13° mese | 15° mese | ⇒ | 6° anno | 12°-18° anno | 19-49 anni | 50-64 anni | > 64 anni |
|------------------|----------|-------------|---------|---------|---------|---------|----------|-------------------------|----------|---|----------------------|---|--|----------------------|-----------------|
| 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/PPSV (vedi note) | | | | PCV+PPSV |
| MPRV | | | | | | | | MPRV | | | MPRV | | | | |
| MPR | | | | | | | | MPR | | | MPR | | 2 dosi MPR***** + V^ (0-4/8 settimane) | | |
| Varicella | | | | | | | | MPR + V | V | | MPR + V | | | | |
| Meningococco C | | | | | | | | Men C | | | | MenACWY coniugato | | | |
| Meningococco B*^ | | Men B | Men B | | Men B | | | Men B | | | | | | | |
| HPV | | | | | | | | | | | | HPV*: 2-3 dosi (in funzione di età e vaccini) | | | |
| Influenza | | | | | | | | Influenza ^{oo} | | | | Influenza ^{oo} | | | 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 |

OBIETTIVI DI COPERTURA VACCINALE PNPV 2017-2019

| | | Obiettivo di Copertura Vaccinali | | | |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|------|------|------|
| Fascia d'età | Vaccinazioni | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
| I anno di vita | Meningococco B | ≥60% | ≥75% | ≥95% | ≥95% |
| | Rotavirus | - | ≥60% | ≥75% | ≥95% |
| Il anno di vita | Varicella (1° dose) | ≥60% | ≥75% | ≥95% | ≥95% |
| 5-6 anni di età | Varicella (2° dose) | - | - | - | - |
| Adolescenti | HPV nei maschi 11enni | - | ≥60% | ≥75% | ≥95% |
| | IPV | - | ≥60% | ≥75% | ≥90% |
| | Meningococco tetravalente ACWY135 | ≥60% | ≥75% | ≥95% | ≥95% |
| Anziani | Pneumococco (PCV 13 + PPV 23) | 40% | 55% | 75% | 75% |
| | Zoster | - | 20% | 35% | 50% |
| Influenza -> rimane l'obiettivo minimo del piano precedente: ≥75% | | | | | |

AGENDA



**Malattie prevenibili
da vaccino in Italia:
cosa è cambiato per
l'adulto e l'anziano**



**Le malattie
infettive
nell'anziano:
una triade
infernale**



**Le sfide della
vaccinazione
di oggi
nell'anziano**

INFERNAL TRIO:

infezione delle alte e basse vie respiratorie (ILI e LRTI), Herpes Zoster

Influenza e Pneumococco



Principles and considerations for adding a vaccine to a national immunization programme

FROM DECISION TO IMPLEMENTATION AND MONITORING

THE DISEASE

- Public health and political priorities, alignment with global and regional recommendations
- Disease burden
- Status of other disease prevention and control measures

THE VACCINES

- Performance and characteristics of available vaccines
- Economic and financial issues
- Availability of vaccine supply

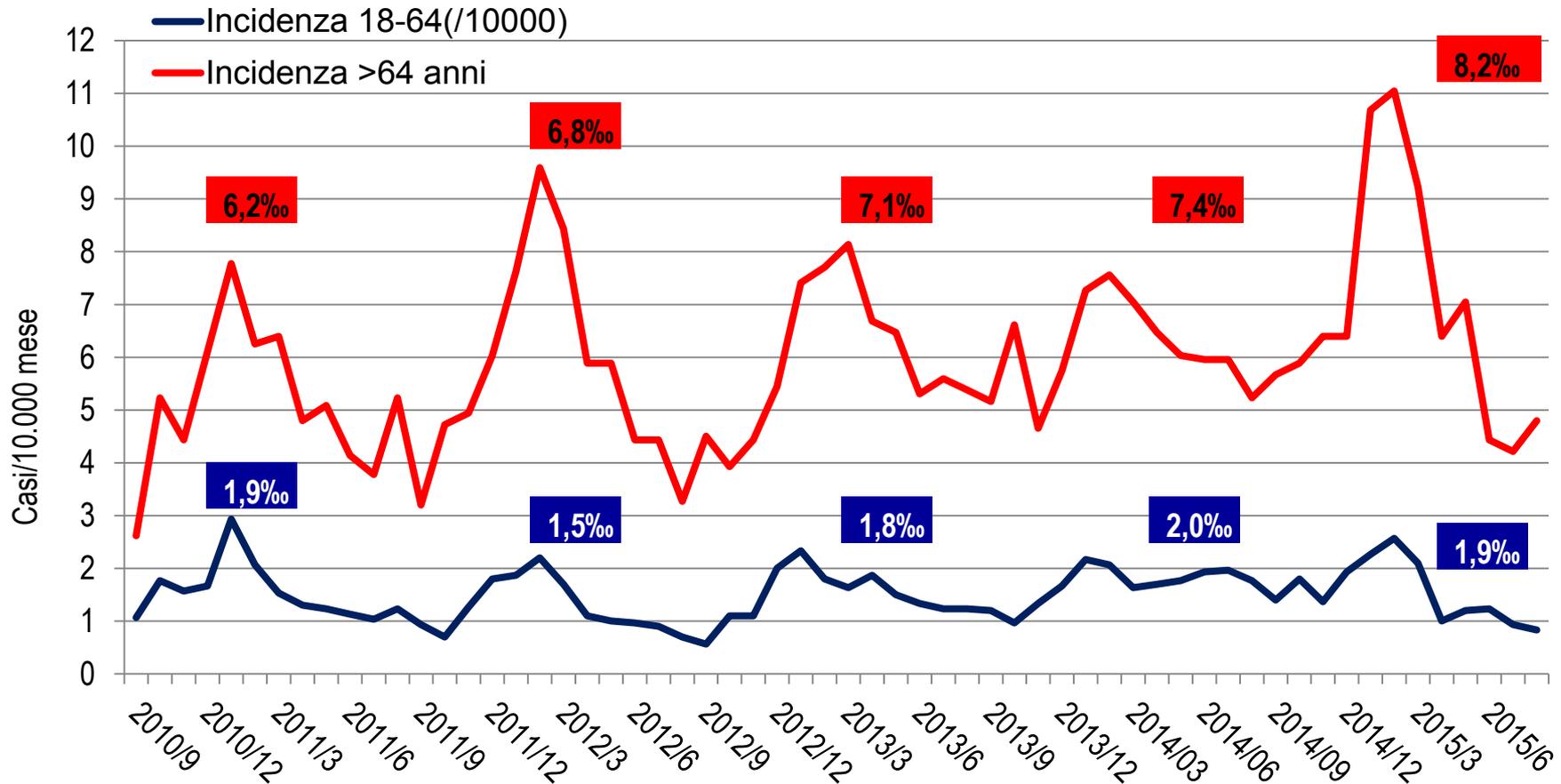
SHOULD THE VACCINE
BE INTRODUCED
NOW?

STRENGTH OF THE IMMUNIZATION
PROGRAMME AND HEALTH SYSTEM

Herpes Zoster



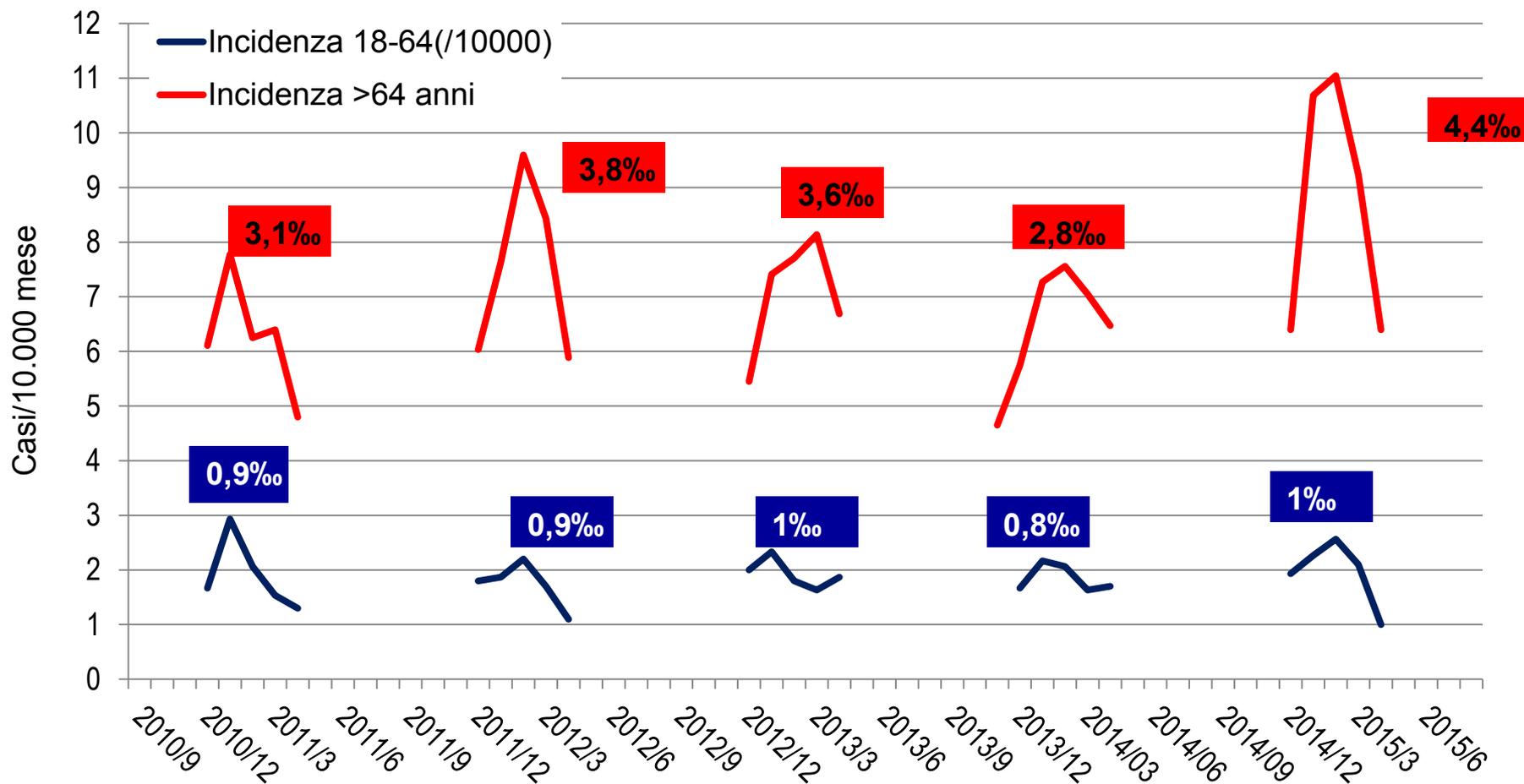
Incidenza di accesso al PS per LRTI (Low Respiratory Tract Infection) nella popolazione adulta, Area Metropolitana Genovese 2010-15



Ansaldi F et al., Human Vacc 2015
Aggiornamenti successivi

Incidenza di accesso al PS per LRTI nella popolazione adulta, Area Metropolitana Genovese 2010-15

PERIODO DIC-APR



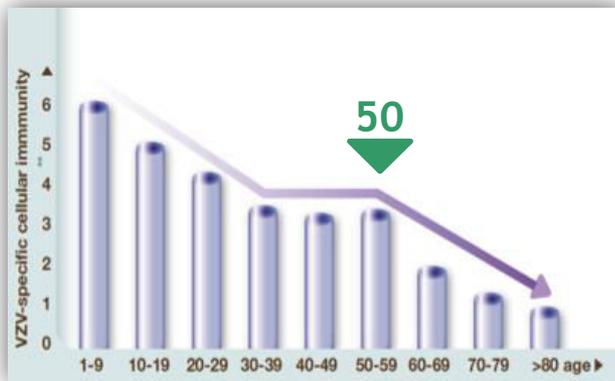
Ansaldi F et al., Human Vacc 2015
 Aggiornamenti successivi



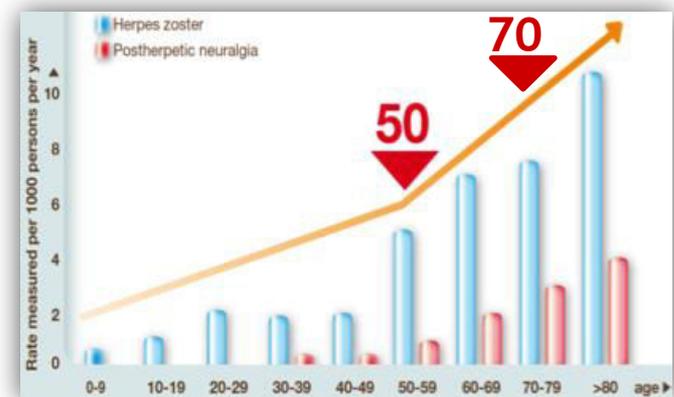
FATTORI ASSOCIATI CON L'INSORGENZA DI HERPES ZOSTER

- L'incidenza di HZ è strettamente legata con un decremento età-correlato della immunità CMI VZV-specifica (immunosenescenza)¹
- La slatentizzazione può verificarsi a qualsiasi età ma, essendo associata con il declino della CMI correlato all'età, si verifica più frequentemente in adulti/anziani
- L'età è il principale fattore di rischio per HZ, insieme a qualsiasi altra causa che riduce la CMI di un individuo²⁻³
 - l'incidenza di HZ aumenta marcatamente dopo 50 anni di età, con due terzi dei casi di HZ che si verificano dopo 50 aa⁴⁻⁷.
 - Anche se i soggetti immunocompromessi hanno un rischio maggiore di sviluppare HZ, il 90% dei casi si verifica in soggetti immunocompetenti⁸

Immunità cellulare VZV specifica* si riduce con l'età



Aumento età correlato ad incidenza e gravità



* Measured by in vitro VZV induced lymphocytes stimulation

1. Burke. Arch Intern Med 1982; 2. Brisson M., Epidemiol Infect 2001; 3. Edmunds WJ., Vaccine 2001; 4. Hope-Simpson RE., J R Coll Gen Pract 1975; 5. Johnson R., Int J Infect Dis 2007; 6. Pinchinat S, BMC Infect Dis 2013; 7. Yawn BP. Mayo Clin Proc 2007; 8. Donahue JG. Arch Intern Med 1995

Herpes Zoster: valutazione dell'impatto sanitario e socio-economico e possibili strategie di vaccinazione nella popolazione adulta in Italia

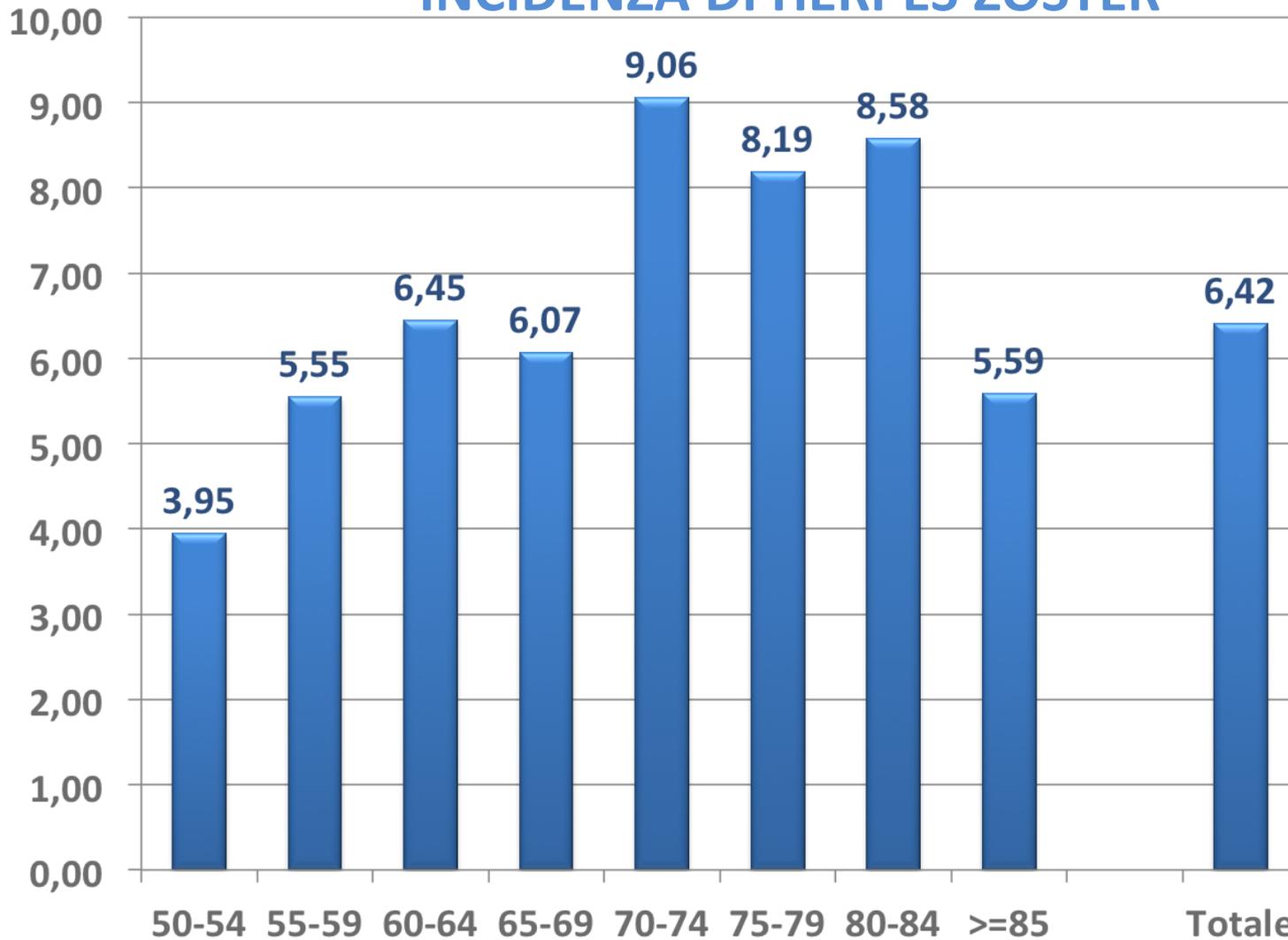
I risultati del progetto finanziato dal Centro Nazionale per la prevenzione e il Controllo della Malattie del Ministero della Salute

4 Regioni coinvolte:
Liguria (capofila)
Puglia
Toscana
Veneto



Herpes Zoster: valutazione dell'impatto sanitario e socio-economico e possibili strategie di vaccinazione nella popolazione adulta in Italia

INCIDENZA DI HERPES ZOSTER



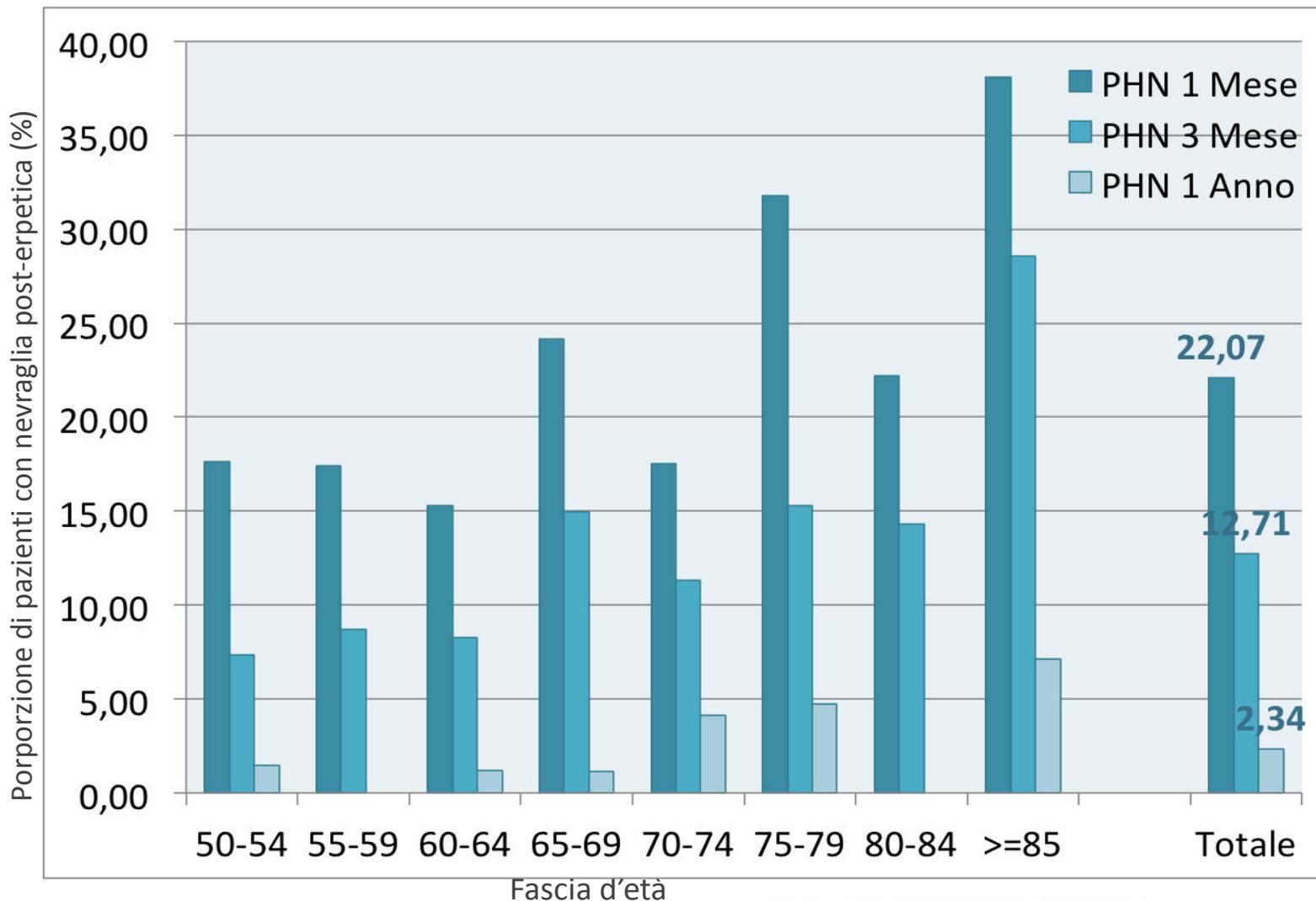
Hum Vaccin Immunother. 2017 Feb;13(2):399-404. doi: 10.1080/21645515.2017.1264834. Epub 2016 Dec 7.

Incidence of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in Italy: Results from a 3-years population-based study.

1. Alicho C¹, Trucchi C¹, Paganino C¹, Barberis I¹, Boccalini S², Martinelli D³, Pellizzari B⁴, Bechini A², Onsi A¹, Bonanni P², Prato R³, Iannazzo S⁵, Icardi G¹.

Herpes Zoster: valutazione dell'impatto sanitario e socio-economico e possibili strategie di vaccinazione nella popolazione adulta in Italia

PROPORZIONE DI PAZIENTI CON NEVRALGIA POST-ERPETICA

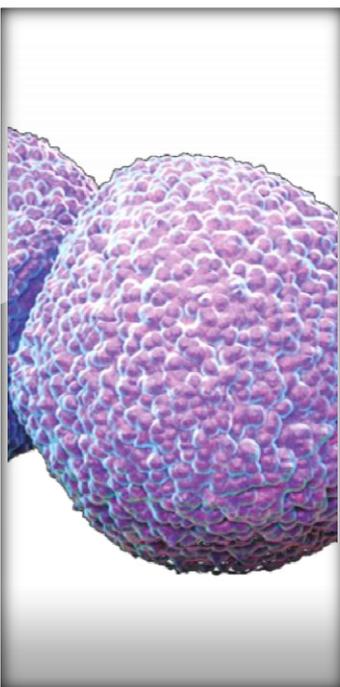


Hum Vaccin Immunother. 2017 Feb;13(2):399-404. doi: 10.1080/21645515.2017.1264834. Epub 2016 Dec 7.

Incidence of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in Italy: Results from a 3-years population-based study.

1 Alicino C¹, Trucchi C¹, Paganino C¹, Barberis J¹, Boccalini S², Martinelli D³, Pellizzari B⁴, Bechini A², Onsi A¹, Bonanni P², Prato R³, Iannazzo S⁵, Icardi G¹.

AGENDA



**Malattie prevenibili
da vaccino in Italia:
cosa è cambiato per
l'adulto e l'anziano**



**Le malattie
infettive
nell'anziano:
una triade
infernale**



**Le sfide della
vaccinazione
di oggi
nell'anziano**

Vaccino antinfluenzale

- Copertura vaccinale
- Efficacia sul campo
- Vaccino quadrivalente

Vaccino anti-pneumococcico coniugato

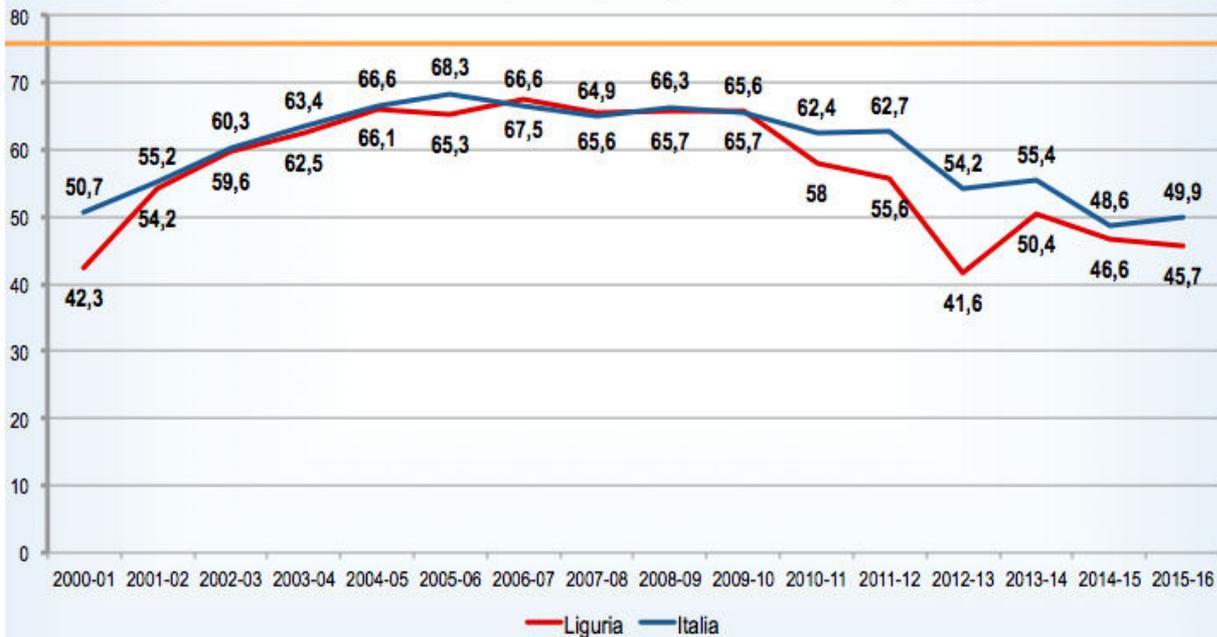
- Efficacia sul campo nel ridurre gli accessi per LRTI
- Strategia

Vaccino anti-Herpes Zoster

- Sicurezza ed efficacia di un vaccino disponibile da 10 anni

INFLUENZA

Copertura vaccinale anti-influenzale negli over 65 per stagione invernale nella Regione Liguria e in Italia



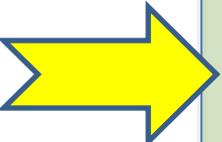
| | Gross et al., 1995 | Vu et al., 2002 | Jefferson et al., 2010 | Osterholm et al., 2012 |
|---|-----------------------|----------------------------|--------------------------------------|---------------------------|
| Lab-confirmed cases | - | - | RCT: 58 (34-73) Obs: 41 (-15-70) | Obs: 63 (28-81) |
| Clinically-confirmed cases | 56 (39-68) | RCT and Obs: 35 (19-47) | RCT: 41 (27-53) Obs: 26 (13-38) | - |
| Hospitalization for influenza and pneumonia | 48 (28-65) | Obs: 33 (27-38) | Obs: 27 (21-31) | - |
| Mortality for any cause | 68 (56-76) | Obs: 50 (45-56) | RCT: -2 (-876-89) Obs: 47 (39-54) | - |

Manzoli et al., 2012

INFLUENZA – I VACCINI DISPONIBILI

Somministrazione IM

- *Split non adiuvati (frammentati)*
- *Subunità non adiuvati (HA e NA)*
- *Subunità adiuvati (con MF59)*
- *vaccino inattivato prodotto in colture cellulari*
- *Vaccino a somministrazione intradermica*

- 
- **Quadrivalente:** dal 2014 è disponibile in Italia un vaccino quadrivalente split indicato per l'immunizzazione degli adulti e dei bambini dai 3 anni di età, per la prevenzione della influenza causata dai due sottotipi di virus influenzale A e da due di tipo B.

VACCINO ANTINFLUENZALE QUADRIVALENTE INATTIVATO (QIV)

- Pepin et Al nel 2013 hanno studiato la sicurezza e l'immunogenicità del QIV negli adulti, evidenziando che la risposta anticorpale al QIV era superiore rispetto ai TIV per i ceppi non condivisi e non inferiore per i ceppi in comune. Mostrano inoltre che le reazioni indotte, gli eventi avversi indesiderati e gli eventi avversi severi erano paragonabili tra il QIV sperimentale e i TIV.

Pépin S., Donazzolo Y. et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in adults. *Vaccine*. 2013 Nov 12;31(47):5572

- Crepey et al. hanno inoltre osservato che i QIV hanno la capacità di ridurre significativamente il numero di infezioni influenzali rispetto ai TIV, riducendo di fatto del 16% i casi di influenza determinati dai ceppi B negli Stati Uniti.

Crépey P., de Boer P.T., Postma M.J. et al. Retrospective public health impact of a quadrivalent influenza vaccine in the United States. *Influenza Other Respir Viruses*. 2015 Aug;9 Suppl 1:39-46.

- In base alle evidenze scientifiche disponibili, si ritiene che i vaccini antinfluenzali QIV forniranno nel prossimo futuro significativi benefici sia in termini economici che di sanità pubblica, mostrandosi come ottimi e innovativi candidati per una strategia di immunizzazione universale contro l'influenza.

Thommes E.W., Ismaila A. et al. Cost-effectiveness evaluation of quadrivalent influenza vaccines for seasonal influenza prevention: a dynamic modeling study of Canada and the United Kingdom. *BMC Infect Dis* 2015, oct 27;15:465.

4. INDICAZIONI DEL VACCINO PNEUMOCOCCICO 13 VALENTE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Immunizzazione attiva per la prevenzione di patologia invasiva, polmonite e otite media acuta (OMA), causate da *Streptococcus pneumoniae* in neonati, bambini e adolescenti di età compresa tra 6 settimane e 17 anni.

Immunizzazione attiva per la prevenzione di patologia invasiva e di polmonite, causata da *Streptococcus pneumoniae* in adulti di età \geq di 18 anni e anziani.

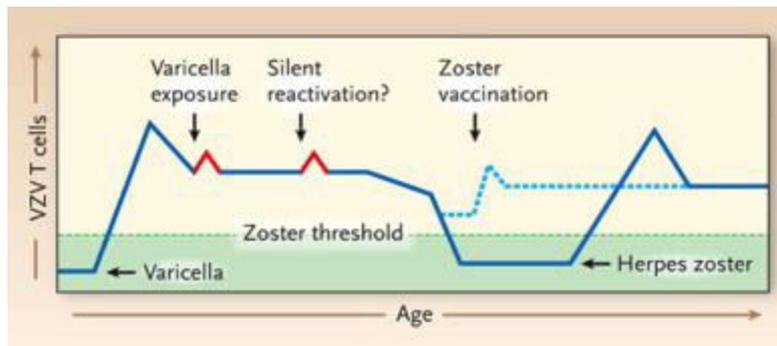
| Efficacy Endpoint | Vaccine Group | | VE (%) | 95.2% CI | P-value |
|--|-----------------------------|-------------------------|--------------|----------------|---------|
| | Prevenar 13 (n = 42,240) | Placebo (n = 42,256) | | | |
| 1°: Primo episodio di VT CAP pneumococcica confermata * | 49 | 90 | 45.56 | (21.82,62.49) | 0.0006 |
| 2°: Primo episodio di VT CAP pneumococcica confermata NB/NI [^] | 33 | 60 | 45.00 | (14.21, 65.31) | 0.0067 |
| 2°: Primo episodio di VT- IPD | 7 | 28 | 75.00 | (41.43, 90.78) | 0.0005 |

VT = vaccine-type, da sierotipo vaccinale
CAP = community-acquired pneumonia, polmonite acquisita in comunità
NB/NI – non bacteremic/noninvasive, non batteriémica/non invasiva
IPD = invasive pneumococcal disease, malattia pneumococcica invasiva

*compresi tutti i casi del 1° endpoint secondario e alcuni del 2°.
[^] solo SSUAD positivi, emocoltura negativa.

IC 95,2% richiesto da FDA. * 95% CI

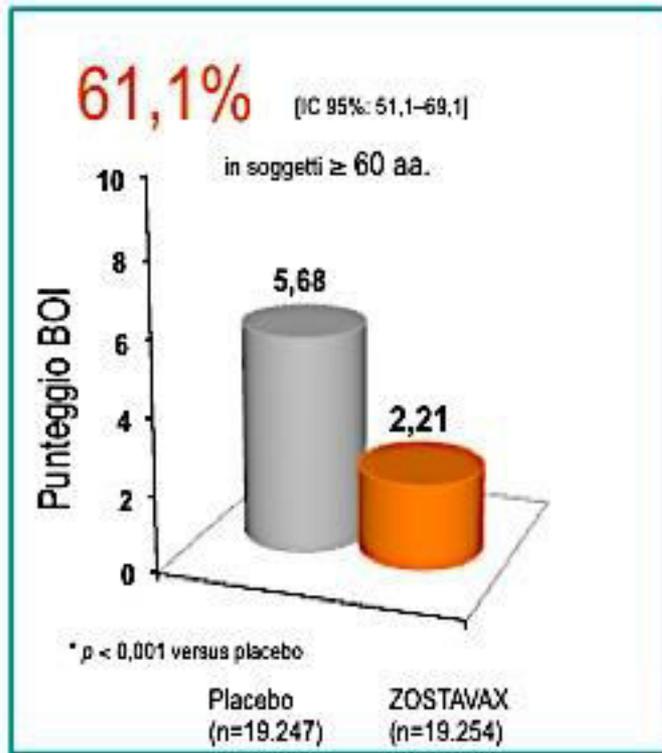
IL VACCINO ANTI HERPES ZOSTER



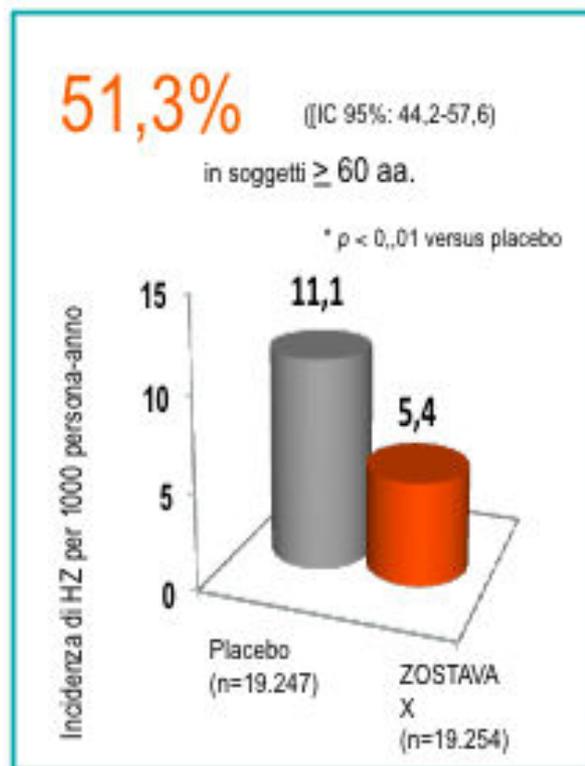
- Vaccino costituito da **virus vivente ed attenuato** della varicella-zoster.
- Impiegato per vaccinare persone **a partire dai 50 anni di età**, per prevenire l'herpes zoster (anche conosciuto come zoster o fuoco di Sant'Antonio) e il dolore prolungato ai nervi che segue la malattia (nevralgia post-herpetica).
- Costituito da virus della Varicella-zoster, **ceppo Oka/Merck**, (vivo, attenuato) non meno di 19.400 PFU prodotto su cellule diploidi umane (MRC-5)

Vaccinazione anti-zoster: sperimentazioni cliniche

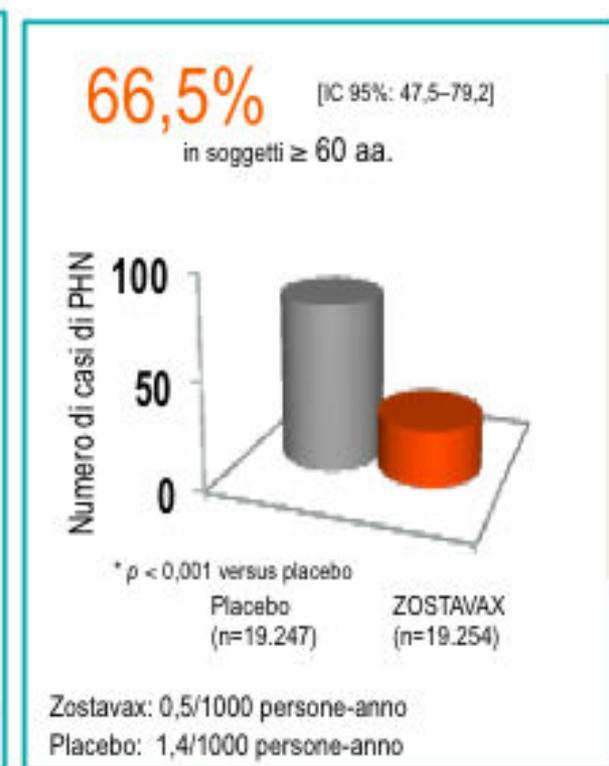
SHINGLES PREVENTION STUDY (SPS)*



**Efficacia sul carico di malattia
(burden of illness, BOI)**



**Efficacia sull'incidenza
di Herpes zoster**



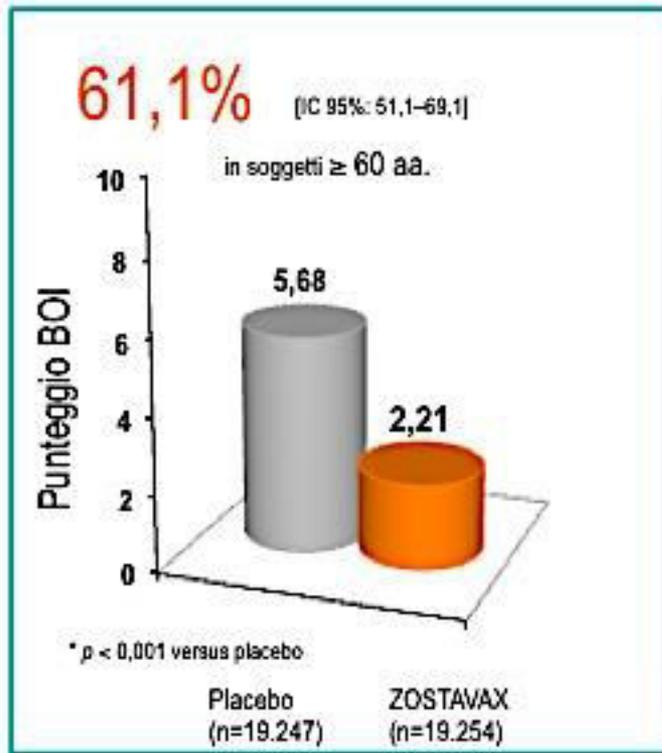
**Efficacia sull'incidenza di
Nevralgia Post-Herpetica**

***soggetti di età pari o superiore a 60 anni**

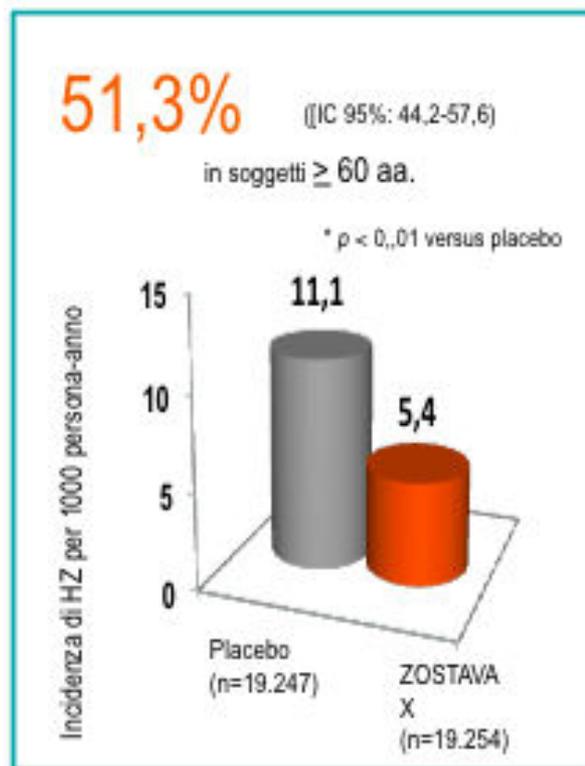


Vaccinazione anti-zoster: sperimentazioni cliniche

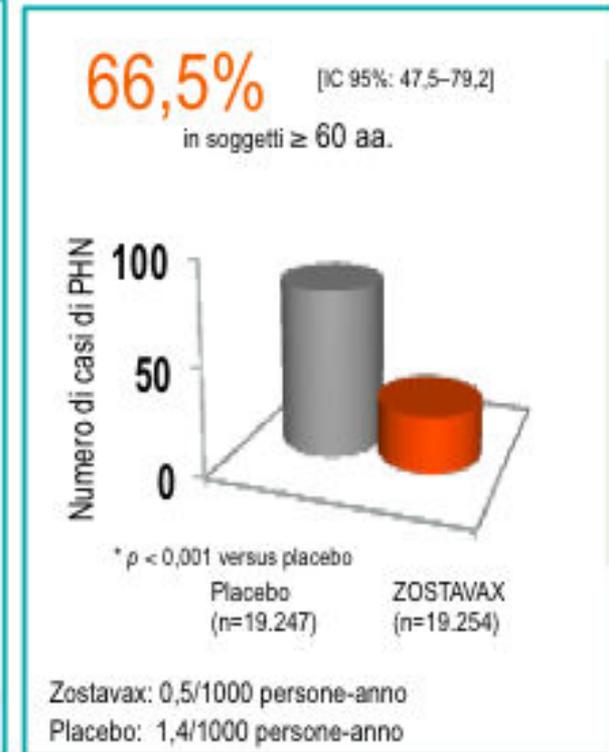
SHINGLES PREVENTION STUDY (SPS)*



**Efficacia sul carico di malattia
(burden of illness, BOI)**



Efficacia sull'incidenza di Herpes zoster



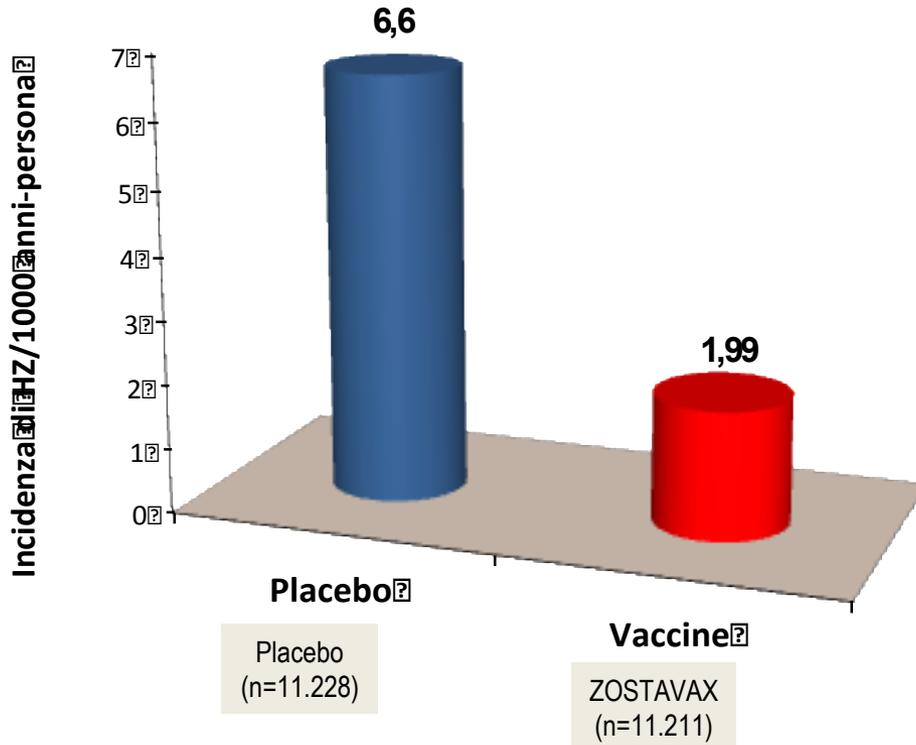
Efficacia sull'incidenza di Nevralgia Post-Herpetica

***soggetti di età pari o superiore a 60 anni**



Vaccinazione anti-zoster: sperimentazioni cliniche

ZOSTER EFFICACY AND SAFETY TRIAL (ZEST)



Efficacia del Vaccino (EV) sull'incidenza di HZ

$$EV_{HZ} = 69,8\%*$$

IC 95%: [54,1%, 80,6%]

* $p < 0,001$ versus placebo

Definizione di caso di HZ = PCR + o Comitato per la Valutazione Clinica

Il vaccino riduce significativamente l'incidenza di HZ in adulti di età 50 e 59 anni

VACCINAZIONE ANTI-ZOSTER ESPERIENZE REAL-LIFE

US EXPERIENCE

Tseng

60+ Immunocompetent
HZ (1,6 yrs)
Jama 2011

Tseng

Zostavax alone or
concomitantly with pneumo
vaccine
Vaccine 2011

Tseng

Recurrent HZ in 60+
JID 2012

Tseng

Vaccination remains effective in
60+ who later undergo
chemotherapy
CID 2014

Tseng

HZ / PHN
JID 2015

Tseng

60+ Immunocompetent
HZ (7yrs)
*Abstract – ID week 2015,
accepted in JID 2016*

Zhang

60+ Selected AID
HZ
JAMA 2012

Langan

65+ immunocompetent and
immunocompromised
HZ & PHN
PLOS Medicine 2013

Marin

PRODRONES / HZ / PHN
Human Vaccines & Immun
2015

Cheetham

Patients taking
immunosuppressant drugs at
the time of vaccination
Mayo Clin Proc 2015

Baxter

Long term effectiveness
Protocol 024
(ongoing)
Pilot phase results
2015 (abstracts ID week)

Tseng

50+
Observational Safety Study
J. Intern Med. 2012

Naidus

adults
Hemato malignancy & HCT Study
Am J.Hematol 2012

Baxter Protocol 021

60+ -Observational Safety Study
In routine conditions of use
VACCINE 2012.

Zhang

50+ with inflammatory & AID
Arth Res Ther 2011

UK EXPERIENCE

Public health England
and Scotland
VCR (uptake)
Effectiveness HZ /
PHN / HZO
Economic Impact
safety

ZTV01E
Patient's acceptability
(ongoing)

Effectiveness

Safety

Effectiv.& safety

Other

Real-World Effectiveness and Safety of a Live-Attenuated Herpes Zoster Vaccine: A Comprehensive Review

Adv Ther
DOI 10.1007/s12325-016-0355-0

Filippo Ansaldi · Cecilia Trucchi · Cristiano Alicino · Chiara Paganino ·
Andrea Orsi · Giancarlo Icardi

REVIEW

| Characteristics | | | | Results | | | | |
|--------------------|----------------------|------------------------|--|---------------------------|--------|---|-------------------|---------------------------|
| Study ID | Study setting/period | Median follow-up, days | Population | Total/vaccinated subjects | VCR, % | HZ incidence per 1000 person-years (95% CI) | | VE against HZ, % (95% CI) |
| | | | | | | Vaccinated | Unvaccinated | |
| Zhang et al. [49] | Medicare/2006–2009 | 730 | Individuals diagnosed with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, psoriasis, ankylosing spondylitis or inflammatory bowel disease (Crohn's disease or ulcerative colitis) aged ≥ 60 years | 463,541/18,683 | 4.0 | 6.7 (5.7; 7.9) | 11.6 (11.4; 11.9) | 49 (29; 58) ^a |
| Langan et al. [36] | Medicare/2007–2009 | 584 | Individuals with rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease aged ≥ 65 years (34% aged ≥ 80 years) | 140,925/5531 | 2.3 | 5.4 (4.6; 6.4) | 10.0 (9.8; 10.2) | 37 (6; 58) ^b |
| Tseng et al. [50] | KPSC/2007–2012 | 730 | Individuals who had received chemotherapy with myelosuppressive agents aged ≥ 60 years | 21,476/4710 | 21.9 | 12.9 (10.5; 15.8) | 22.1 (20.3; 23.9) | 42 (27; 54) ^a |

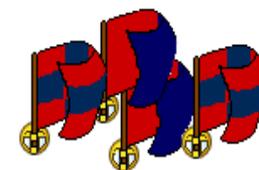
KPSC Kaiser Permanente Southern California, CI confidence interval, VCR vaccine coverage rate, VE vaccine effectiveness

^a Adjusted VE against HZ

^b VE in immunosuppressed individuals



**GRAZIE PER
L'ATTENZIONE**



LA VACCINAZIONE NELL'ADULTO



Giancarlo Icardi
Dipartimento di Scienze delle Salute,
Università degli studi di Genova

