



Basi epidemiologiche, obiettivi e strategie delle vaccinazioni

Prof. Giovanni Gabutti

Università degli Studi di Ferrara

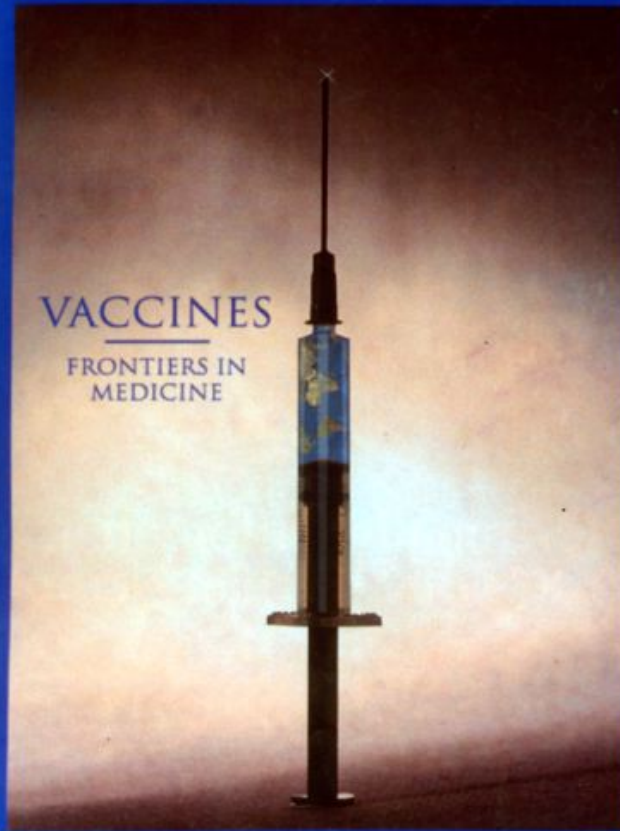
Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Corso di Igiene generale e applicata

SCIENCE

2 SEPTEMBER 1994
VOL. 265 • PAGES 1333-1496

\$6.00



VACCINES
FRONTIERS IN
MEDICINE

“...l'impatto delle vaccinazioni sulla salute delle popolazioni può difficilmente essere sopravvalutato. Con l'eccezione dell'acqua potabile, nessun'altra modalità, neppure gli antibiotici, hanno avuto un maggiore effetto sulla riduzione della mortalità e sulla crescita della popolazione”

Plotkin

Ecologia dell' interazione Ospite - Patogeno

- **Ogni specie vivente tende a creare e ad allargare sempre più una propria 'nicchia ecologica' nella quale potersi riprodurre, ovvero perpetuare il proprio patrimonio genetico**
- **L' interazione ospite-patogeno può essere considerata dal punto di vista ecologico come una relazione predatore (microorganismo) - preda (animale/uomo)**
- **Nell' ambiente naturale, il predatore regola l'abbondanza numerica e la distribuzione geografica della preda**
- **Sia il predatore che la preda possiedono "armi" al servizio della propria sopravvivenza**

Le “armi” dei microorganismi

- Rapido tempo di riproduzione
 - Scambio genico / Mutazione dell' assetto antigenico
 - Imitazione molecolare (“molecular mimicry”)
 - Infezione latente / Integrazione nel genoma dell' ospite
-

Le “armi” dell' uomo

- Resistenza di specie
- Difese aspecifiche (es. fagocitosi)
- Sistema immunitario

Interazione ospite-patogeno: i fattori più importanti

- 1. Densità della popolazione ospite**
- 2. Tasso di riproduzione di base del microparassita (R_0)**
- 3. Tasso di riproduzione effettivo (R)**
- 4. Principio di azione di massa**
- 5. Immunità di gregge**
- 6. Virulenza del patogeno**

Interazione Ospite - Patogeno: I fattori più rilevanti

Densità della popolazione ospite

Esiste una soglia nel numero di ospiti suscettibili presenti in un ambito geografico (isola, città, ecc.) al di sotto della quale il microorganismo non può mantenersi in una popolazione.

Microparassiti a trasmissione diretta responsabili di gran parte della mortalità umana in tempi storici (vaiolo, morbillo, colera, ecc.) hanno valori di densità-soglia molto alti e non erano quasi certamente presenti prima dell'era della rivoluzione agricola (circa 10.000 anni fa)

Nel Vecchio Mondo, all'epoca della scoperta dell'America, erano presenti la maggior parte delle malattie infettive oggi conosciute, ad eccezione del Colera (comparso nel XIX sec.) e dell'AIDS. L'attenzione era focalizzata in particolare sulla Peste (epidemia del XIV sec.) e sul Vaiolo (portato dai Saraceni).

I viaggi di Colombo hanno messo in contatto due nicchie ecologiche fino allora separate

Malattie esportate dal Vecchio Mondo

Influenza	1493
Vaiolo	1518
Morbillo	1530

Interazione Ospite - Patogeno: I fattori più rilevanti

Tasso di riproduzione di base del microparassita (R_0)

**numero medio di casi secondari prodotti da un' infezione primaria in una popolazione interamente suscettibile
(valore teorico)**

Tasso di riproduzione effettivo (R)

dipende dalla frazione (X) di popolazione suscettibile all' infezione

Interazione Ospite - Patogeno: I fattori più rilevanti

Principio di azione di massa

Il corso di un' epidemia dipende dalla quota di contatti tra suscettibili ed infetti (Haner, 1906)

Social Contacts and Mixing Patterns Relevant to the Spread of Infectious Diseases

Joël Mossong^{1,2*}, Niel Hens³, Mark Jit⁴, Philippe Beutels⁵, Kari Auranen⁶, Rafael Mikolajczyk⁷, Marco Massari⁸, Stefania Salmaso⁸, Gianpaolo Scalia Tomba⁹, Jacco Wallinga¹⁰, Janneke Heijne¹⁰, Malgorzata Sadkowska-Todys¹¹, Magdalena Rosinska¹¹, W. John Edmunds⁴

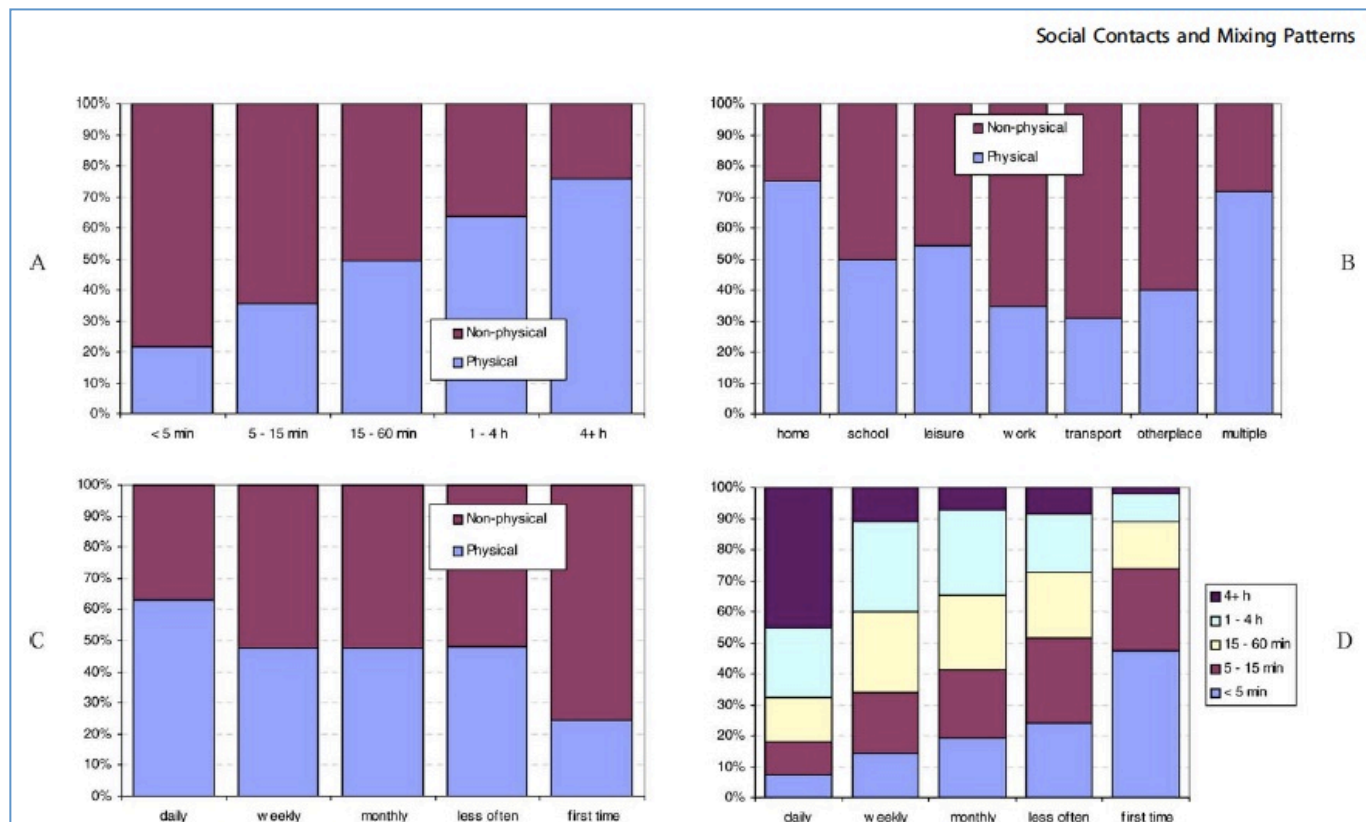


Figure 1. The Mean Proportion of Contacts That Involved Physical Contact, by Duration, Frequency, and Location of Contact in All Countries. Graphs show data by (A) duration, (B) location, and (C) frequency of contact; the correlation between duration and frequency of contact is shown in (D). All correlations are highly significant ($p < 0.001$, χ^2 -test). The figures are based on pooled contact data from all eight countries and weighted according to sampling weights as explained in the Methods (based on household size and age). doi:10.1371/journal.pmed.0050074.g001

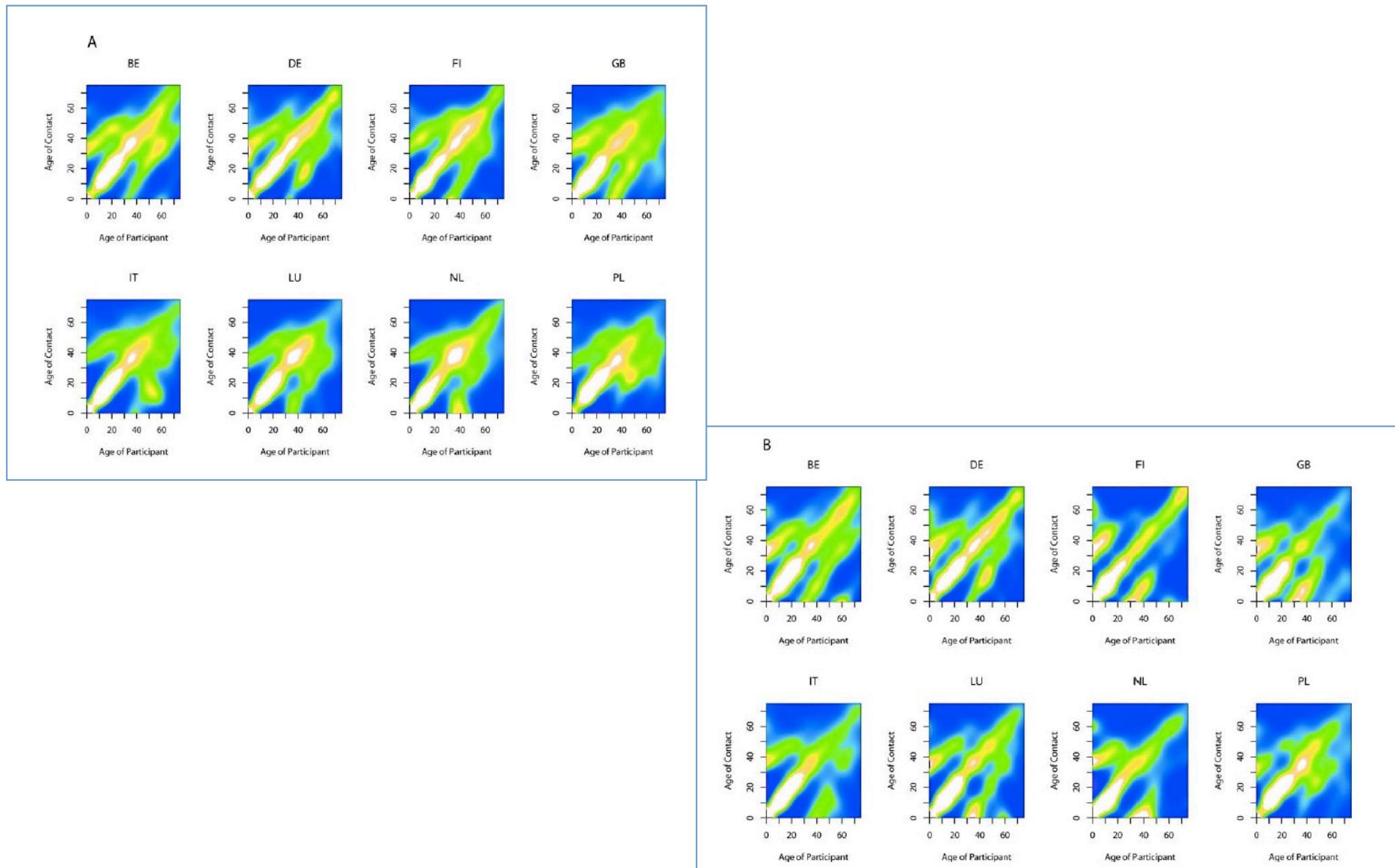


Figure 3. Smoothed Contact Matrices for Each Country Based on (A) All Reported Contacts and (B) Physical Contacts Weighted by Sampling Weights. White indicates high contact rates, green intermediate contact rates, and blue low contact rates, relative to the country-specific contact intensity. Fitting is based on a tensor-product spline to contact matrix data using a negative binomial distribution to account for overdispersion.
doi:10.1371/journal.pmed.0050074.g003

Interazione Ospite - Patogeno: i fattori più rilevanti

Immunità di gregge

Resistenza di un gruppo all' attacco di un' infezione verso la quale una grande proporzione dei membri del gruppo è immune.

Ciò rende infrequente la probabilità di contatto tra infetto e suscettibile (Fox, 1971).

INTERAZIONE OSPITE - PATOGENO: I FATTORI PIU' RILEVANTI (3)

Virulenza del patogeno

Alcuni ritengono che microrganismi ben adattati al proprio ospite non lo danneggino troppo. Questo non sempre è vero.

La trasmissibilità e la durata dell'infettività possono essere correlate alla virulenza.

In molte situazioni si crea un equilibrio tra la necessità per il microrganismo di non ridurre troppo velocemente il numero di potenziali ospiti e di mantenere un livello di trasmissibilità elevato (es. virus del mixoma nei conigli australiani).

La co-evoluzione di parassiti e ospiti può seguire diverse strade, in funzione della relazione tra virulenza e trasmissibilità del parassita, e del costo per l'ospite di sviluppare la resistenza al patogeno.



Community Immunity ("Herd" Immunity)



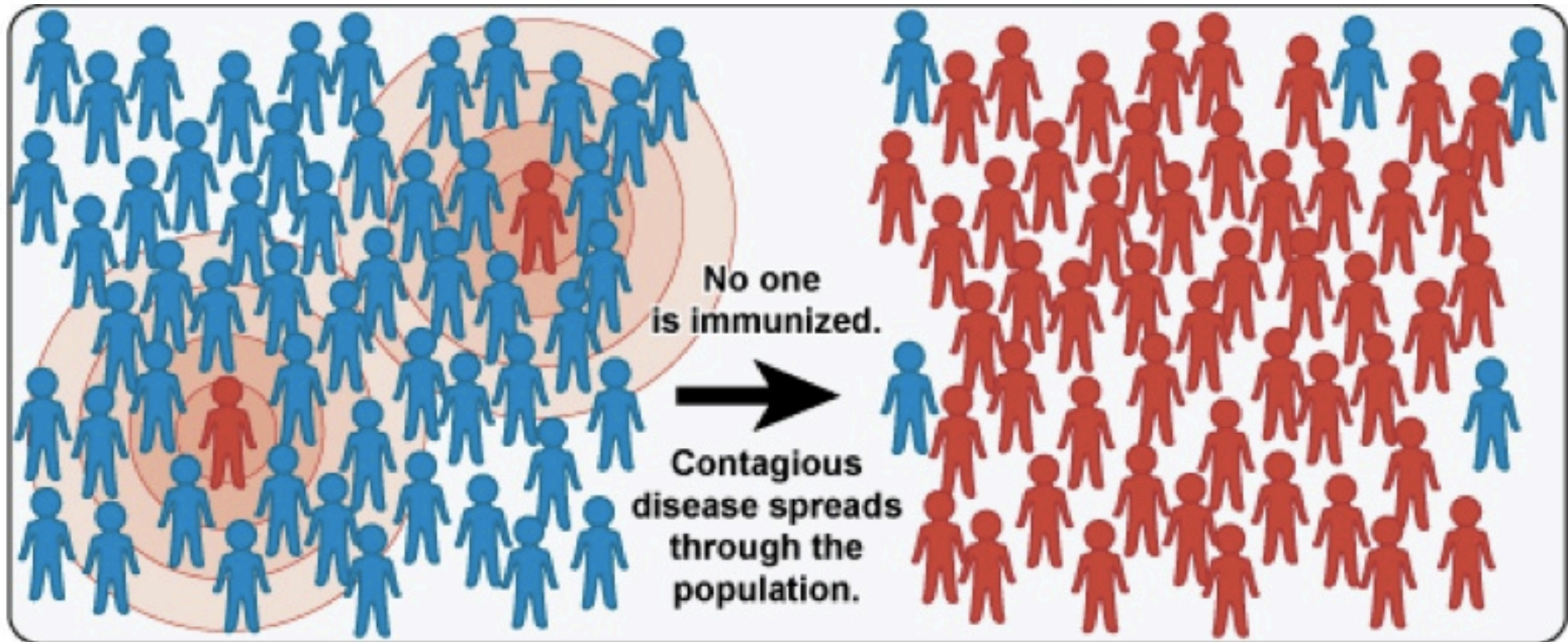
= not immunized but still healthy




= immunized and healthy




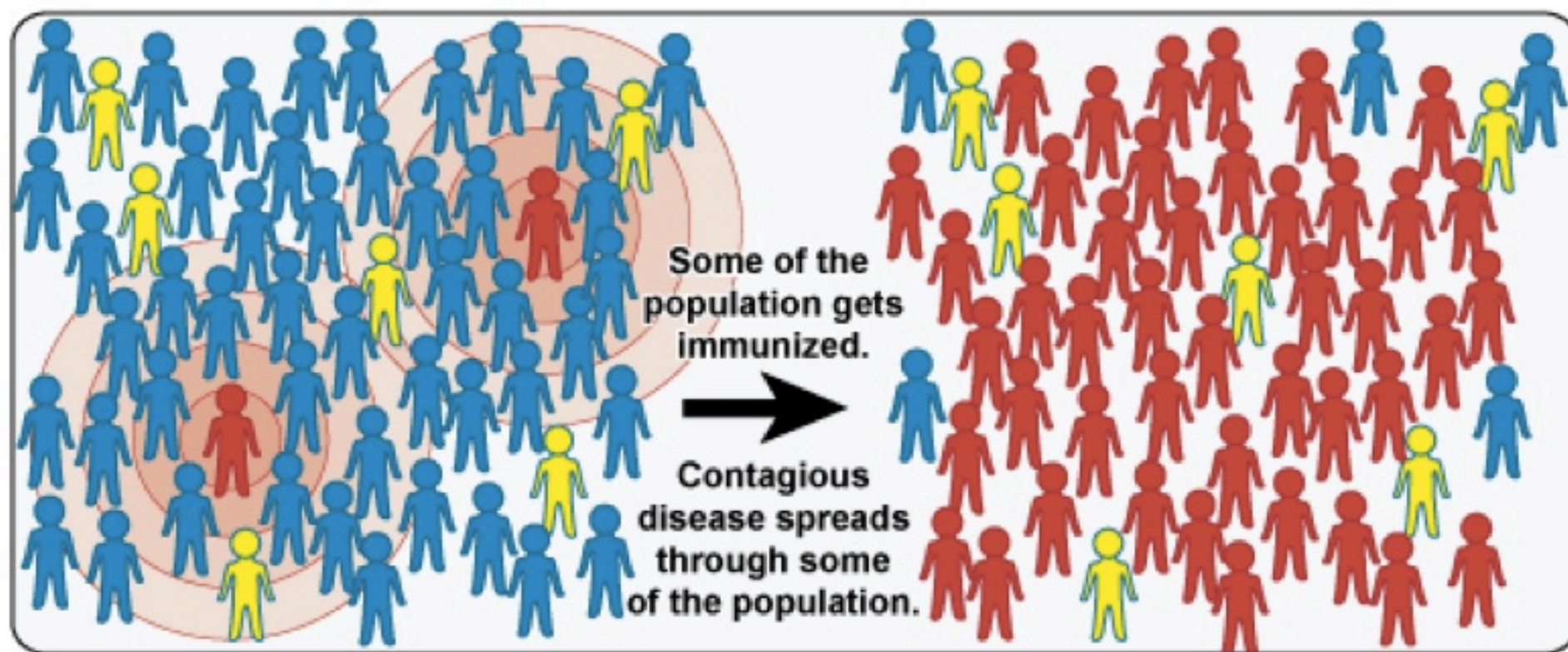
= not immunized, sick, and contagious




 = not immunized but still healthy


 = immunized and healthy

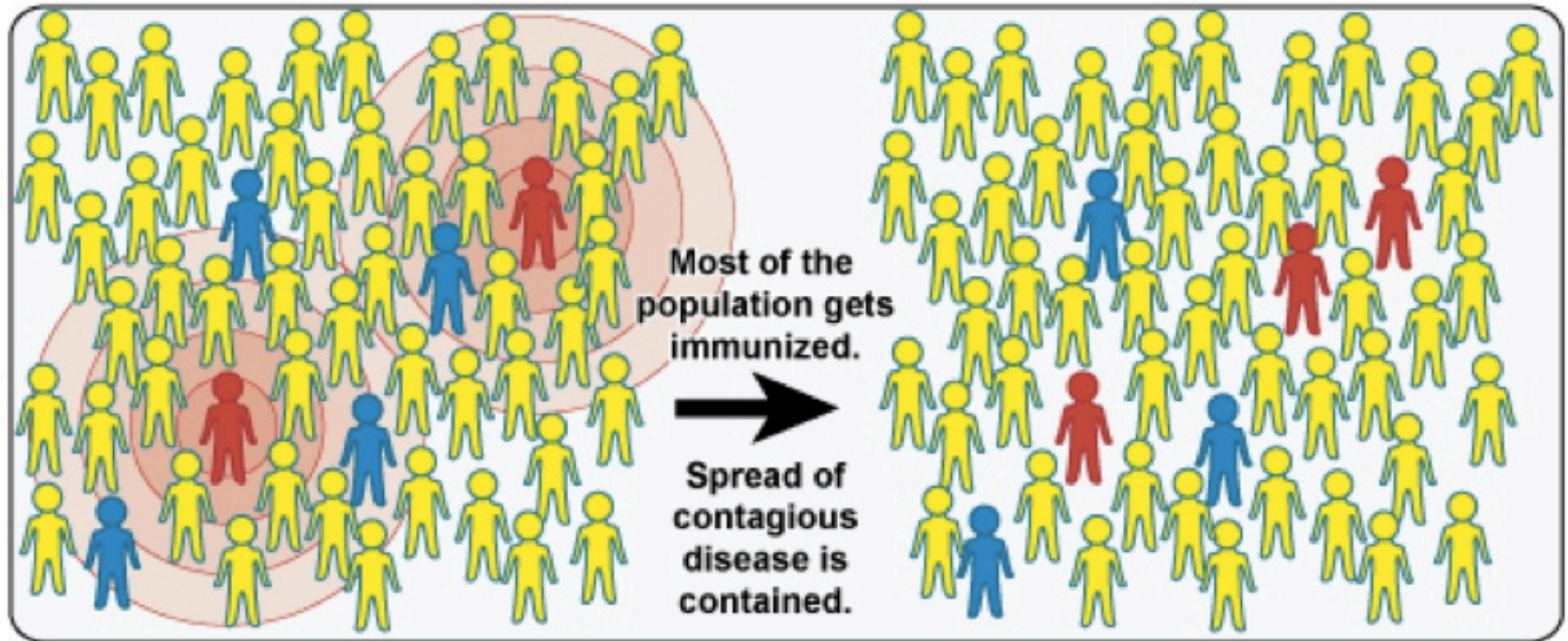
 = not immunized, sick, and contagious



 = not immunized but still healthy

 = immunized and healthy

 = not immunized, sick, and contagious



Interazione ospite-patogeno: i fattori più importanti

Virulenza del patogeno

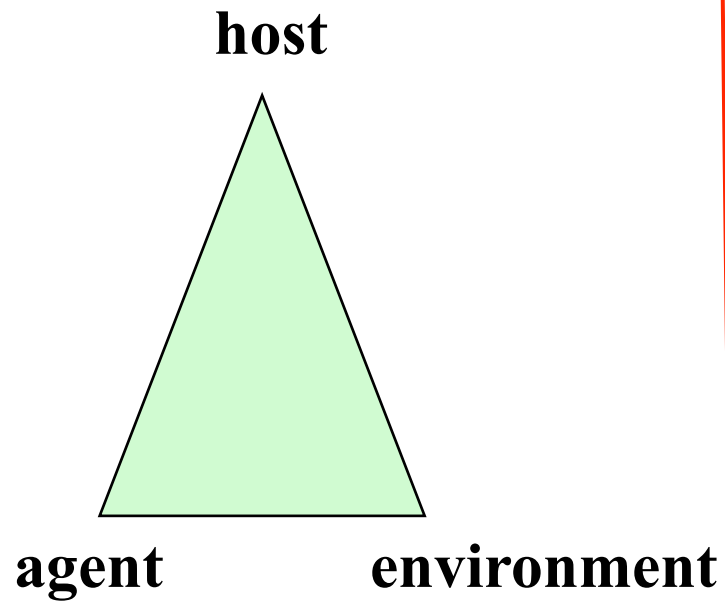
Alcuni ritengono che microrganismi ben adattati al proprio ospite non lo danneggino troppo. Questo non sempre è vero. La trasmissibilità e la durata dell'infettività possono essere correlate alla virulenza.

In molte situazioni si crea un equilibrio tra la necessità per il microrganismo di non ridurre troppo velocemente il numero di potenziali ospiti e di mantenere un livello di trasmissibilità elevato (es. virus del mixoma nei conigli australiani).

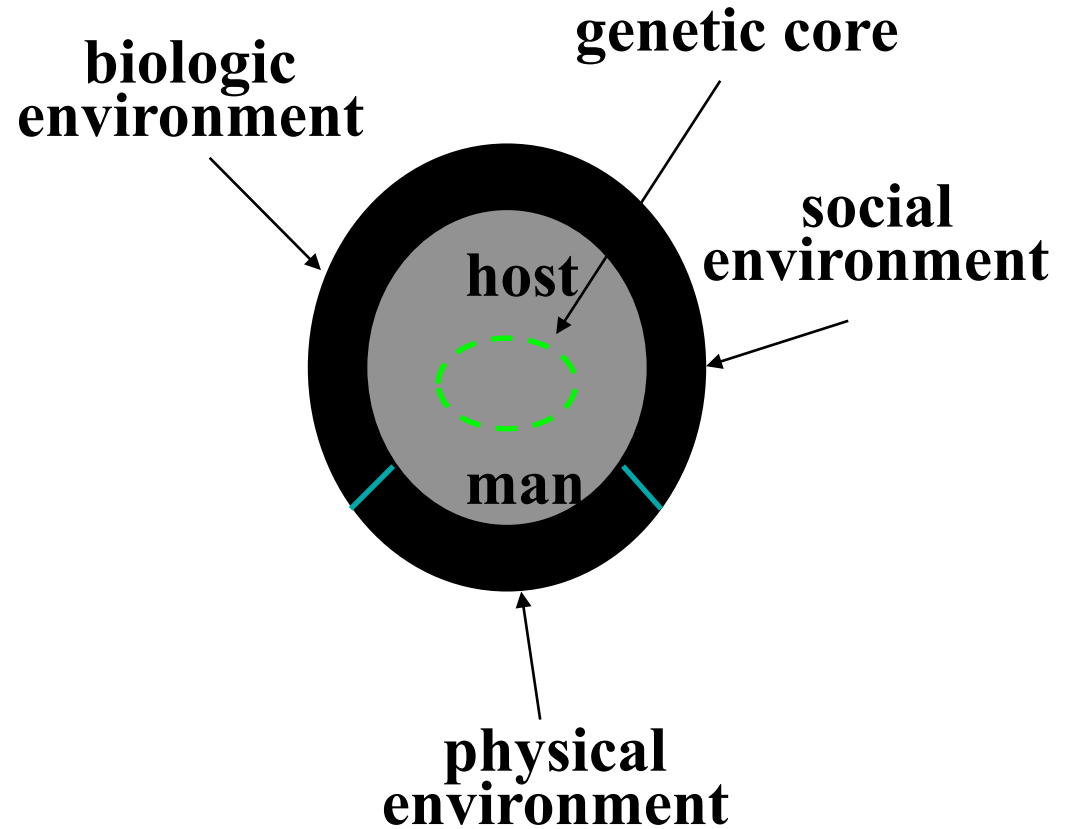
La co-evoluzione di parassiti e ospiti può seguire diverse strade, in funzione della relazione tra virulenza e trasmissibilità del parassita e del costo per l'ospite di sviluppare la resistenza al patogeno.

Modelli ecologici

The epidemiologic triangle



The wheel



Fattori Ambientali nella genesi delle infezioni

- **Ambiente Biologico** (agenti, serbatoi, vettori, ecc.)
- **Ambiente Sociale** (abitudini di vita, leggi, fattori socio-economici, ecc.)
- **Ambiente Fisico** (temperatura, umidità, luce, aria, acqua, suolo, ecc.)

Esempi storici di epidemie correlate a modificazioni sociali

- **1347-1351 PESTE** - morte del 30% della popolazione europea. Conseguenza di urbanizzazione, sovrappopolazione, proliferazione della popolazione murina. Importata da navi genovesi a Messina da Caffa (Mar Nero) assediata dai Mongoli. Undici epidemie nei 3 secoli successivi, tra cui quella del 1630-31 (descritta nei *Promessi Sposi*). Istituzione da parte di G. Galeazzo Visconti del “offitium perquirendi et exequendi expedientia circa conservationem sanitatis civitatis nostre Mediolani” (nascita della Sanità Pubblica)
- **1495 SIFILIDE** - importazione dal Nuovo Mondo di ceppi di *Treponema* più virulenti in Spagna, e quindi al Regno di Napoli. Trasmissione a mercenari della Francia + prostitute. Trasformazione della sifilide nel Cinquecento in infezione prevalentemente venerea, favorita dalla libertà dei costumi sessuali

L' emergenza delle malattie infettive può essere considerata come un processo a due stadi

- **introduzione dell' agente in una nuova popolazione ospite**, sia che il patogeno derivi dall' ambiente (altra specie), sia che esso rappresenti una variante di un microrganismo già capace di infettare l' uomo
- **instaurazione ed ulteriore disseminazione nella nuova popolazione ospite**

Fattori fondamentali responsabili dell' emergenza e riemergenza di infezioni

- **Modificazioni ecologiche (Schistosomiasi; S. polmonare da Hantavirus)**
- **Cambi demografici e comportamentali (HIV)**
- **Viaggi e commerci internazionali (Airport malaria; Colera O139)**
- **Tecnologia e industria (BSE; S. uremico-emolitica da E. coli)**
- **Adattamento e modificazioni dei microrganismi (Flu; Antibioticoresistenza)**
- **Fallimento/riduzione delle misure di Sanità Pubblica (TBC; Difterite)**

Modificazione degli equilibri naturali

Le malattie sono probabilmente uno degli specchi più fedeli e più difficilmente eliminabili del modo con cui l'uomo entra in rapporto con la natura attraverso il lavoro, la tecnica e la cultura“ (G. Berlinguer, 1973)

L'uomo è in grado di modificare in senso positivo o negativo l'equilibrio ospite-parassita attraverso le proprie attività e l'applicazione di innovazioni tecnologiche

Uno dei più importanti strumenti frutto del tentativo di allargare la propria 'nicchia ecologica' è rappresentato dallo sviluppo di vaccini

Effetti della pressione selettiva indotta dalla vaccinazione sulla ecologia dei microorganismi

Vantaggio per i genotipi / sierotipi non inclusi tra quelli contenuti nel vaccino.

Il caso della difterite: effetto inatteso della vaccinazione (diretta solo contro i danni provocati dalla tossina) sulla ecologia dei *C. diphtheriae*.

Nei paesi con alta copertura vaccinale i *C. diphtheriae* tossinogenici sono stati soppiantati da ceppi non tossinogenici.

Influenza delle malattie infettive sulla demografia umana

- **Gli elevati tassi di mortalità nei PVS sono legati non tanto a malattie 'esotiche', quanto piuttosto (specie nell'infanzia) a malattie comuni come diarree e morbillo associate a denutrizione**
- **Le curve di sopravvivenza in alcuni PVS sono ancora più vicine a quelle delle comunità umane primitive che a quelle dei paesi sviluppati**
- **L'incremento nella aspettativa di vita nel mondo progredito negli scorsi due secoli, e nei PVS dopo la Seconda Guerra Mondiale, è dovuta quasi totalmente alla riduzione della mortalità da malattie infettive (migliore nutrizione, migliore igiene, vaccinazioni)**

Obiettivi e strategie delle vaccinazioni

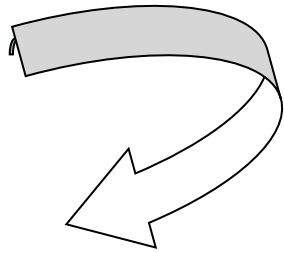
I Vaccini:

- **strumento di prevenzione ad elevata potenzialità**
- **garanzia di risultati di grande rilievo nei confronti delle malattie infettive**

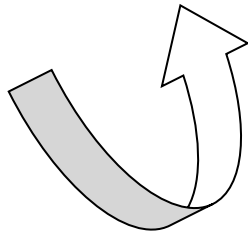
Programma vaccinale

- **Definizione obiettivo**
- **Scelta della strategia**
- **Sistema di sorveglianza**

Dimensione del problema



Programma di vaccinazione



Disponibilità di un vaccino efficace



Lo sviluppo di un vaccino sicuro, efficace ed a basso costo è solo il primo passo verso il controllo di una malattia infettiva in seno alla collettività.

Successivamente occorre porsi degli obiettivi e pianificare una strategia di intervento tale da raggiungere una copertura vaccinale appropriata agli obiettivi stessi.

Questi ultimi possono essere:

◆ contenimento

◆ eliminazione

◆ eradicazione

CONTENIMENTO

Condizione in cui la malattia non costituisce più un pericolo di Sanità Pubblica

ELIMINAZIONE

Condizione di scomparsa della malattia a seguito della rilevante riduzione della circolazione dell'agente causale.

ERADICAZIONE

Situazione in cui la malattia ed il suo agente causale sono stati completamente e definitivamente eliminati

Gerarchia alternativa (Dowdle, 1998)

- **Estinzione**
 - L' agente non esiste più né in natura né in laboratorio
- **Eradicazione**
 - Scomparsa di un' infezione causata da un agente microbico come risultato di specifica attività; non sono necessarie ulteriori misure
- **Eliminazione infezione**
 - Scomparsa di un' infezione da una definita area geografica come risultato di specifica attività; è necessario mantenere l' intervento per evitare il ristabilirsi
- **Eliminazione malattia**
 - Scomparsa della malattia da una definita area geografica come risultato di specifica attività; è necessario mantenere l' intervento
- **Controllo**
 - La riduzione di morbosità, mortalità ha raggiunto livelli accettabili come risultato di specifica attività. E' necessario mantenere l' intervento per conservare il livello conseguito

OBIETTIVI OMS PER L'EUROPA



2000

interruzione trasmissione polio

2003

certificazione eliminazione polio

2005

eliminazione tetano neonatale

2007

eliminazione morbillo autoctono

2010

certificazione eliminazione morbillo

A light blue map of Europe is centered in the background of the slide. The map shows the outlines of the major European countries and islands.

OBIETTIVI OMS PER L'EUROPA

DIFTERITE

meno di 0,1 casi/100.000

PERTOSSE

meno di 1 caso/100.000

PAROTITE

meno di 1 caso/100.000

Hib

meno di 1 caso/100.000

ROSOLIA CONGENITA

meno di 0,01 casi/1000 nati vivi

HBV

**riduzione dell' 80% di incidenza
di nuovi portatori**

La scelta dell'obiettivo è influenzata da vari fattori:

- presenza o assenza di un ospite non umano**
- facile riconoscimento della malattia**
- assenza di fasi latenti**
- bassa infettività**
- durata dell'immunità acquisita**

Elementi essenziali per stabilire la strategia vaccinale

- **Gravità della malattia**
- **Età tipica d'insorgenza**
- **Possibilità di trattamento**
- **Complicanze**
- **Immunità determinata dal superamento della malattia naturale**
- **Trasmissione e durata dell'immunità passiva**
- **Durata dell'immunità conferita dal vaccino**

- **Variabilità spontanea dell'agente patogeno**
- **Variabilità dell'agente patogeno sotto pressione immunologica**
- **Tipo di vaccino disponibile**
- **Efficacia del vaccino**
- **Effetti collaterali in rapporto anche all'età**

Elementi essenziali per stabilire la strategia vaccinale

- **Epidemiologia**
 - **Clinica**
 - **Immunologia**
- **Efficacia e sicurezza vaccini disponibili**

Possibilità di Eliminazione/Eradicazione

- **Fattibilità scientifica**
 - **Ciclo di trasmissione dell' infezione esclusivamente interumano**
 - **Disponibilità di un vaccino sicuro, efficace, a basso costo, di semplice uso**
 - **Facilità di diagnosi della malattia**
- **Fattibilità operativa**
 - **Livello elevato dei servizi di sanità pubblica**
 - **Risorse economiche sufficienti**
- **Fattori economici**
 - **Analisi costo-efficacia favorevole**

Eradicazione/Eliminazione

- **E' possibile se**
 - L' uomo è l' unico sorgente/serbatoio
 - Esiste un vaccino sicuro
 - La malattia è facilmente diagnosticabile
 - La malattia non ha fasi latenti
 - L' immunità è permanente
- **E' resa fattibile da**
 - Disponibilità di risorse operative
 - Disponibilità di risorse economiche
- **E' resa accettabile da**
 - Percezione di rischio e priorità sanitaria
 - Consenso/compliance
 - Fattibilità dimostrata

Malattie eradicabili

Morbillo

Unico serbatoio l' uomo
Assenza di portatori cronici
Esistenza di un vaccino efficace

Poliomielite

Unico serbatoio l' uomo
Assenza di portatori cronici
Esistenza di un vaccino efficace

Malattie non eradicabili o difficilmente eradicabili

Tetano

X Unico serbatoio l' uomo
Assenza di portatori cronici
Esistenza di un vaccino efficace

Epatite B

Unico serbatoio l' uomo
X Assenza di portatori cronici
Esistenza di un vaccino efficace

Una volta stabilito l'obiettivo si deve elaborare una strategia adeguata per il raggiungimento degli scopi desiderati.

Lo strumento con cui vengono disegnate le strategie per ciascun vaccino è rappresentato dal "calendario delle vaccinazioni" per la cui formulazione occorre tener conto di esigenze di ordine epidemiologico, biologico e pratico.

I fattori di tipo epidemiologico da considerare sono essenzialmente rappresentati dalle dinamiche dell'interazione tra "popolazione ospite" e "popolazione parassita" e dalle modificazioni dell'incidenza dell'infezione dovute all'uso del vaccino.

La strategia vaccinale può essere pianificata empiricamente o mediante modelli matematici. Occorre comunque partire da basi epidemiologiche sufficienti ed in particolare occorre capire:

- la copertura vaccinale necessaria per raggiungere l'eradicazione**
- l'influenza legata ai fattori demografici**
- l'età migliore per l'intervento vaccinale**
- l'impatto di una vaccinazione estensiva sulla distribuzione della quota di soggetti suscettibili, con particolare riferimento alle classi di età in cui è maggiore il rischio di gravi complicanze**
- l'impatto della vaccinazione sulla "herd immunity"**

Dinamiche dell'interazione ospite-parassita

R_0 = tasso di riproduzione di base dell'infezione

R_0 = n° di casi secondari di infezione derivanti da ciascun caso primario in una popolazione completamente suscettibile

Una infezione non può automantenersi nè diffondere se $R_0 < 1$

Generalmente R_0 cresce in modo parallelo alla crescita della popolazione ospite, per cui il concetto di $R_0 > 1$ necessario per la diffusione di una infezione può essere anche tradotto in "valore soglia della densità della popolazione"

Un programma di vaccinazione ha due effetti principali:

- a) **diretto**: una frazione della popolazione ospite viene inserita direttamente nella classe immune (da ciò deriva una riduzione del numero delle infezioni)
- b) **indiretto**: un minor numero dei casi di infezione implica una forza dell'infezione più debole.

Herd immunity

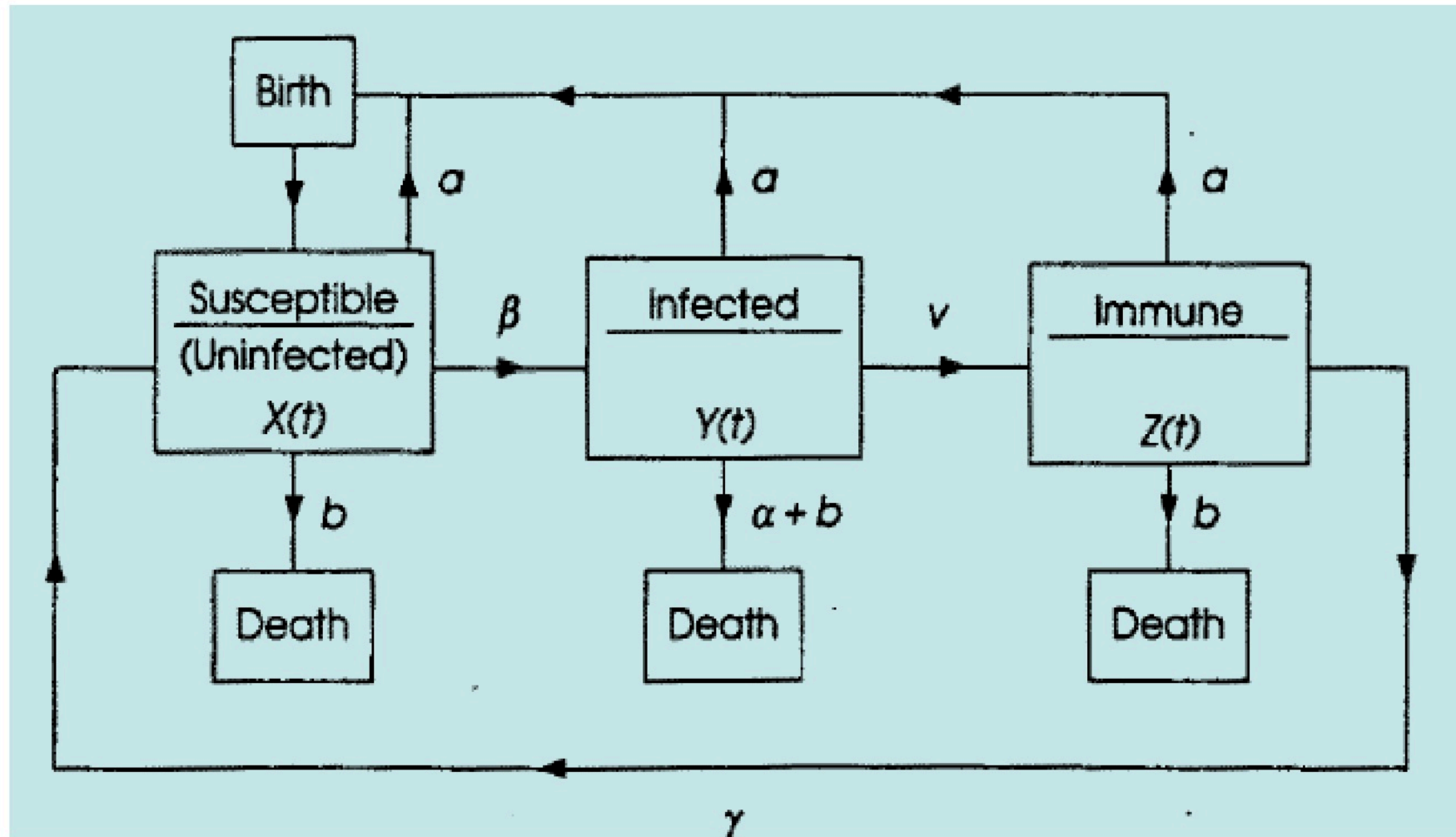
Ruolo della modellizzazione matematica nella comprensione delle dinamiche di trasmissione delle infezioni

- **Un modello matematico di una malattia infettiva deve incorporare le grandezze precedentemente elencate**
- **Lo scopo è quello di spiegare i dati osservati e prevedere gli andamenti futuri**
- **Necessità di progredire da modelli semplici a modelli complessi, che incorporino fattori quali diversa frequenza scolastica nelle varie stagioni, distribuzione della popolazione, comportamenti sociali e sessuali, ecc.**

“I modelli sono caricature astratte della realtà” (R. May)

“I modelli sono sempre sbagliati; qualche volta sono utili” (A. Einstein)

Dinamiche dell'interazione ospite-parassita



Dinamiche dell'interazione ospite-parassita

R_0 è collegato con altri fattori:

- Spettanza di vita media = B = reciproco del tasso di natalità pro-capite
- Età media di acquisizione dell'infezione (in epoca pre-vaccinale) = A
- Durata degli anticorpi materni = D

Il tasso di crescita della sieropositività età-correlata è una misura del tasso o forza dell'infezione età-specifica

Forza dell'infezione = λ = tasso pro-capite con cui il suscettibile acquisisce l'infezione

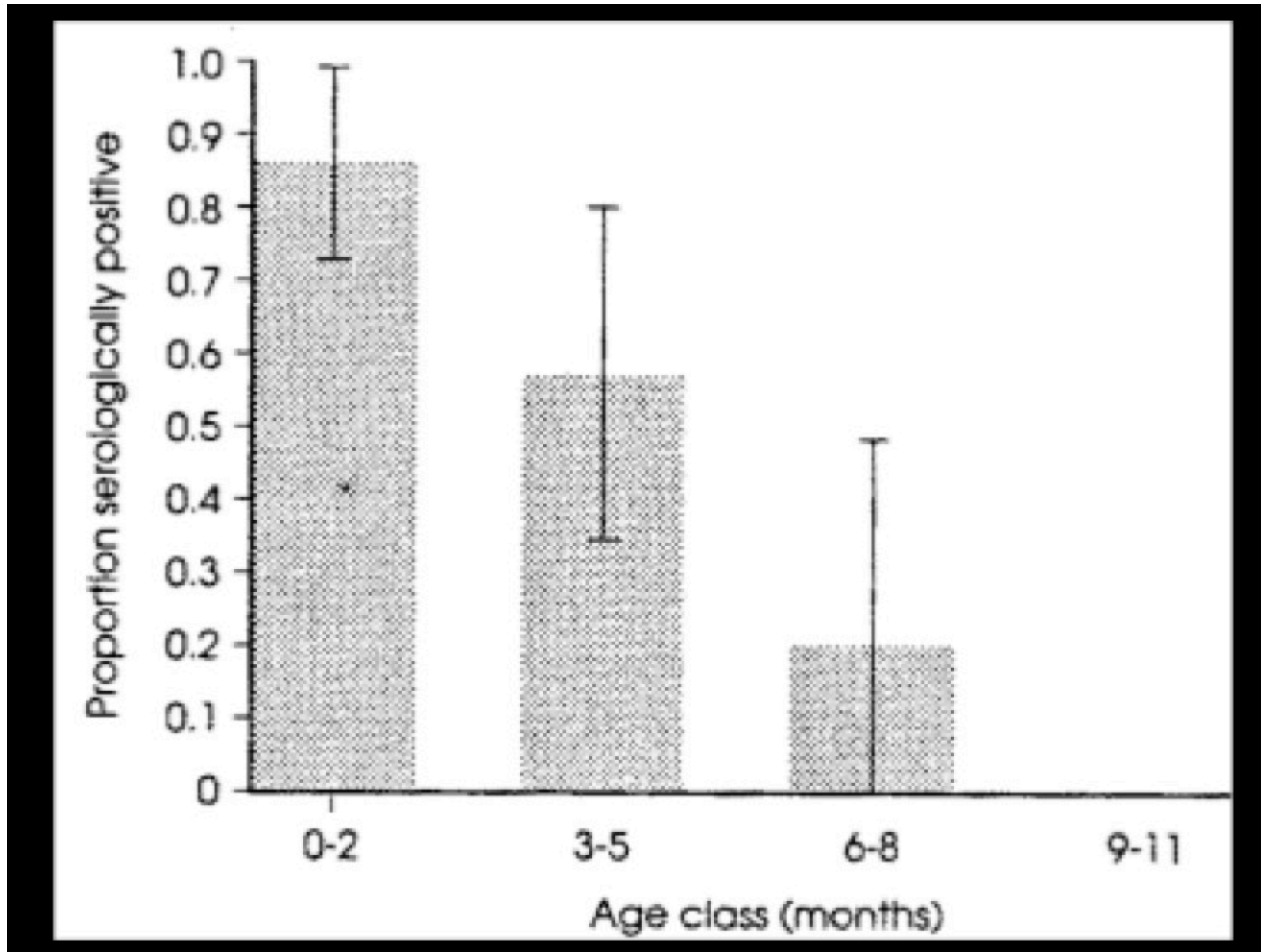
La correlazione tra R_0 e gli altri fattori è espressa con:

$$R_0 = B / A-D$$

Età media di acquisizione di alcune infezioni (Anderson, May 1985)

Infezione	Età media di acquisizione A	Nazione e periodo di osservazione
Morbillo	5-6	USA, 1955-8
	4-5	Inghilterra-Galles, 1948-68
	2-3	Marocco, 1962
	2-3	Ghana, 1960-8
	1-2	Senegal, 1964
	1-2	Tailandia, 1967
Rosolia	9-10	Svezia, 1965
	9-10	USA, 1966-8
	6-7	Polonia, 1970-7
	2-3	Gambia, 1976
Poliovirus	12-17	USA, 1955
Pertosse	4-5	USA, 1920-60
	4-5	Inghilterra-Galles, 1948-68
Parotite	6-7	Inghilterra-Galles, 1975-77
	6-7	Olanda, 1977-9

Durata degli anticorpi materni specifici per la rosolia (Nokes 1986)



Stima di Ro per alcune infezioni

(Anderson 1982, 1988; Anderson, May 1982, 1985, 1988; Nokes 1988)

Infezione	Località	Periodo	Ro
Morbillo	Inghilterra-Galles	1950-68	16-18
	Ontario, Canada	1912-13	11-12
	Ghana	1960-8	14-15
	Nigeria	1960-8	16-17
Pertosse	Inghilterra-Galles	1944-78	16-18
	Ontario, Canada	1912-13	10-11
Difterite	New York, USA	1918-19	4-5
	Maryland, USA	1908-17	4-5
Parotite	Baltimora, USA	1943	7-8
	Inghilterra-Galles	1960-80	11-14
	Olanda	1960-80	11-14
Rosolia	Inghilterra-Galles	1960-70	6-7
	Cecoslovacchia	1970-7	8-9
	Gambia	1976	15-16
Poliomielite	USA	1955	5-6
	Olanda	1960	6-7

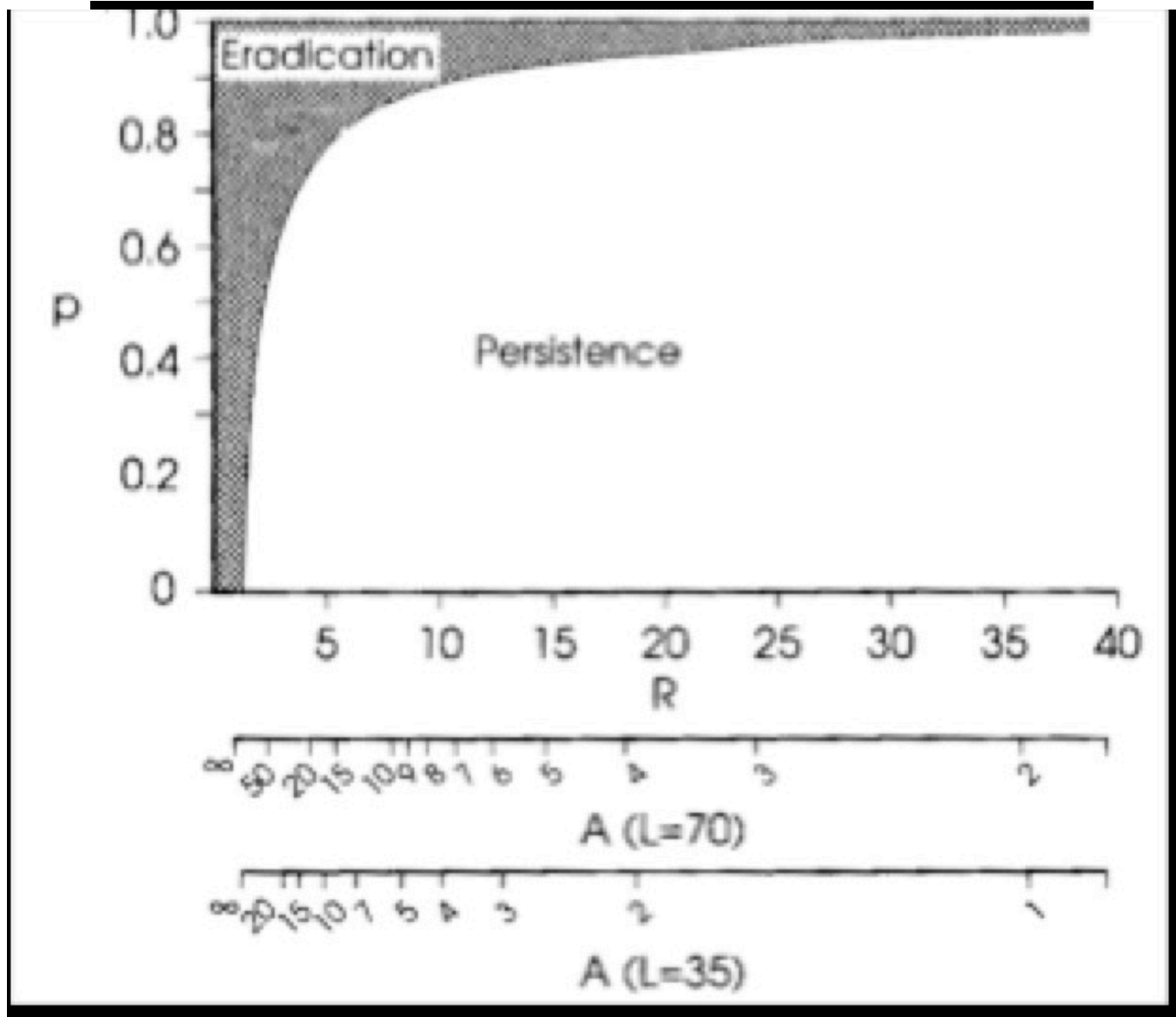
Correlazione tra R_0 ed A per alcune infezioni (Anderson, May 1990)

Infezione	A (in epoca prevaccinale)	R_0
Morbillo	4-5	15-17
Pertosse	4-5	15-17
Parotite	6-7	10-12
Rosolia	9-10	7-8
Difterite	11-14	5-6
Poliomielite	12-15	5-6

Correlazione tra R_0 , A e tasso di copertura vaccinale richiesto per ottenere l'eradicazione (Anderson, May 1990)

Infezione copertura	A (in epoca prevaccinale)	Periodo inter-epidemico	R_0	Tasso di per l'eradicazione
Morbillo	4-5	2	15-17	92-95
Pertosse	4-5	3-4	15-17	92-95
Parotite	6-7	3	10-12	90-92
Rosolia	9-10	3-5	7-8	85-87
Difterite	11-14	4-6	5-6	80-85
Poliomielite	12-15	3-5	5-6	80-85

Dipendenza del livello critico di vaccinazione necessario per l'eradicazione da R_0 e/o A (Anderson, May 1991)

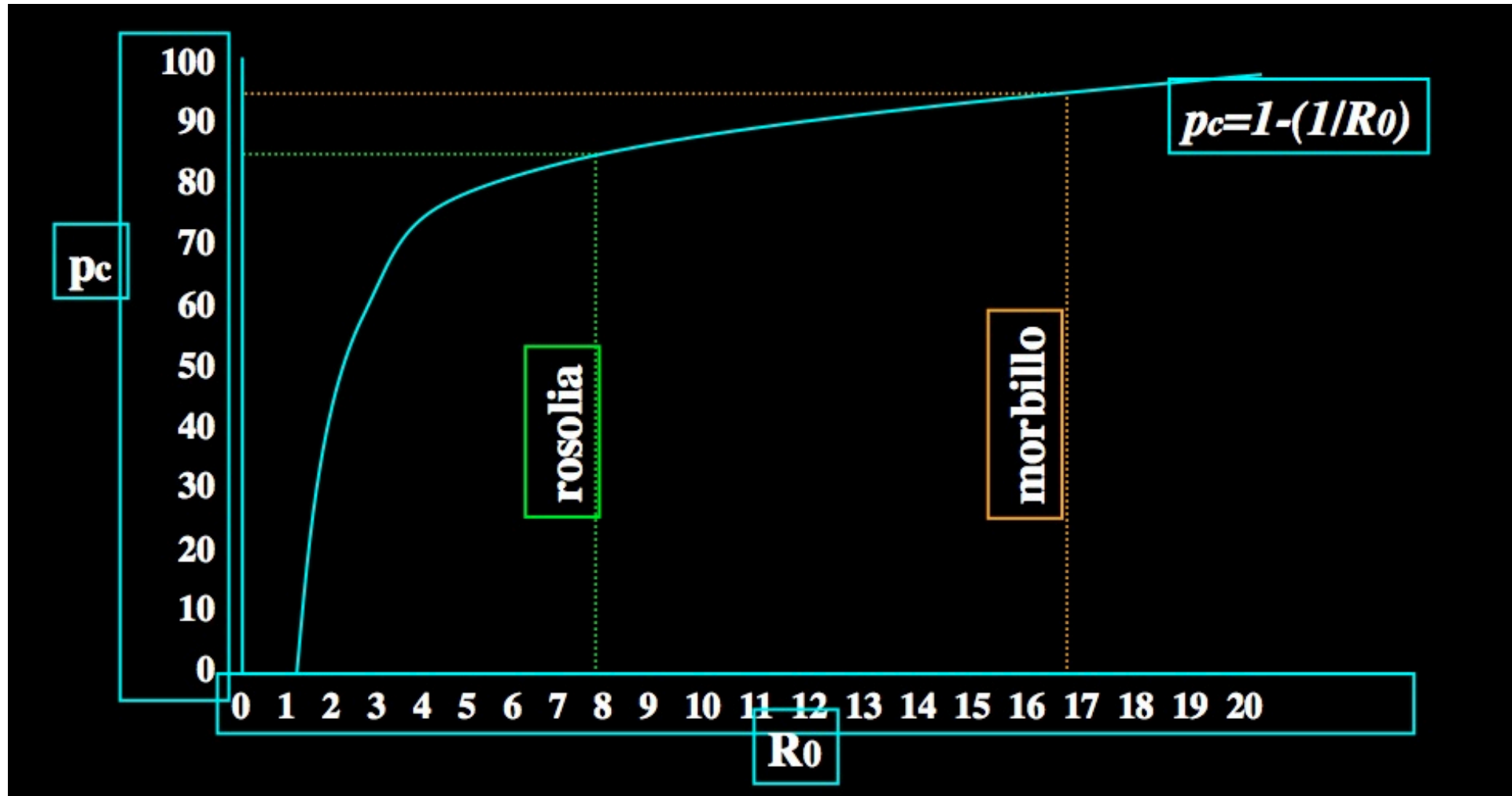


Tasso critico di copertura vaccinale della popolazione

(Anderson RM e May RM, 1990, modificata)

Malattia	R₀	CV
Morbillo	20	≥95%
Pertosse	15-17	92-95%
Varicella	12-13	90-92%
Parotite	10-12	90-92%
Rosolia	7-8	85-87%
Difterite	5-6	80-85%
Poliomielite	5-6	80-85%
Hib	1,1	80%

Proporzione critica di immuni in rapporto ad R_0



da DJ Nokes and RM Anderson, modificata

L'eradicazione è ottenibile con una copertura vaccinale $< 100\%$.

Questo perchè la vaccinazione ha due effetti:

- **diretto (riduzione della popolazione ospite suscettibile)**
- **indiretto (herd immunity)**

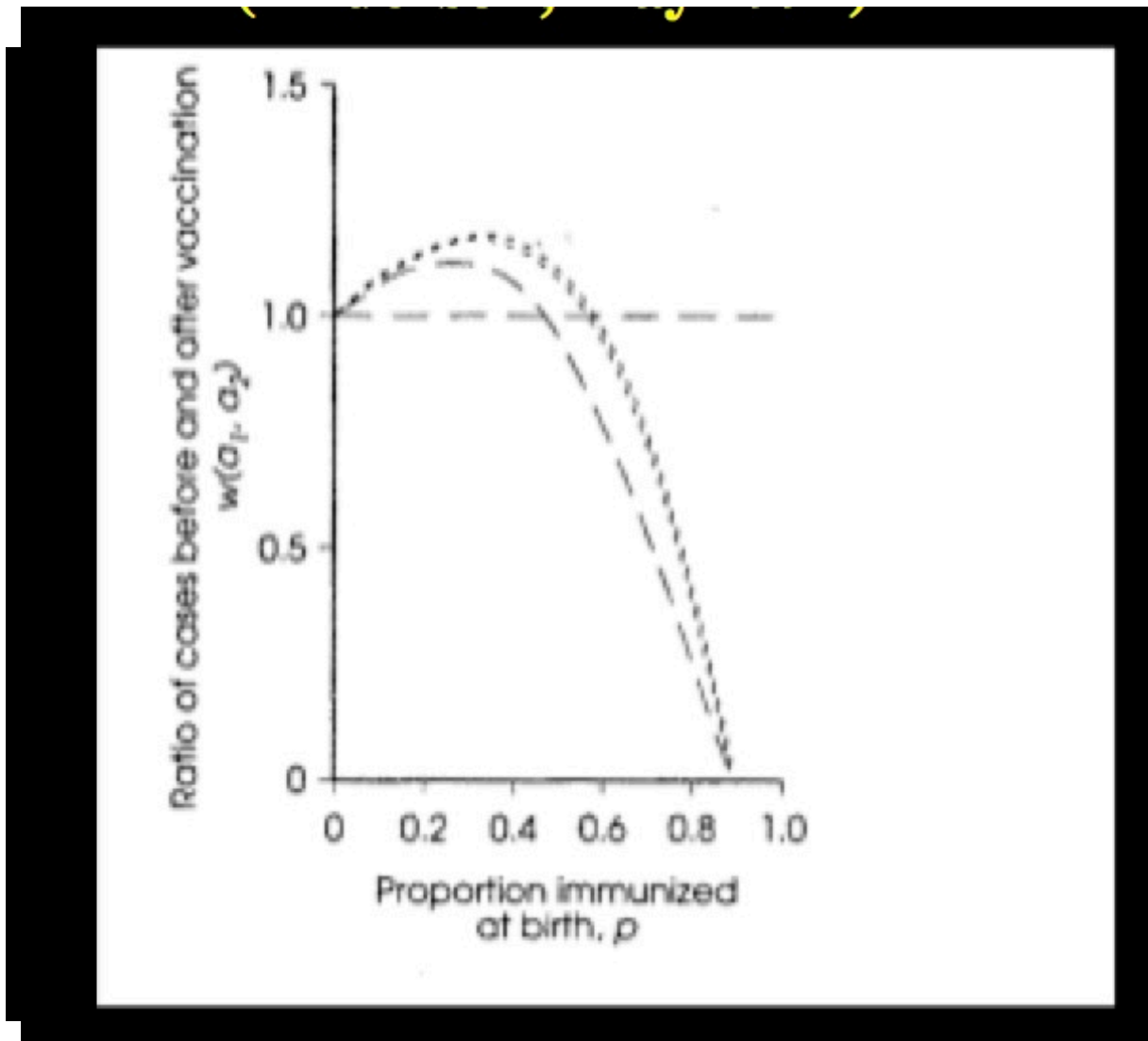
Se il programma vaccinale non raggiunge il livello critico per l'eradicazione, il numero totale dei casi cala ma si ha solo un piccolo impatto sul numero dei suscettibili.

I pochi soggetti che si infettano, acquisiscono l'infezione in età più avanzata.

Perciò, se il rischio associato all'infezione cresce con l'età, vaccinare con bassi livelli di copertura può avere un "effetto perverso".

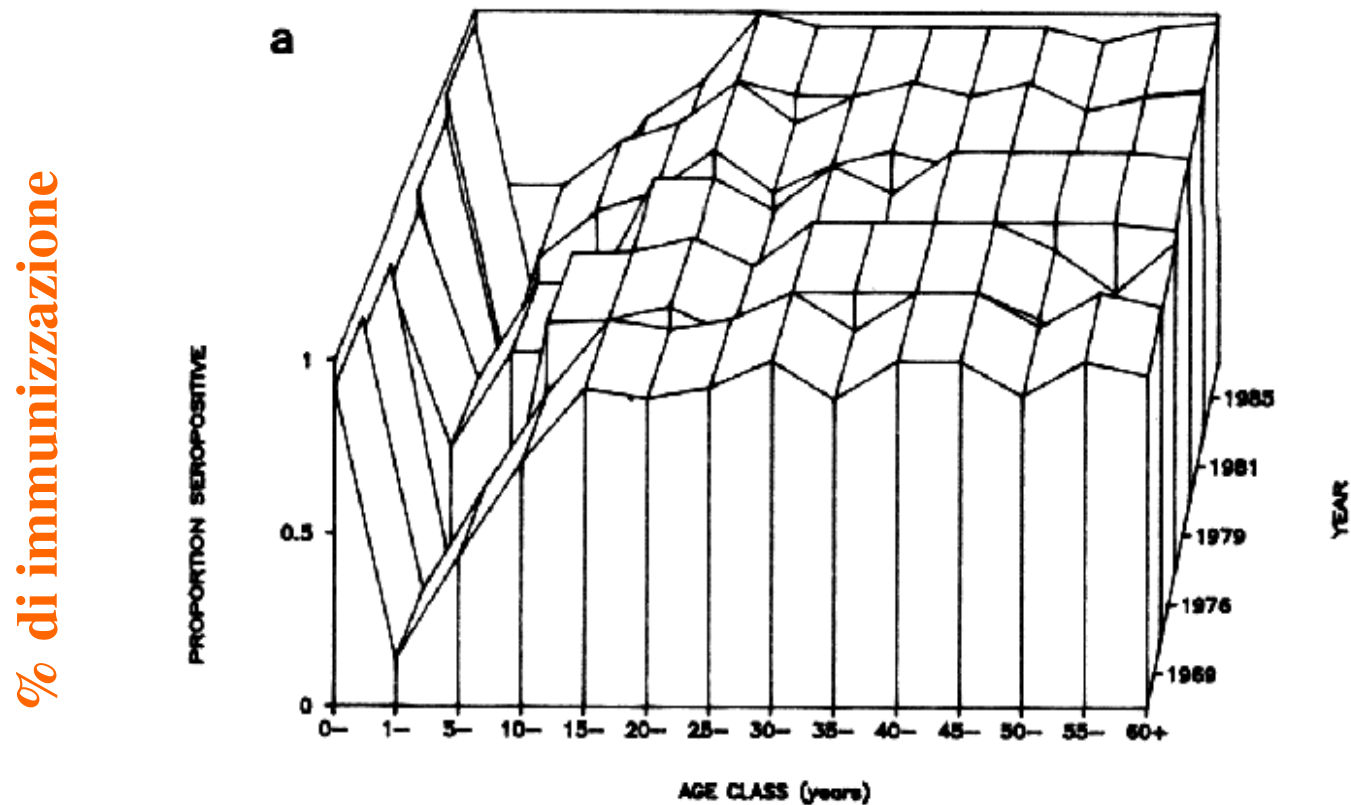
Rosolia: rapporto tra i casi di infezione nella classe di età 16-40 aa. prima e dopo la vaccinazione dei bambini di 2 aa.

(Anderson, May 1991)



Impatto previsto dell'immunizzazione di massa contro una tipica infezione virale pediatrica (1)

Prima dell'immunizzazione



Età



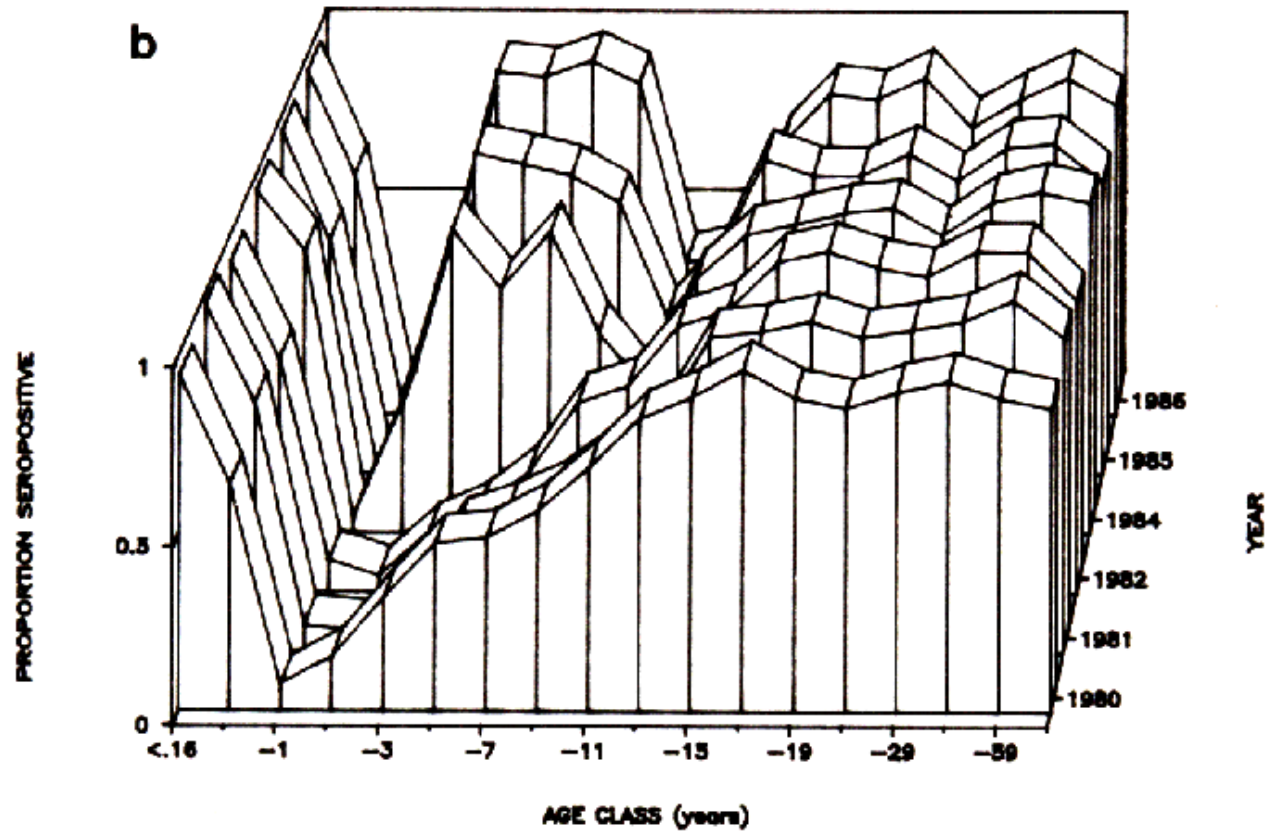
Adulti

Impatto previsto dell'immunizzazione di massa contro una tipica infezione virale pediatrica (2)

Vaccinazione

Dopo Immunizzazione

% di immunizzazione



Età

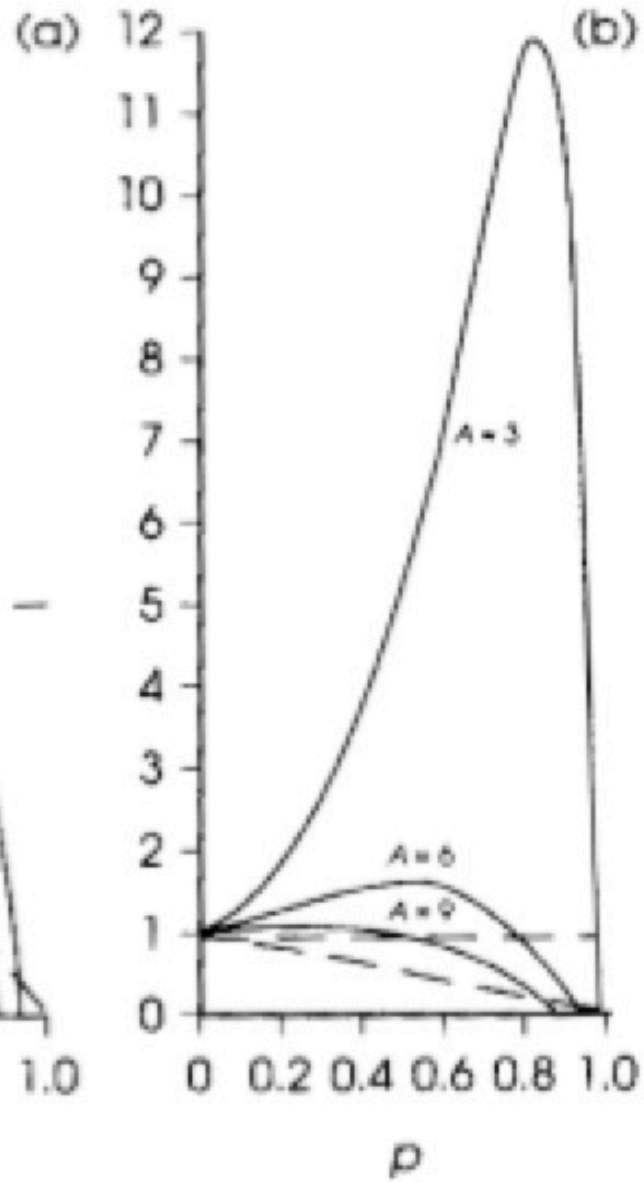
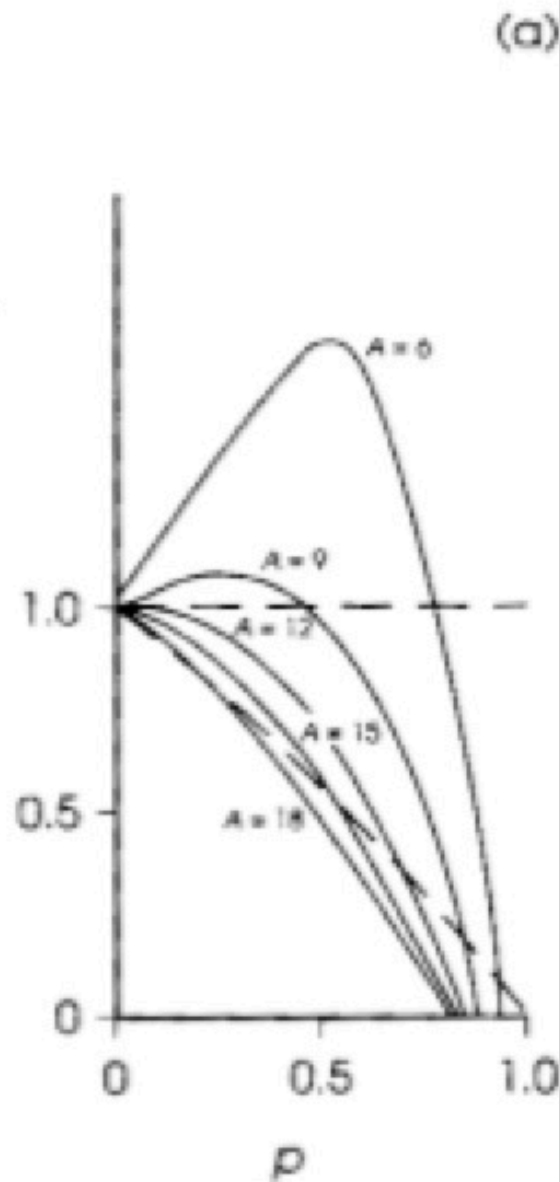


Adulti

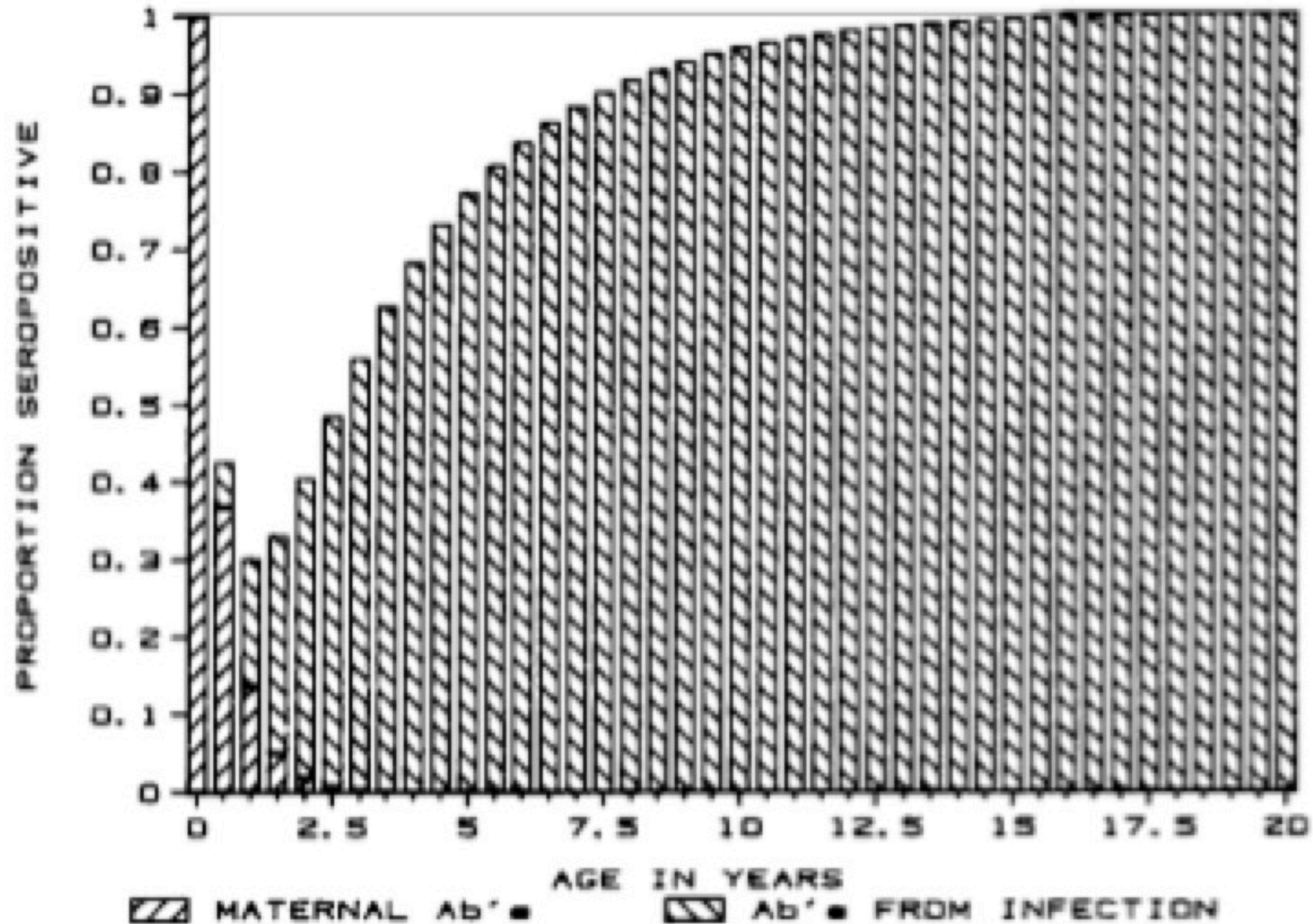
Rosolia: "effetto perverso" della vaccinazione

(Anderson, May 1991)

$\hat{p}(a_1, a_2)$, ratio of cases of C.R.S. after/before vaccination of proportion p of Q at age b



Morbillo: sieroepidemiologia in un Paese in via di sviluppo. (Anderson, May 1991)



Eradicazione/Eliminazione

Definizione della strategia

- 1. Popolazione da immunizzare**
- 2. Tasso di CV da raggiungere**

Occorre acquisire una base conoscitiva della
Epidemiologia naturale dell'infezione:

- Età media di acquisizione dell'infezione**
- Durata dell'intervallo inter-epidemico**
- Prevalenza per età dei portatori del microrganismo**
- Tasso di natalità**
- Sieroepidemiologia**

EPIDEMIOLOGIA NATURALE



Modelli matematici

IMPATTO STRATEGIE



ANDAMENTO EPIDEMIOLOGICO



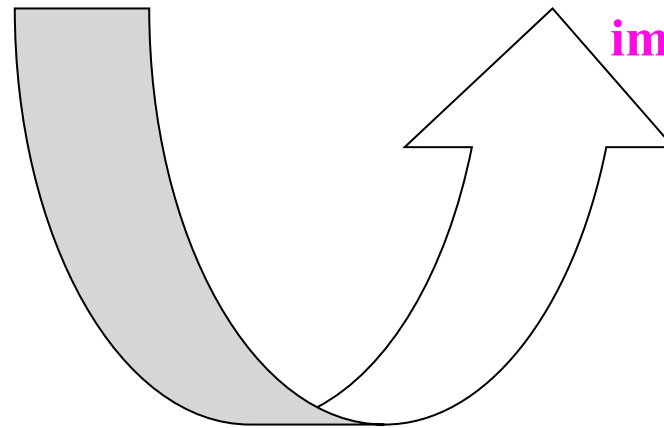
TASSO CRITICO DI COPERTURA

Effetto protettivo indiretto

Meccanismi

In una popolazione ampiamente vaccinata si riduce il numero di **ammalati** e **portatori**

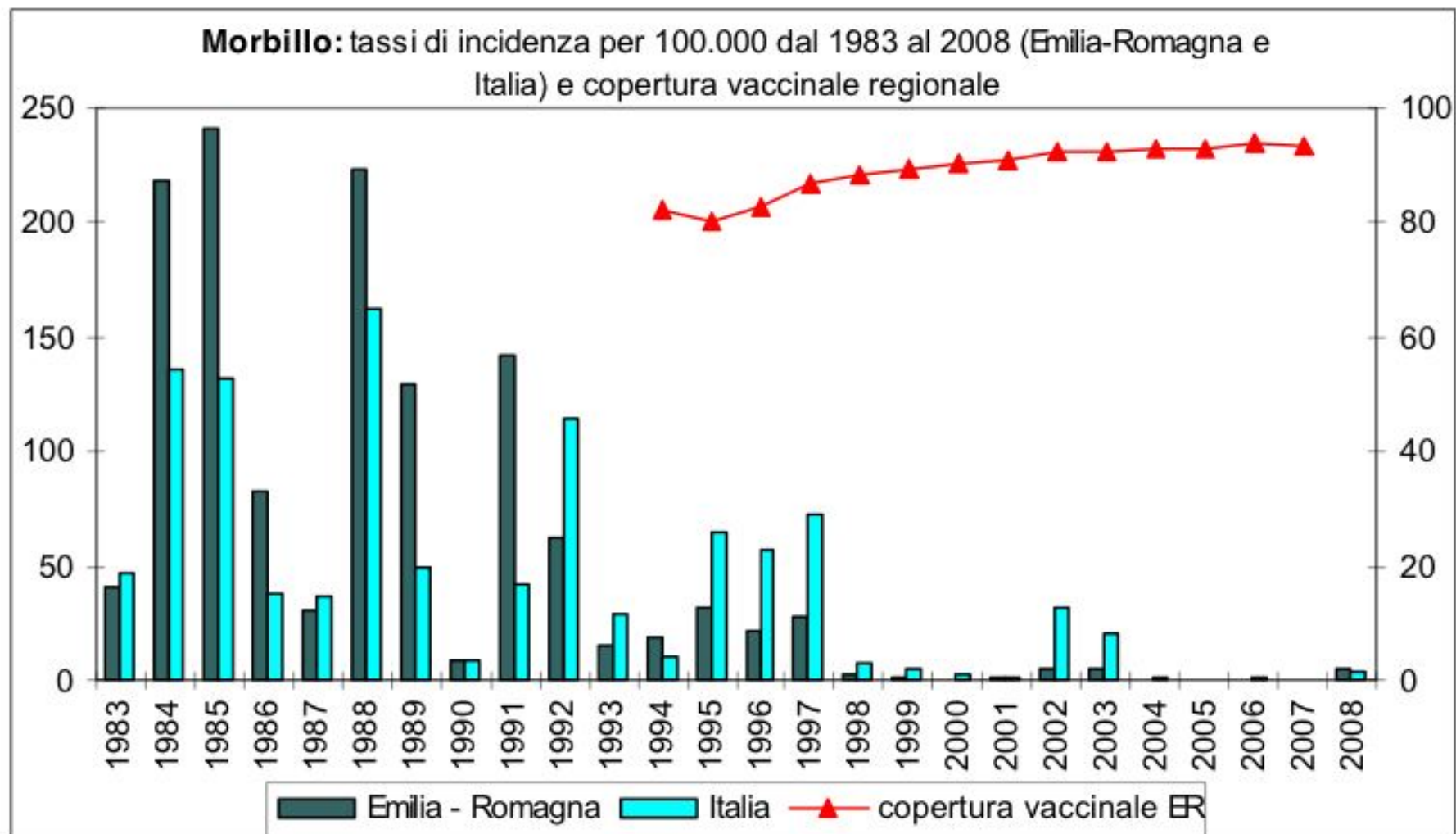
La riduzione della frequenza delle infezioni naturali determina una diminuzione dell'immunizzazione naturale con abbassamento della **herd immunity**



I soggetti non vaccinati risultano **indirettamente** protetti dalla malattia

AGGIORNAMENTO SULL'EPIDEMIA DI MORBILLO IN EMILIA-ROMAGNA

PERIODO GENNAIO – NOVEMBRE 2008



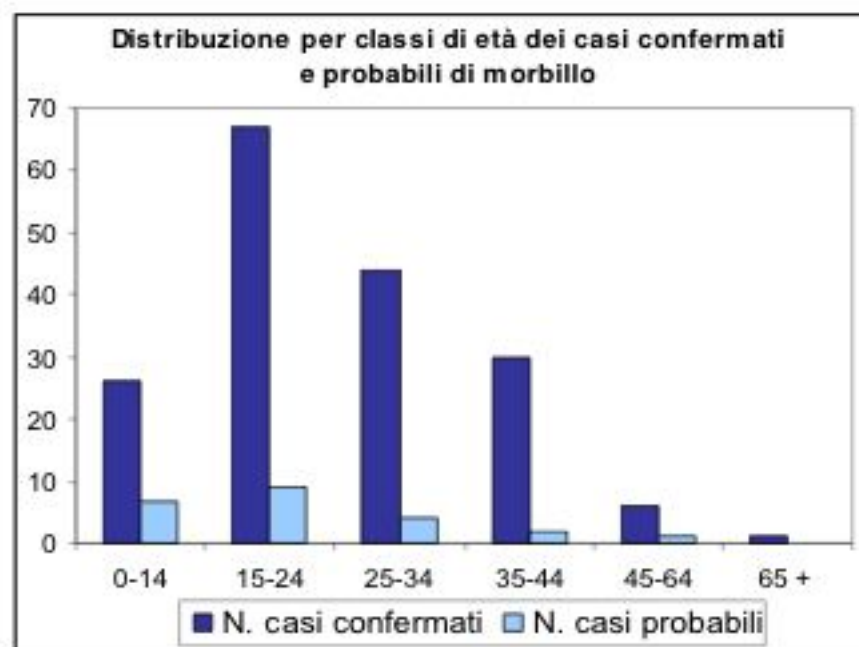
I dati dell'Italia per il 2008 sono relativi a 15 Regioni e al periodo gennaio-maggio.

La distribuzione per età dei casi confermati e probabili registrati nel 2008 mostra una concentrazione tra gli adolescenti e tra i giovani adulti; pochi i casi tra i bambini e tra gli adulti sopra i 45 anni. L'età mediana è di 26 anni per i casi confermati e di 25 per i casi probabili.

Tab. 2. Distribuzione per classi di età dei casi di morbillo confermati e probabili

	n° casi confermati	%	n° casi probabili	%
0-14	26*	14,9	7	30,4
15-24	67	38,5	9	39,1
25-34	44	25,3	4	17,4
35-44	30	17,2	2	8,7
45-64	6	3,4	1	4,3
65 +	1	0,6		
TOTALE	174	100,0	23	100,0

*1 solo caso sotto l'anno di vita in un bimbo di 4 mesi contagiato dalla madre





Panel 1: Reported incidence of indigenous measles per 100,000 inhabitants by country, 2008

High incidence (>1) Switzerland (27.2), Italy (2.7), United Kingdom (2.3), Germany (1.0), Austria (4.9), Ireland (1.2) and Croatia (1.1).

Moderate incidence (0.1-1) France (0.9), Belgium (0.9), The Netherlands (0.6), Spain (0.6), Denmark (0.1), Sweden (0.2), Poland (0.2) and Malta (0.2)

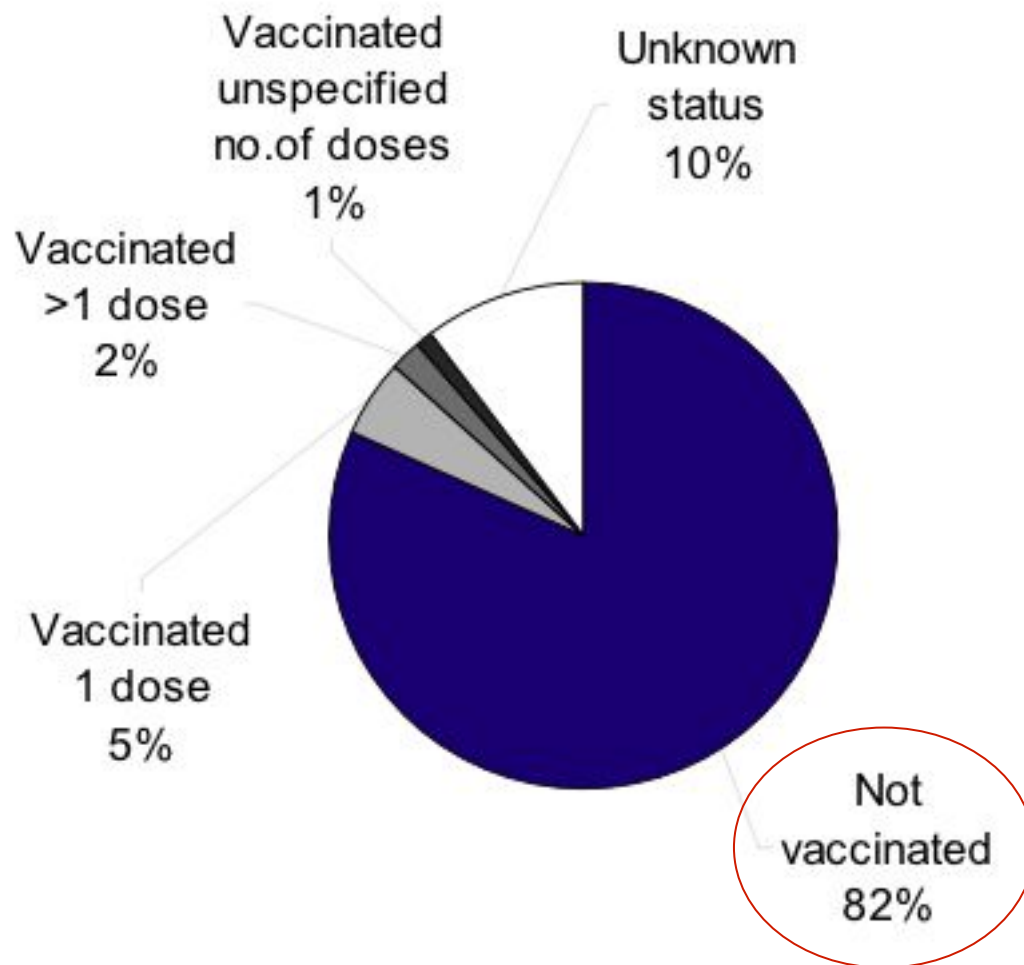
Low incidence (<0.1) Romania (0.05), Latvia (0.09), Norway (0.04), Lithuania (0.03), Czech Republic (0.01), Greece (0.01) and Turkey (0.004).

Panel 2: Top 10 countries identified as sources of importation, 2008

Switzerland (68), United Kingdom (30), Italy (15), India (12), Thailand (12), Germany (11), Austria (10), France (6), Spain (6), Egypt (4)

This panel needs to be interpreted with caution as the definition of an imported case may differ from country to country.

Figure 4. Vaccination status of measles cases, 2008
(n=7,817)



OBIETTIVO ELIMINAZIONE DELLA MALATTIA



**STRATEGIA DI
ELIMINAZIONE**

**VACCINARE I
SUSCETTIBILI**

NUOVI NATI



Definizione della strategia di eliminazione

**La vaccinazione dei nuovi nati è il punto
di partenza per l'eliminazione delle
malattie infantili**



Vaccinazione universale dei nuovi nati



Schedule o calendari vaccinali

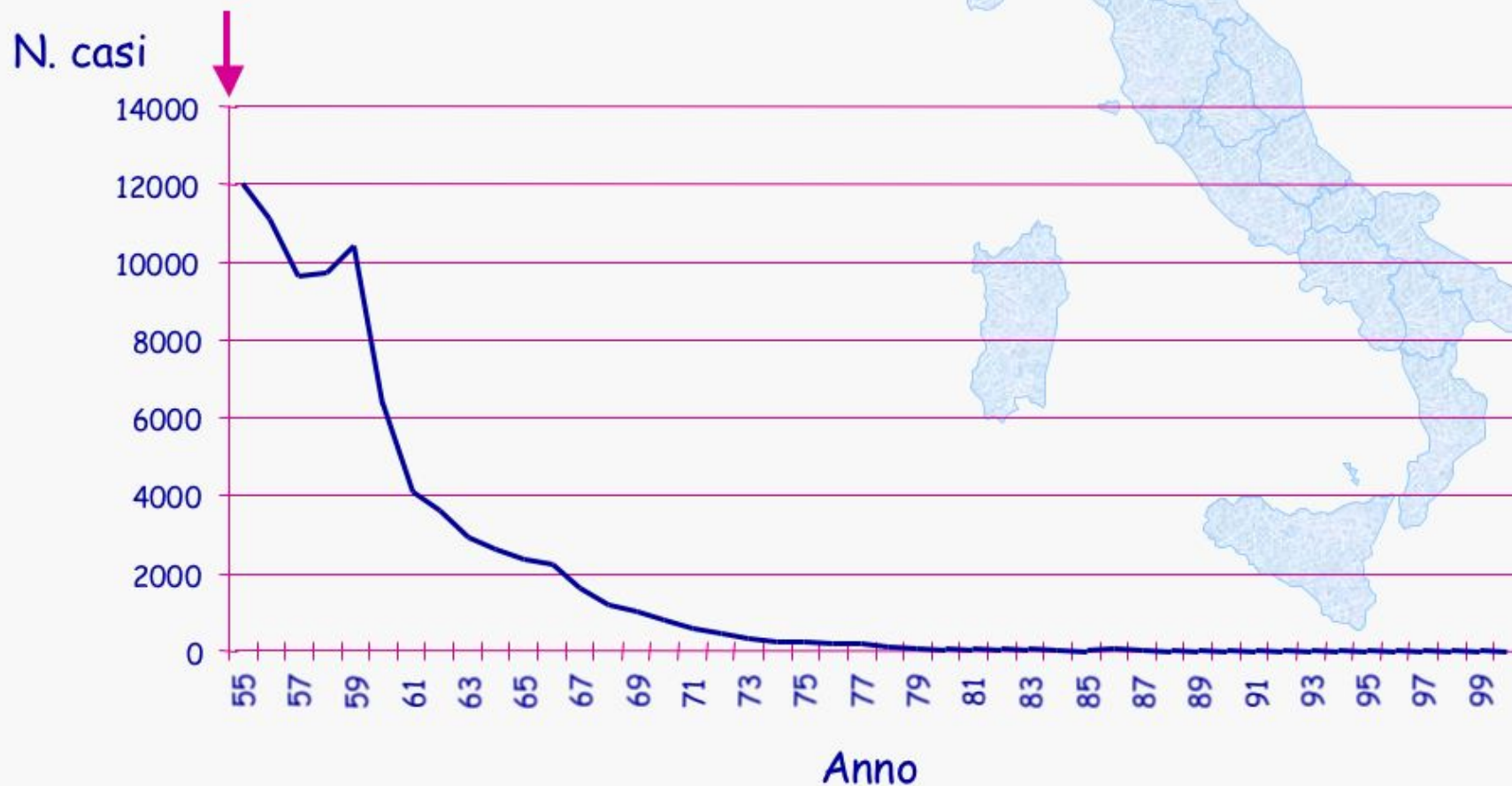
Definizione della strategia di eliminazione

Vaccinazione universale dei nuovi nati

- **Tempi lunghi**
- **Coorti di suscettibili nelle maggiori età**

Difterite in Italia: 1955-2000

Inizio della vaccinazione



Strategia di eliminazione

Immunizzazione universale dei nuovi nati



Rarefazione delle infezioni naturali

- 1. Vaccinazione di massa**
- 2. Vaccinazione di 2 coorti**
- 3. Giornate nazionali di vaccinazione (NID)**

Definizione della strategia di eliminazione

Vaccinazione di massa

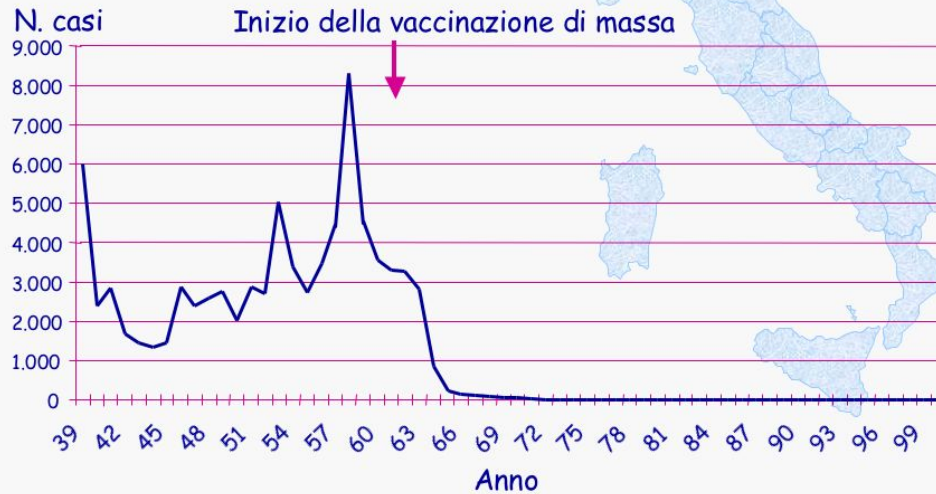
Immunizzazione in tempi brevi di tutte le coorti d'età di soggetti non immuni a partire dai nuovi nati

Età limite



Profilo sieroepidemiologico della popolazione prima dell'inizio del programma vaccinale

Poliomielite in Italia: 1939-2000



Poliomielite in Italia

1964: Vaccinazione di massa

Bambini 6 ms - 14 anni

3 dosi (OPV)

monovalente 1-3-2 + 1

dose trivalente a 5 mesi

COPERTURE

> 90% Nord - Centro

< 90% Sud

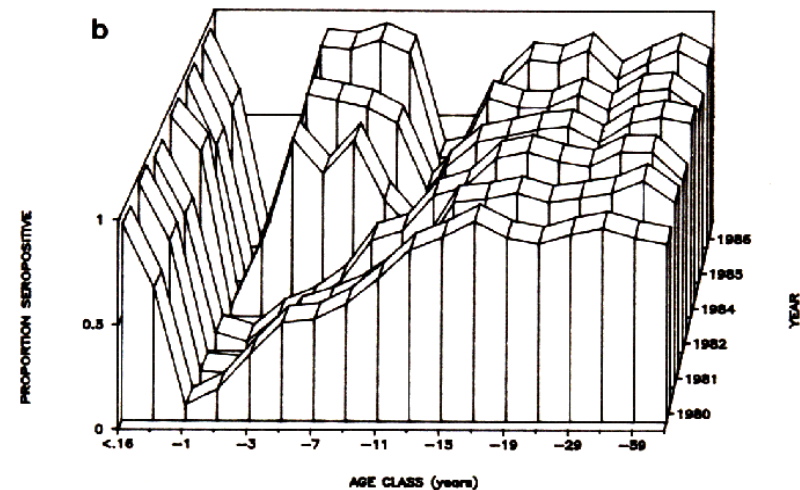
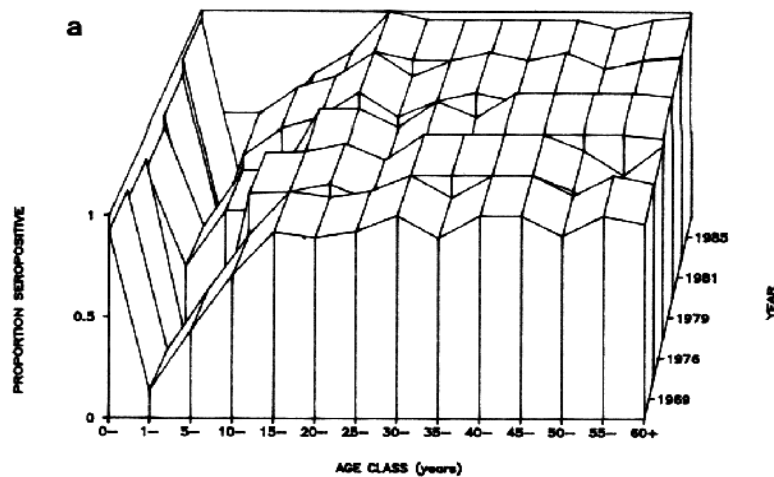
Catch Up

Keep up (1966)

Definizione della strategia di eliminazione

Vaccinazione di due singole coorti

- Adottata dai Paesi scandinavi per l'eliminazione di morbillo, rosolia e parotite con vaccino MPR.
- Si evita lo sdoppiamento della fossa di suscettibilità indicato come causa dell'innalzamento dell'età di acquisizione dell'infezione



Definizione della strategia di eliminazione

NID

- **Cuba e Sud America: Polio**

- Due volte l'anno (1-3gg)
- Target 0-5 aa
- 2 dosi OPV (la 2^a dopo 4-6 settimane), indipendentemente dalla storia vaccinale

- **Sud America: Morbillo**

- La PAHO raccomanda una dose a bambini del gruppo target 9m-14aa
- Ripetere ogni 4 aa: target 1-4 aa indipendentemente dalla storia vaccinale

La vaccinazione, per la forte componente sociale, per essere efficace, deve essere il più possibile totalitaria nella popolazione, per cui le NID devono assumere un **carattere etico e politico fondamentale**

INOLTRE: ATTIVITA' DI...



✚ CORREZIONE

✚ MIGLIORAMENTO

✚ COMPLETAMENTO

CATCH UP

KEEP UP

MOP UP

FOLLOW UP

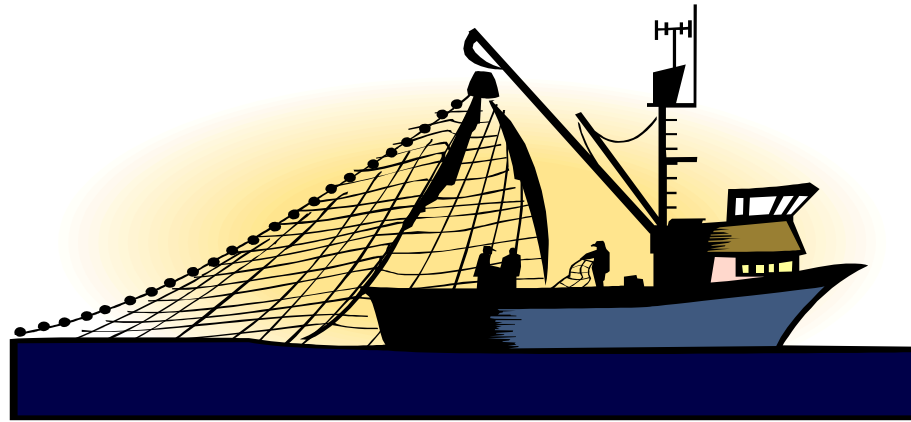
Keep up = Offerta ai nuovi nati



Mantenimento della copertura vaccinale

Esempi: Morbillo, Rosolia, Parotite

Catch up = Recupero dei non vaccinati



catch-up

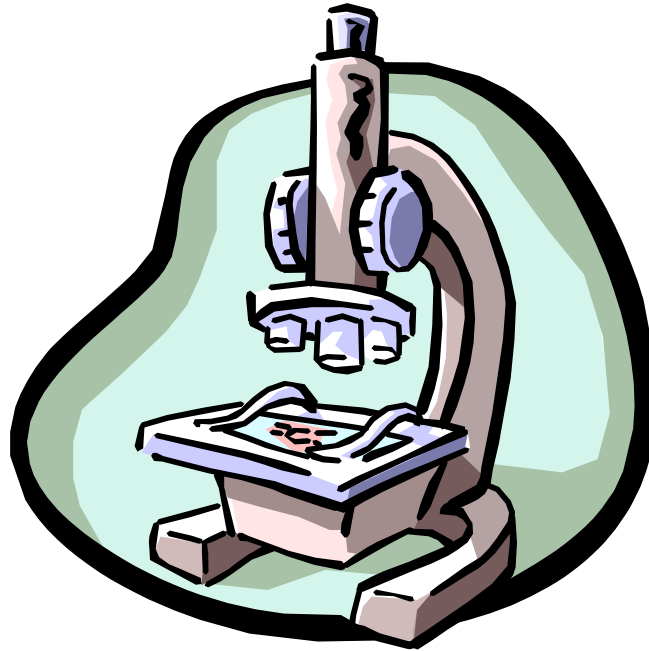
- **NID per Poliomielite**
- **Convocazione di non vaccinati (occasioni opportune e convocazione attiva per Morbillo)**

Mop up = Ricerca dei casi e vaccinazione di tutti i contatti



- **Identificazione degli ultimi focolai di Vaiolo**
- **Morbillo: vaccinazione di contatti familiari e scolastici**

Follow up



- **Migliorare sensibilità notifica**
 - **Sorveglianza delle attività**
- **Valutazione di laboratorio dei casi**

Contenimento della malattia

Contenimento/Controllo

E' da scegliere se:

- **il serbatoio non è solo umano**
- **la malattia prevede lo stato di portatore cronico**
- **l' agente etiologico è soggetto a variabilità antigenica**
- **l' efficacia della vaccinazione non è abbastanza elevata**

Contenimento/Controllo

Obiettivi

Obiettivo primario

Riduzione del numero dei casi di malattia

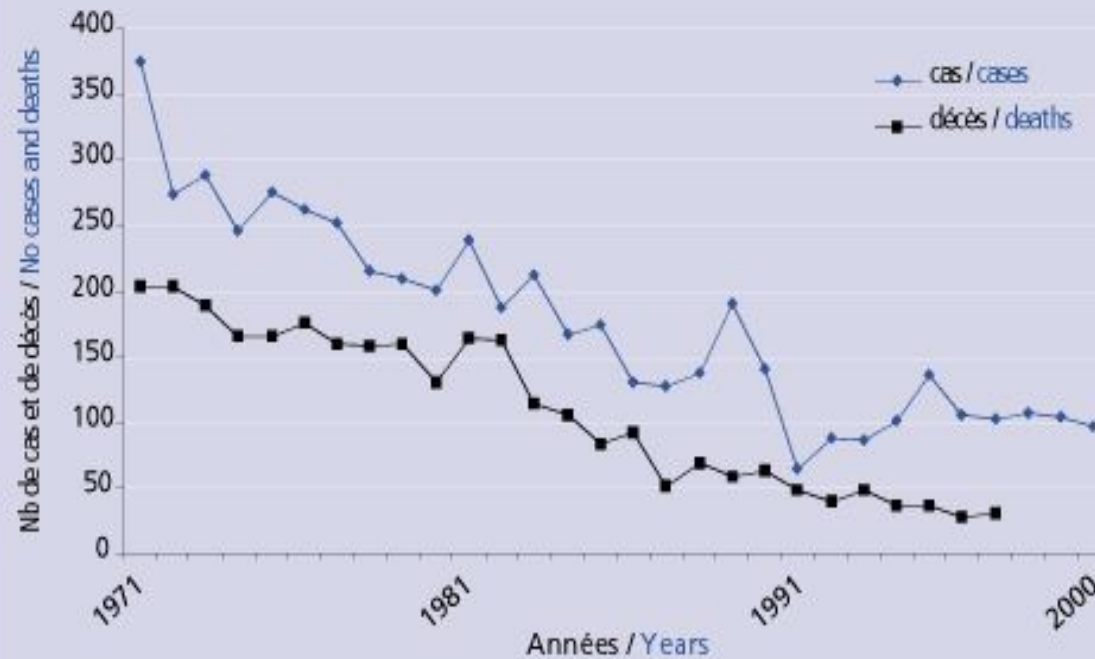
Obiettivo secondario

**Riduzione della trasmissione dell' agente causale
(non sempre perseguibile)**

B. Pedalino^{1,2}, B. Cotter^{1,3}, M. Ciofi degli Atti¹, D. Mandolini¹, S. Parroccini¹, S. Salmaso¹

Figure 1

Nombre de cas de tétanos et de décès par tétanos par an, Italie 1971-2000
Number of tetanus cases and deaths by year, Italy 1971-2000



Les données sur les décès sont disponibles jusqu'en 1997
Data on deaths are available until 1997

Scelta dei gruppi/soggetti a rischio

- **Per maggiore rischio di malattia**
- **Per maggiore rischio di complicanze**
- **Per motivazioni socio-economiche**
- **Per esigenze di tipo socio-sanitario**



Contenimento/Controllo

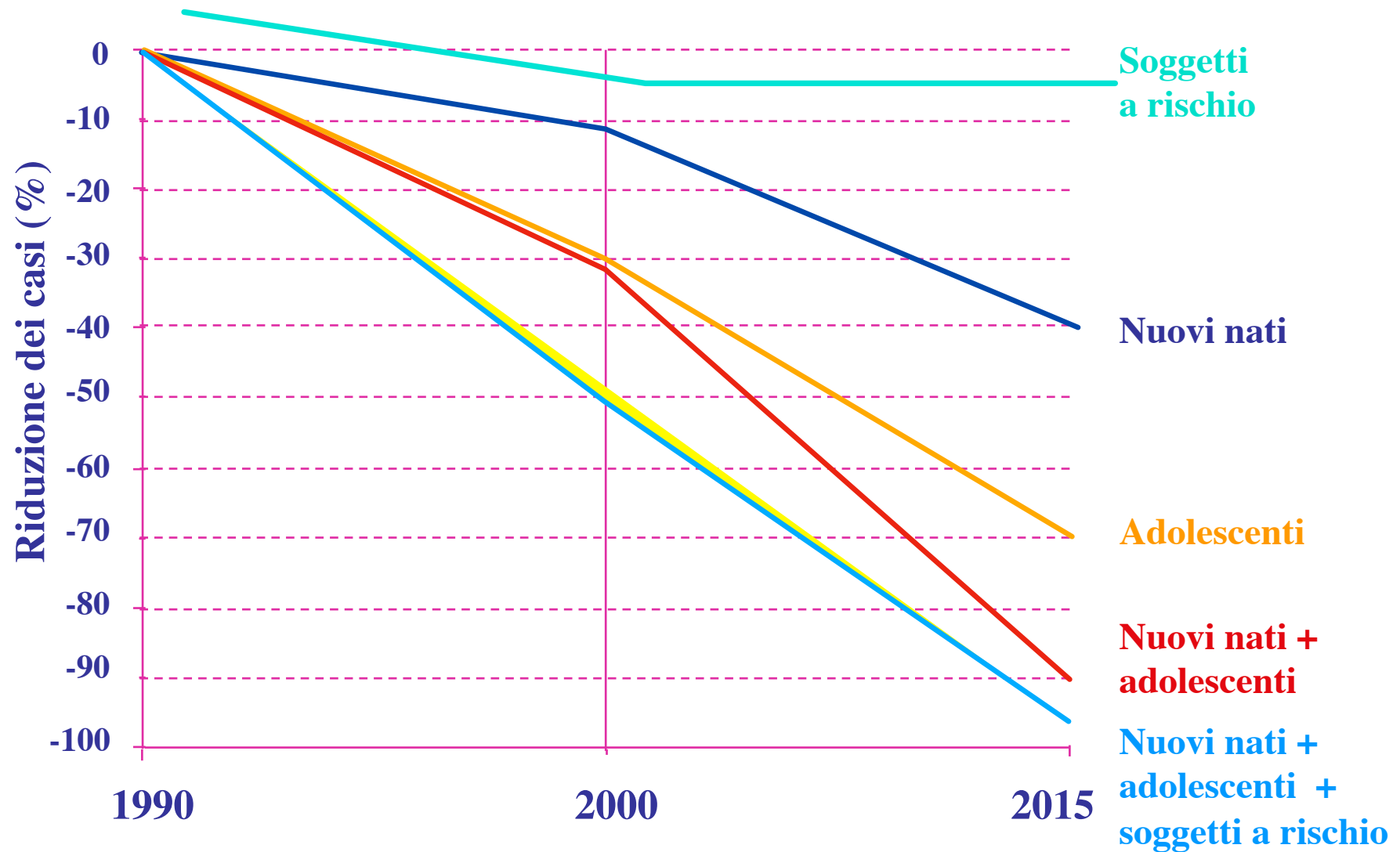
Principali ostacoli

- **Numero di soggetti non vaccinati**
- **Numero di fallimenti vaccinali**
- **Importazione di nuovi casi**



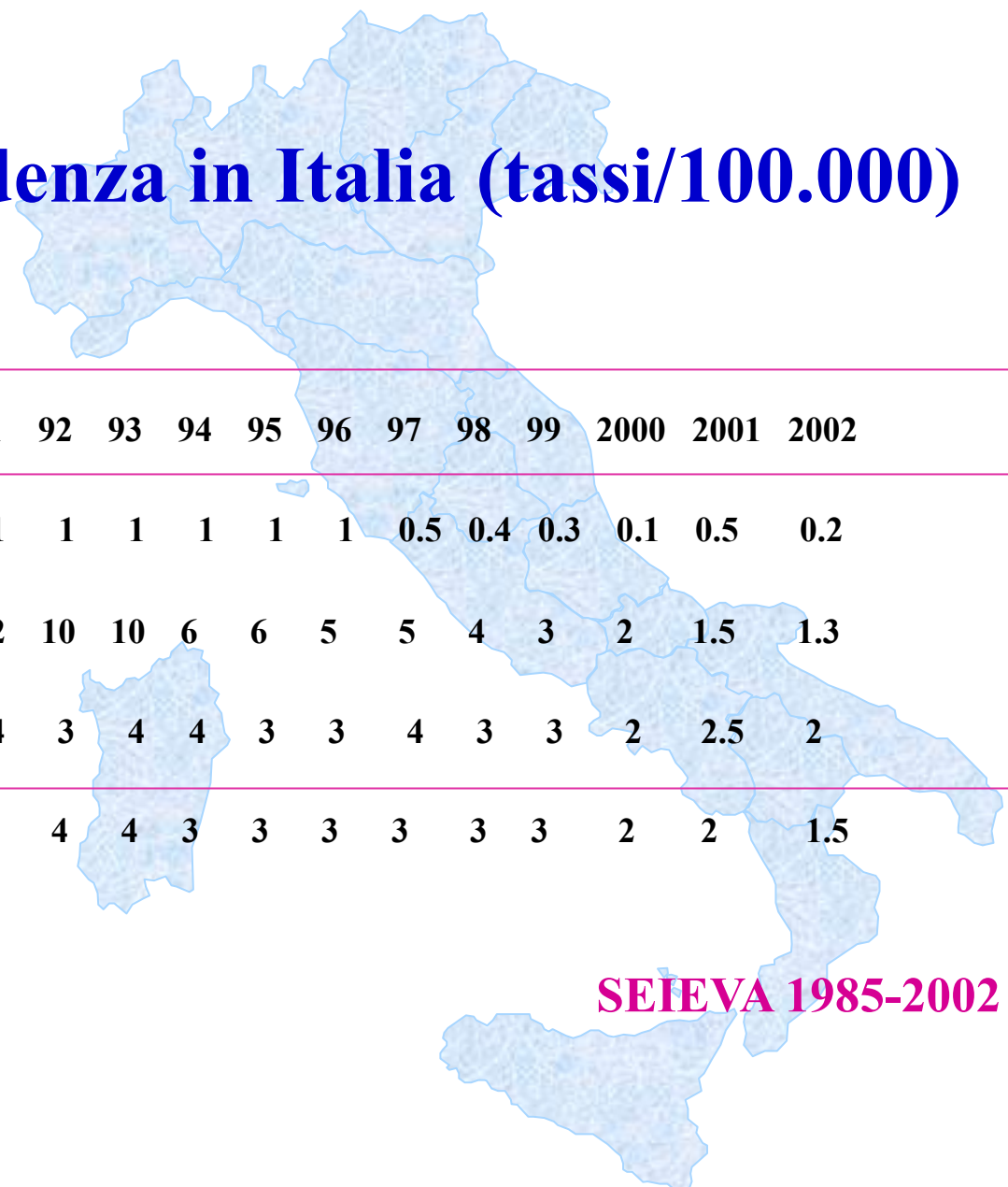
HBV

Impatto delle diverse strategie di vaccinazione



(Margolis H., CDC, 1992)

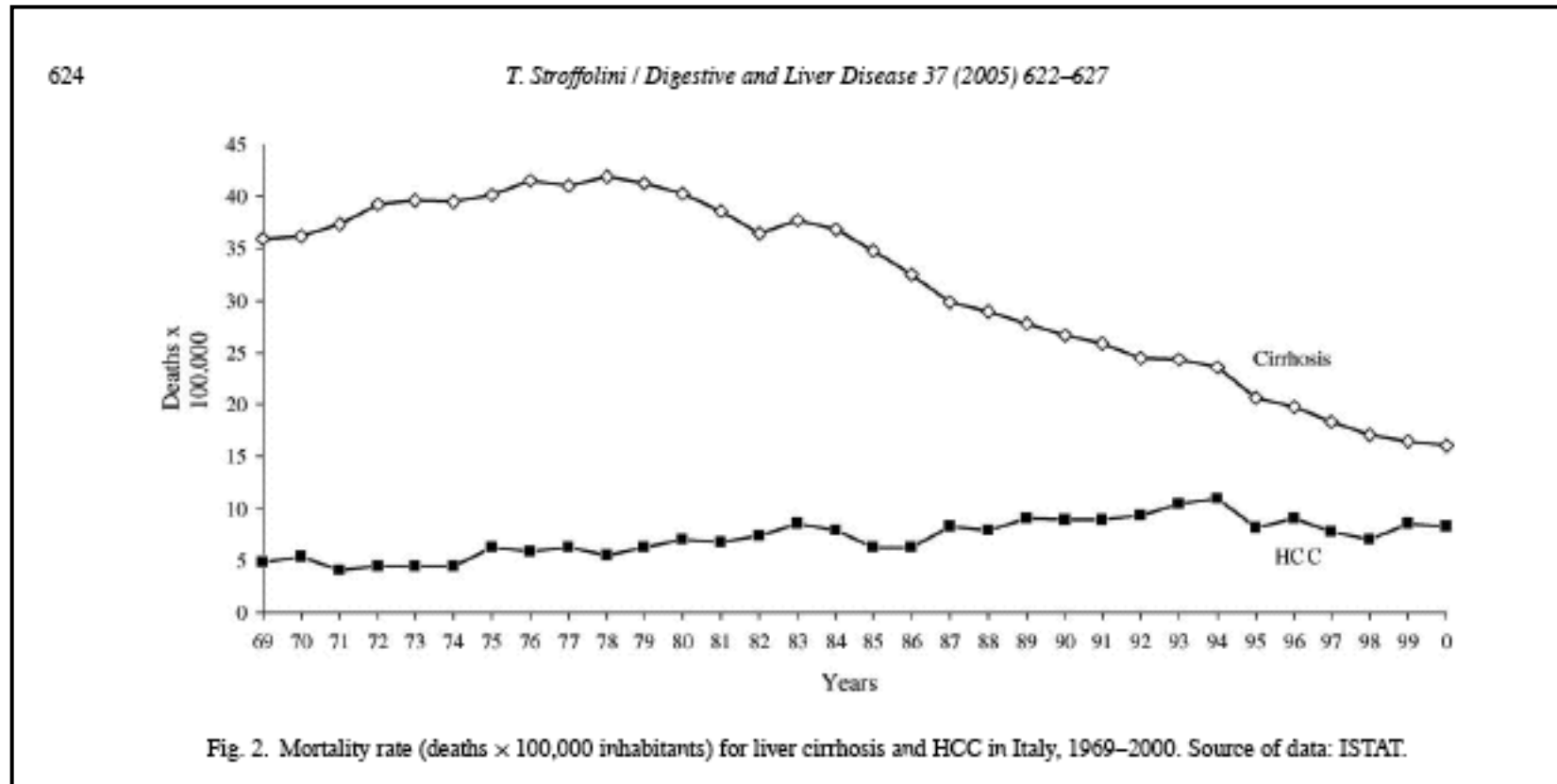
Epatite B: Incidenza in Italia (tassi/100.000)



Età	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	2000	2001	2002
0-14	6	3	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	0.5	0.4	0.3	0.1	0.5	0.2
15-24	41	35	31	22	19	17	12	10	10	6	6	5	5	4	3	2	1.5	1.3
>25	7	9	8	5	5	4	4	3	4	4	3	3	4	3	3	2	2.5	2
Totale	12	12	10	7	6	5	5	4	4	3	3	3	3	3	3	2	2	1.5

SEIEVA 1985-2002

Vaccinazione anti-epatite B



HCC HBsAg +: 12.5% nel 1992, 11.5% nel 1997, 12.3% nel 2001

Epatiti croniche HBsAg +: 44% nel 1980, 34.2% nel 1989, 9.2% nel 2001.

OBIETTIVO :
SORVEGLIANZA DELLA MALATTIA

Gli obiettivi di un programma vaccinale

- **Vaccinare**
 - **Il più presto possibile**
 - **Con i vaccini più efficaci**
 - **Con il minor consumo di risorse**
 - **Con il minor numero di eventi avversi**
 - **Il maggior numero di persone possibile**

Ci può essere controllo delle infezioni senza sorveglianza?

*“ Ci può essere controllo delle infezioni senza sorveglianza, ma chi lo pratica senza misurare.....
...farà un viaggio nello spazio senza strumenti, incapace di conoscere la propria rotta, la probabilità di errore, la direzione del viaggio e in che momento del viaggio si trova. ”*

R.Wenzel 1988

Monitoraggio delle attività

- **Sorveglianza della malattia**
- **Sorveglianza della copertura vaccinale**

Sorveglianza della malattia

- **Più si progredisce verso l' eradicazione/eliminazione, più accurata deve essere la sorveglianza**
- **E' importante per il successo delle iniziative intraprese**
- **Da attivare subito dopo l' avvio del programma e da continuare anche dopo il completamento dello stesso**

Sorveglianza dei programmi vaccinali

- **Verifica dei tassi di copertura vaccinale raggiunti**
- **Individuazione dei casi di malattia**
- **Integrata da strutture e competenze laboratoristiche**
- **Sorveglianza epidemiologica**

Un affidabile sistema di sorveglianza produce dati per verificare se:

- **Il programma di vaccinazione sta producendo i risultati attesi**
- **Sono necessari interventi correttivi**
- **È opportuno attivare un catch up ed in quali fasce di età**
- **Occorre condurre campagne di mopping up**

**Il sistema di sorveglianza
è
componente essenziale di qualsiasi programma vaccinale**

- **Verifica la copertura vaccinale**
- **Identifica i casi di malattia (anche atipica)**
- **Identifica le modificazioni antigeniche/genetiche**
- **Identifica reazioni avverse (anche rare)**
- **Consente di modificare la strategia (catch up, mop up)**
- **Consente valutazioni efficacia/efficienza**

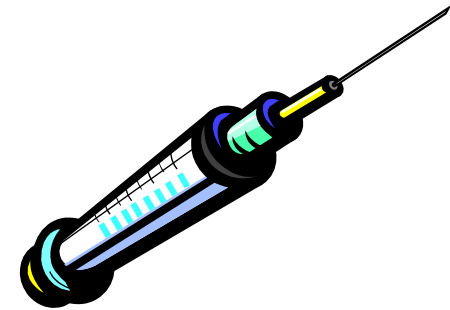
Le misure fondamentali

- **Copertura vaccinale**
 - Chi e quanti sono gli immuni e i suscettibili
- **Incidenza delle malattie infettive prevenibili**
 - Quanto è frequente la malattia e in quali persone si verifica più frequentemente
- **Efficacia vaccinale**
 - Quanto funziona e per quanto tempo
- **Incidenza degli effetti collaterali associati alla vaccinazione**
 - Quanti sono e quanti sono effettivamente associati alle vaccinazioni

Copertura vaccinale

Obiettivi

- Valutare il programma vaccinale
- Dare un feed-back agli operatori
- Identificare le aree con bassa copertura vaccinale
- Pianificare la politica vaccinale



Opzioni

- Totale dosi di vaccino distribuite
- Sistema universale di registrazione della copertura vaccinale
- Indagini campionarie

Coperture vaccinali nazionali ICONA 2008

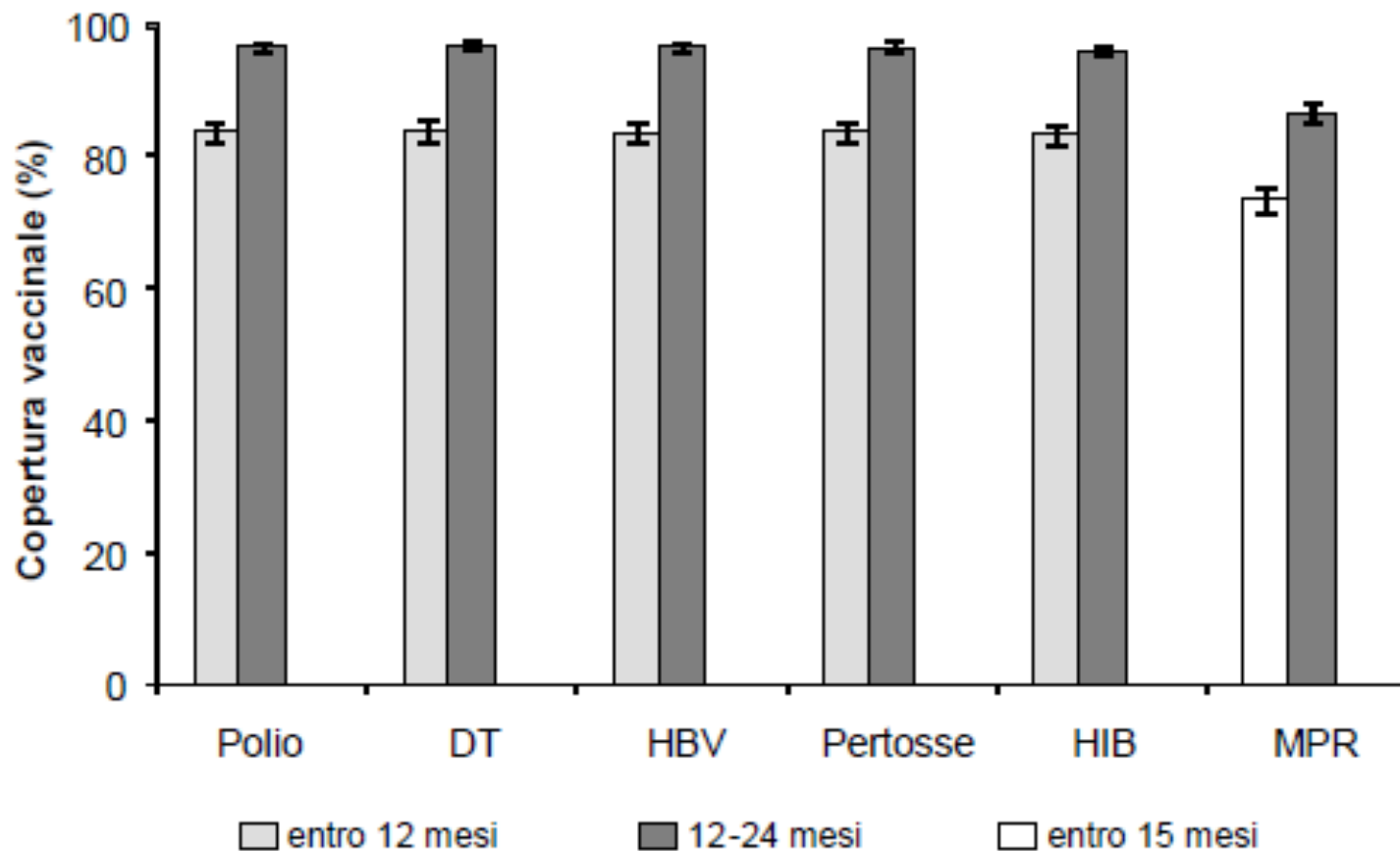


Figura A2. Coperture vaccinali per i bambini tra 12 e 24 mesi di età

Vaccini per i gruppi a rischio ?

ICONA 2008

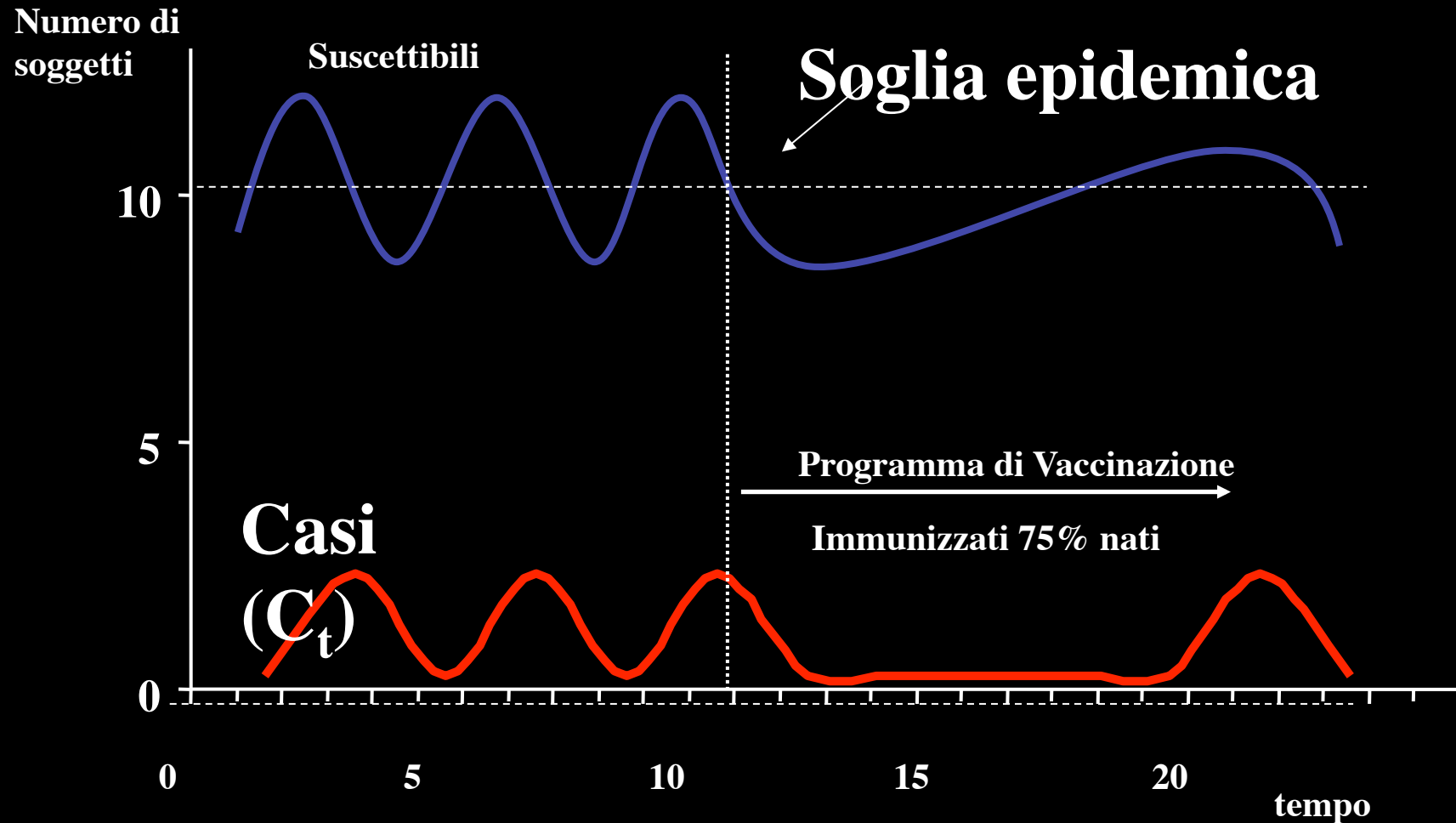
Tabella A6. Coperture vaccinali tra i 12 e i 24 mesi per altre vaccinazioni

Altre vaccinazioni		Copertura vaccinale		
		totale	entro i 12 mesi	tra 12 e 24 mesi
Pneumococco	<i>tutti i bambini</i>	55,1 (52,9-57,3)	46,2 (44,0-48,3)	8,9 (7,8-10,1)
	<i>bambini a rischio</i>	48,9 (42,3-55,4)		
Meningococco C	<i>tutti i bambini</i>	36,9 (34,6-39,1)	5,6 (4,6-6,6)	31,3 (29,1-33,3)
	<i>bambini a rischio</i>	29,9 (23,7-36,0)		
Influenza (almeno 1 dose)	<i>tutti i bambini</i>	1,6 (1,1-2,1)		
	<i>bambini a rischio</i>	2,4 (0,7-4,1)		
Varicella		17,1 (15,7-18,6)		
Epatite A		6,1 (5,1-7,0)		
Altre vaccinazioni	(rotavirus, BCG, ecc.)	0,4 (0,1-0,6)		

Contare i suscettibili

- ✓ **Immuni:** soggetti che sono stati vaccinati e hanno risposto alla vaccinazione + soggetti che hanno avuto l'infezione
- ✓ **Suscettibili:** soggetti che non hanno avuto la malattia + soggetti che non hanno risposto alla vaccinazione

Quanto vaccinare?

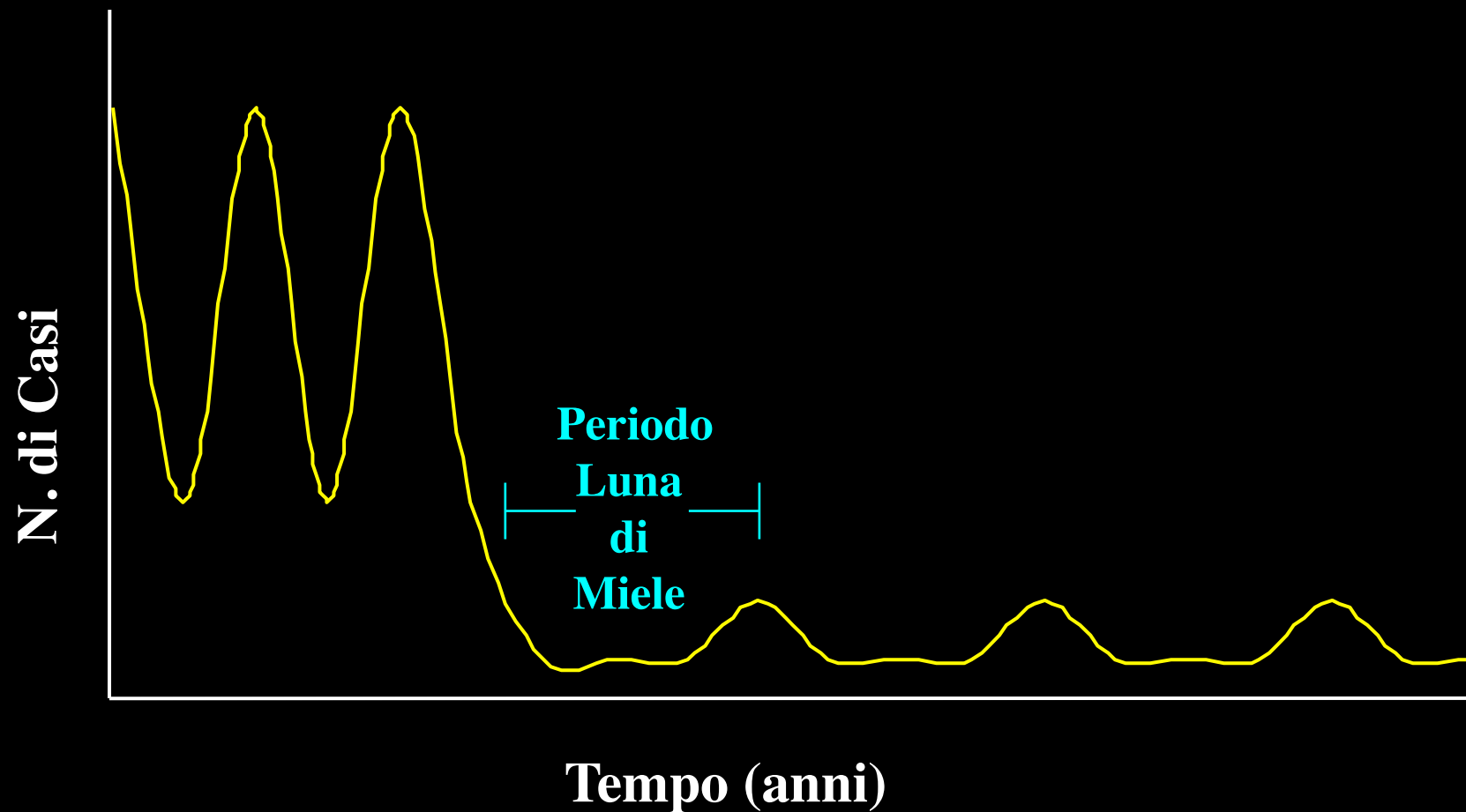


Quanto vaccinare?

Accumulo di suscettibili, ogni 1000 nati, di cui il 95% viene vaccinato con un vaccino efficace al 95%

Anno	Nuovi nati	Copertura	Efficacia	Suscettibili	Cumulativo
1	1000	95%	95%	98	98
2	1000	95%	95%	98	196
3	1000	95%	95%	98	294
4	1000	95%	95%	98	392
5	1000	95%	95%	98	490
6	1000	95%	95%	98	588
7	1000	95%	95%	98	686
8	1000	95%	95%	98	784
9	1000	95%	95%	98	882
10	1000	95%	95%	98	980

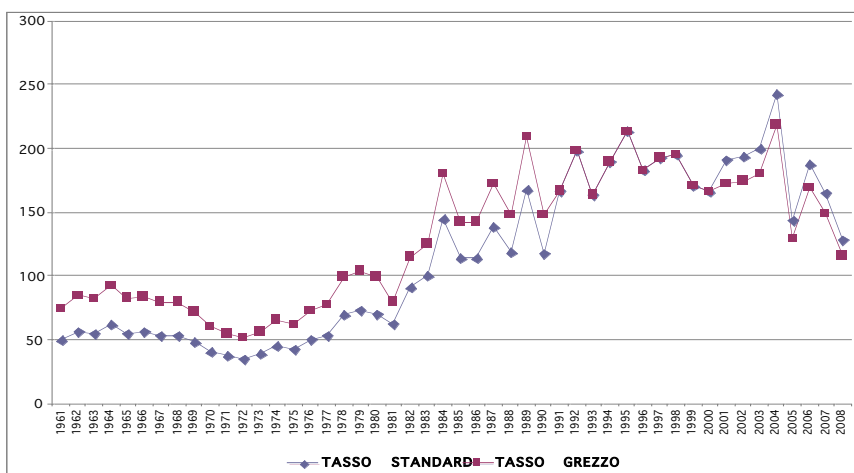
Variazioni di incidenza della malattia dopo introduzione della vaccinazione estesa



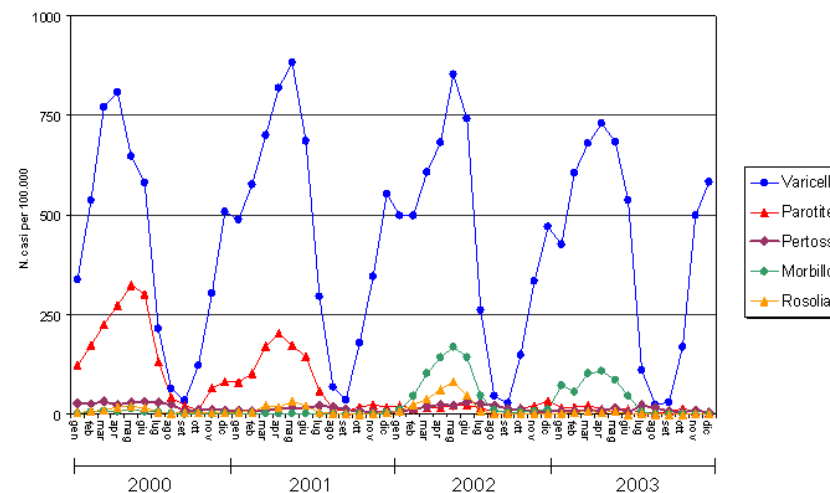
Incidenza delle malattie infettive

- ✓ **Notifiche routinarie**
- ✓ **Sistemi speciali**

Varicella: incidenza/100.000. Italia, 1961-2008.
Tasso grezzo e standardizzato



SPES



Efficacia vaccinale

- **Capacità di prevenire:**
 - **Un' infezione**
 - **Una malattia**
 - **Le sue complicanze**
 - **Il decesso**
- **Indicatore:**
 - **Anticorpi**
 - **Caso clinico**
 - **Ricoveri ospedalieri**
 - **Certificati di morte**

•E' la percentuale di riduzione dell'incidenza della malattia attribuibile alla vaccinazione

•Indispensabile che sia verificata prima dell'introduzione di un nuovo vaccino

Come si misura?

**Come riduzione di frequenza dell' esito tra i vaccinati,
rispetto ai non vaccinati:**

$$\frac{\text{Incidenza tra i non vaccinati} - \text{Incidenza tra i vaccinati}}{\text{Incidenza tra i non vaccinati}}$$

Come riduzione percentuale:

$$1 - \frac{\text{Incidenza tra i vaccinati}}{\text{Incidenza tra i non vaccinati}} \times 100$$

Perché misurare l'efficacia vaccinale dopo l'introduzione di una vaccinazione ?

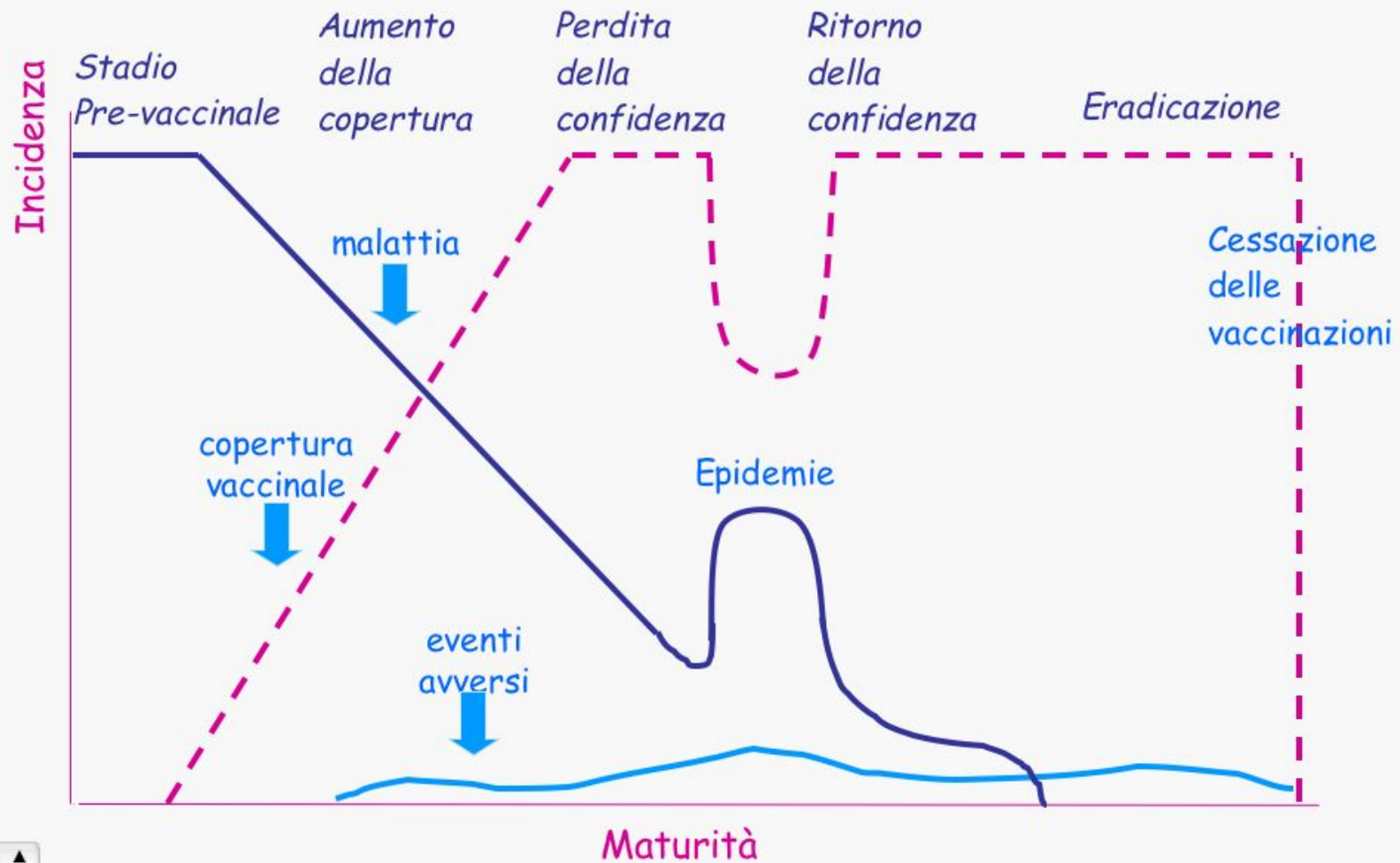
- **Per assicurarsi che l'efficacia vaccinale viene mantenuta**
- **Per valutare strategie alternative:**
 - **Calendari**
 - **Dosi**
 - **Combinazioni**
 - **Nuovi gruppi target**
- **Cambiamenti dei patogeni**
- **Decisioni di sanità pubblica**

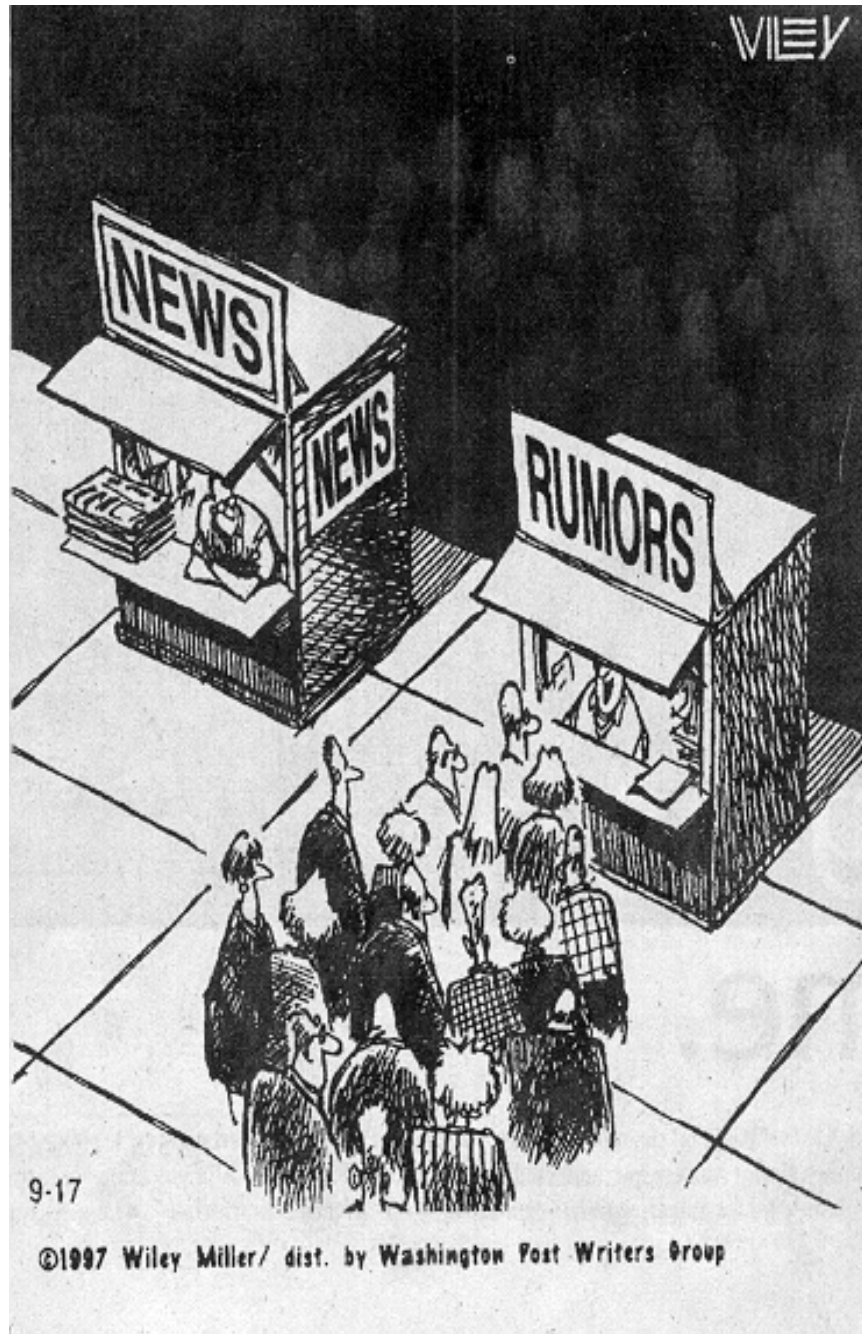
		Evento	
		Si	No
Vaccinazione	Si	a	b
	No	c	d

Frequenza degli eventi negli individui vaccinati = $\frac{a}{a + b}$

Frequenza degli eventi nei non vaccinati = $\frac{c}{c + d}$

EVOLUZIONE DI UN PROGRAMMA DI VACCINAZIONE



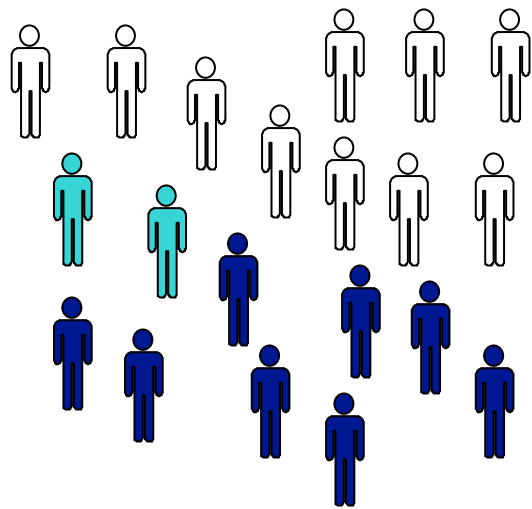


9-17

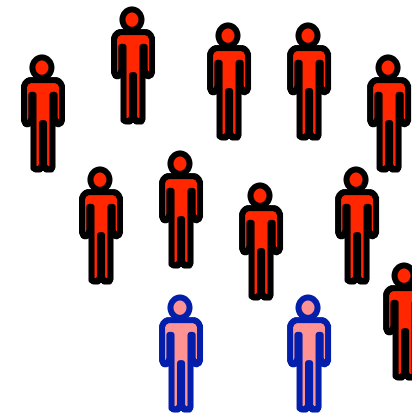
©1997 Wiley Miller/ dist. by Washington Post Writers Group

Copertura, efficacia e proporzione di vaccinati fra i casi di malattia

copertura vaccinale 50%
efficacia vaccinale 80%



proporzione di vaccinati fra i casi 16,7%



non vaccinato



vaccinato OK



**insuccesso
vaccinale**



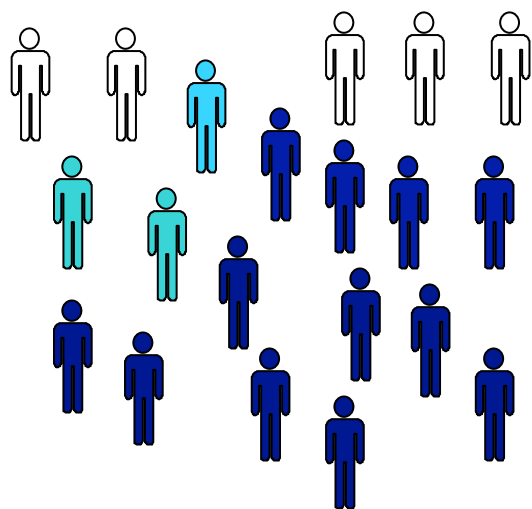
**caso
non vaccinato**



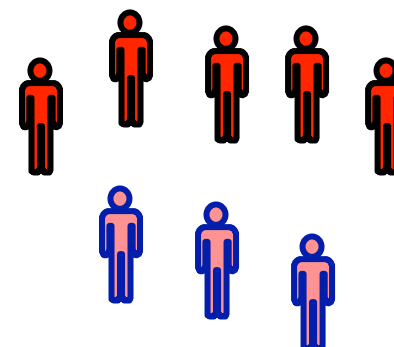
**caso
vaccinato**

Copertura, efficacia e proporzione di vaccinati fra i casi di malattia

copertura vaccinale 75%
efficacia vaccinale 80%



proporzione di vaccinati fra i casi 37,5%



non vaccinato



vaccinato OK



**insuccesso
vaccinale**

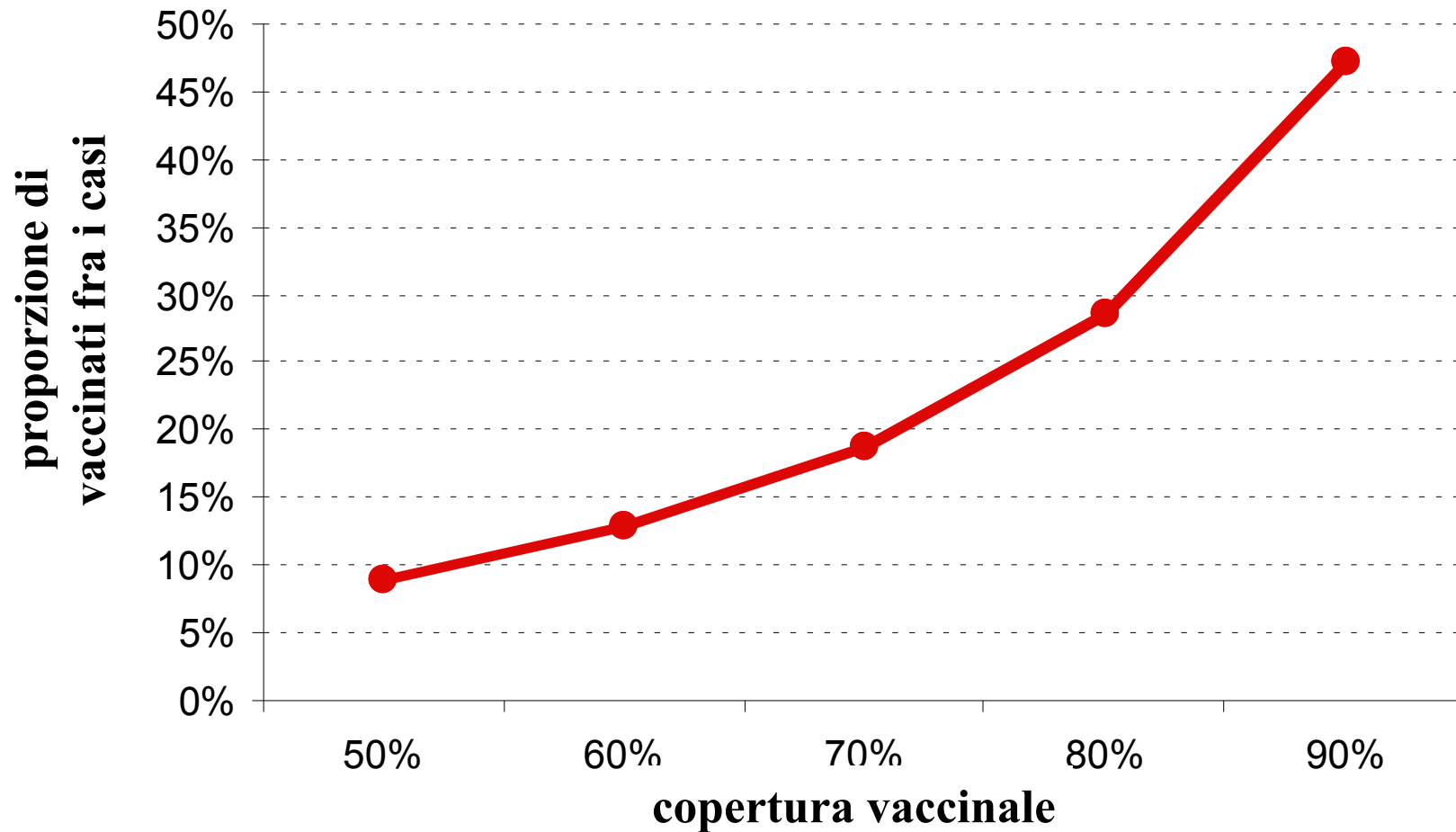


**caso
non vaccinato**



**caso
vaccinato**

Copertura, efficacia e proporzione di vaccinati fra i casi di malattia



efficacia vaccinale= 90%

Cosa sta cambiando

- ✓ **Epidemiologia delle malattie infettive**
- ✓ **Nuovi vaccini**
- ✓ **Informatizzazione**
- ✓ **Modifiche demografiche**
- ✓ **Gruppi socialmente svantaggiati**
- ✓ **Richiesta informativa**
- ✓ **Risorse finanziarie**