



Novità in tema di profilassi nel viaggiatore

G. Gabutti

**Direttore S.C. Igiene e Sanità Pubblica
ASL4 Chiavarese – Regione Liguria**

WHO

International Travel and Health- 2012 edition

- **Ogni anno vengono effettuati più di 900 milioni di viaggi internazionali.**
- **Le dimensione globale di questi viaggi comporta che molti viaggiatori siano esposti a rischi per la loro salute.**
- **Molti di questi rischi possono essere notevolmente ridotti adottando precauzioni prima, durante e dopo il viaggio.**

Health Risks Among Travelers—Need for Regular Updates

Robert Steffen, MD, Isis Amitirigala, MD, and Margot Mutsch, PhD

Centre for Travel Medicine, Institute of Social and Preventive Medicine, World Health Organization Collaborating Centre for Travellers' Health, University of Zurich, Zurich, Switzerland

DOI: 10.1111/j.1708-8305.2008.00198.x

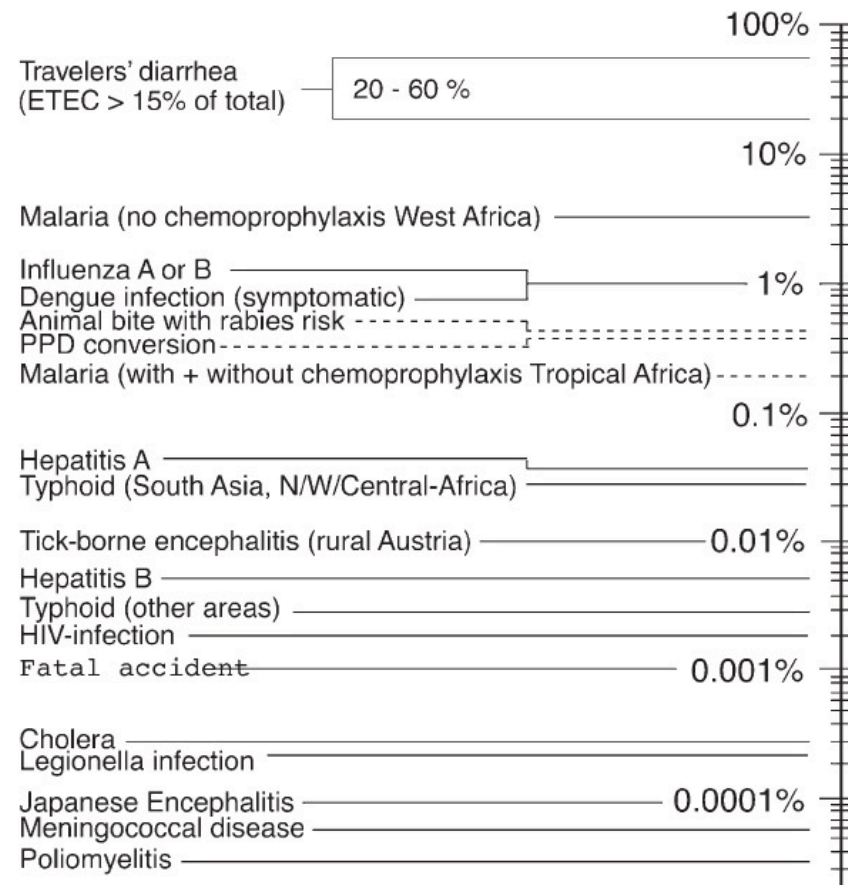


Figure 1 Incidence rate per month of health problems during a stay in developing countries—2008.

Rischi per la salute dei viaggiatori

Se si considerano 100.000 viaggiatori che soggiornano 1 mese in un paese in via di sviluppo:

- 50.000 avranno qualche problema di salute**
- 8.000 contatteranno un medico**
- 5.000 saranno allettati**
- 1.100 saranno impossibilitati a lavorare**
- 300 verranno ricoverati**
- 50 verranno rimpatriati con un aereo**
- 1 decesso**



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine

Vaccine preventable diseases in returned international travelers: Results from the GeoSentinel Surveillance Network

Andrea K. Boggild^{a,*}, Francesco Castelli^b, Philippe Gautret^c, Joseph Torresi^{d,e},
Frank von Sonnenburg^f, Elizabeth D. Barnett^g, Christina A. Greenaway^h,
Poh-Lian Limⁱ, Eli Schwartz^{j,k}, Annelies Wilder-Smith^{i,l},
Mary E. Wilson^m, for the GeoSentinel Surveillance Network¹

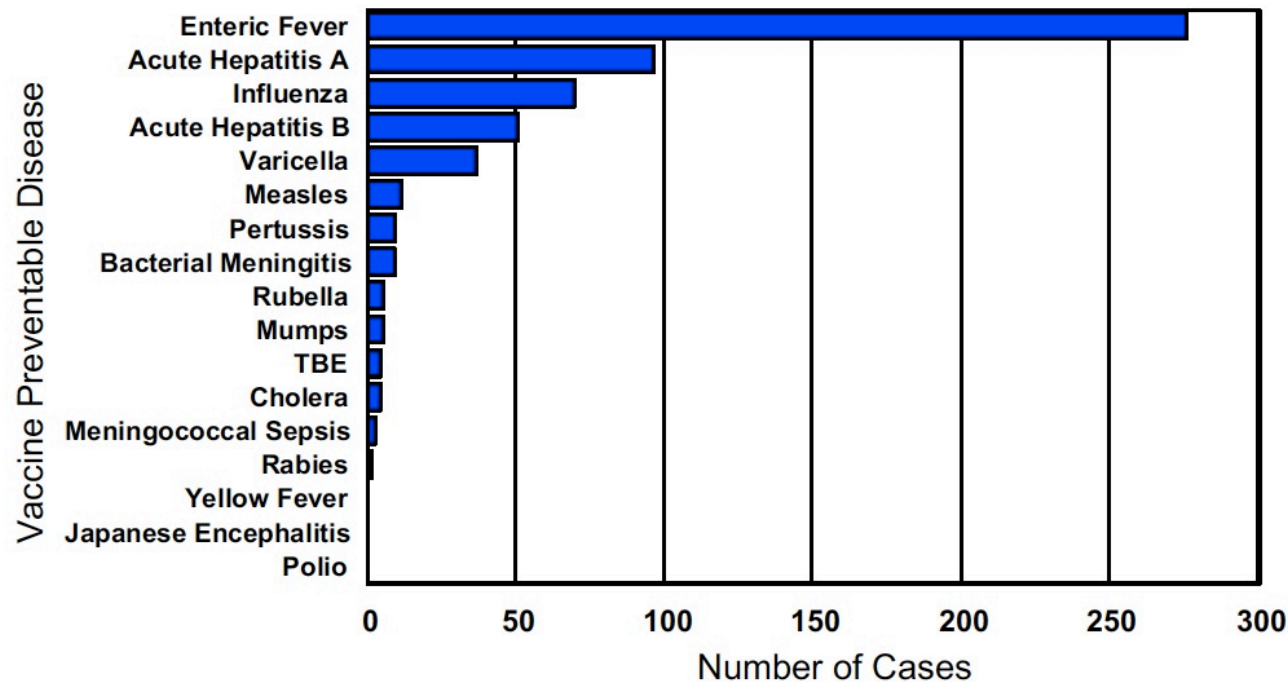


Fig. 1. Magnitude of vaccine preventable diseases among a cohort of 37,542 ill returned travelers. Enteric Fever includes *S. typhi* and *S. paratyphi*. Bacterial Meningitis refers to that caused by meningococcus, pneumococcus, or *Haemophilus influenzae* b. TBE = tick-borne encephalitis.

Obiettivi della vaccinazione del viaggiatore internazionale

- **Prevenire il rischio per la collettività di importare un agente infettivo in una zona geografica dove non è presente**
- **Prevenire il rischio per il viaggiatore di contrarre infezioni endemiche nei paesi di destinazione**

Table 6.1 **Vaccines for travellers**

Category	Vaccine
1. Routine vaccination	Diphtheria, tetanus, and pertussis Hepatitis B <i>Haemophilus influenzae</i> type b Human papillomavirus ^a Influenza ^b Measles, mumps and rubella Pneumococcal disease Poliomyelitis Rotavirus ^a Tuberculosis ^c Varicella
2. Selective use for travellers to destinations of particular risks ^d	Cholera Hepatitis A ^e Japanese encephalitis ^e Meningococcal disease ^e Rabies Tick-borne encephalitis ^e Typhoid fever Yellow fever ^e
3. Required vaccination	Yellow fever (see Country list) Meningococcal disease (against serogroups A, C, Y and W135) and polio (required by Saudi Arabia for pilgrims; updates are available on www.who.int/wer)

^a To date, introduced into the routine immunization programme of a limited number of countries.

^b Routine vaccination for certain age groups and also for individuals belonging to certain high-risk groups.

^c No longer routine in most industrialized countries.

^d For diseases in this category a summary of vaccine recommendations and other precautions is provided.

^e These vaccines are also included in the routine immunization programme in several high-risk countries.

Vaccinazioni per i viaggiatori internazionali

- **Obbligatorie**
- **Consigliate**

Vaccinazioni obbligatorie

- **Febbre gialla (vedere la lista dei Paesi)**
- **Meningococcica (sierogruppi A, C, Y e W135) e Polio (richieste da Arabia Saudita per i pellegrini diretti a La Mecca)**

Vaccinazione contro la febbre gialla

- **Virus vivo attenuato (ceppo 17 D) coltivato su sacco vitellino di uova embrionate di pollo**
- **Via di somministrazione: sottocutanea**
- **Effettuata in centri abilitati OMS (certificato internazionale di vaccinazione, valido da 10 giorni dopo la data di vaccinazione e per 10 anni)**
- **Controindicata sotto 1aa. di vita e in immunodepressi**

Vaccinazione contro la febbre gialla

- **Controindicato in modo assoluto sotto i 4 mesi di vita (14/18 casi di encefalite da vaccino riportati negli USA riguardavano tale classe di età)**
- **Possibile somministrazione tra 4 e 6 mesi in casi eccezionali**
- **Bambini di età 6-8 mesi dovrebbero essere vaccinati solo per viaggi verso aree con epidemie in atto e per i quali non è possibile la protezione certa contro le punture di zanzara**
- **Vaccinazione possibile dopo i 9 mesi per rischio individuale o richieste dei regolamenti internazionali**

**Sconsigliare il viaggio in zone epidemiche
ai bambini piccoli**

Vaccinazione contro la febbre gialla

- **Malattia rara nel viaggiatore, ma almeno 4 casi di morte riportati recentemente in viaggiatori da Stati Uniti ed Europa**
- **Ottima immunogenicità del vaccino (documentati solo rari casi di fallimento vaccinale primario)**
- **Nessuno studio ha indagato specificamente tassi di sieroconversione, tempi di risposta, titoli anticorpali, efficacia protettiva del vaccino negli anziani**
- **Alcuni dati del sistema di rilevazione degli eventi avversi statunitense (VAERS) indicano una più elevata incidenza di eventi seri negli anziani vaccinati (5.8 volte più frequenti tra 65-74 anni rispetto a 25-44 anni, rischio di 18 volte più elevato nei ≥ 75 anni). La morte e l'ospedalizzazione negli stessi gruppi di età sono, rispettivamente, 3,5 volte e 9 volte più frequenti (Leder K., Clin Infect Dis 2001; 33: 1553-1566)**
- **Valutare attentamente rapporto rischi / benefici**

Febbre gialla



Vaccinazioni	Indicazioni in gravidanza
Febbre gialla	Vedi nota

Nota 5: le donne in gravidanza non devono essere vaccinate di routine e i viaggi verso aree endemiche per la febbre gialla rinviati a dopo il parto.

Se la vaccinazione è richiesta solo sulla base di esigenze internazionali ma non di reale aumentato rischio di infezione è opportuno rilasciare un certificato di esonero temporaneo

In caso non sia possibile rimandare il viaggio verso zone ad alto rischio la vaccinazione può essere somministrata perché il limitato teorico rischio della vaccinazione è significativamente controbilanciato dal rischio di infezione

L'immunogenicità del vaccino contro la febbre gialla in gravidanza può essere ridotta. Se una donna è inavvertitamente vaccinata in stato di gravidanza o nelle 4 settimane che hanno preceduto il suo inizio questo non deve essere considerato una indicazione all'interruzione della gravidanza



World Health
Organization

Organisation mondiale de la Santé

Weekly epidemiological record
Relevé épidémiologique hebdomadaire

9 SEPTEMBER 2011, 86th YEAR / 9 SEPTEMBRE 2011, 86^e ANNÉE

No. 37, 2011, 86, 401–416

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

**Revised recommendations
for yellow fever vaccination
for international travellers,
2011**

“Currently, YF vaccination is carried out for 3 reasons:

- to protect populations living in areas subject to endemic and epidemic spread of YF;**
- to protect travellers visiting these areas;**
- to prevent international spread by minimizing the risk of importation and translocation of the virus by viraemic travellers.”**



World Health
Organization

Organisation mondiale de la Santé

Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire

9 SEPTEMBER 2011, 86th YEAR / 9 SEPTEMBRE 2011, 86^e ANNÉE

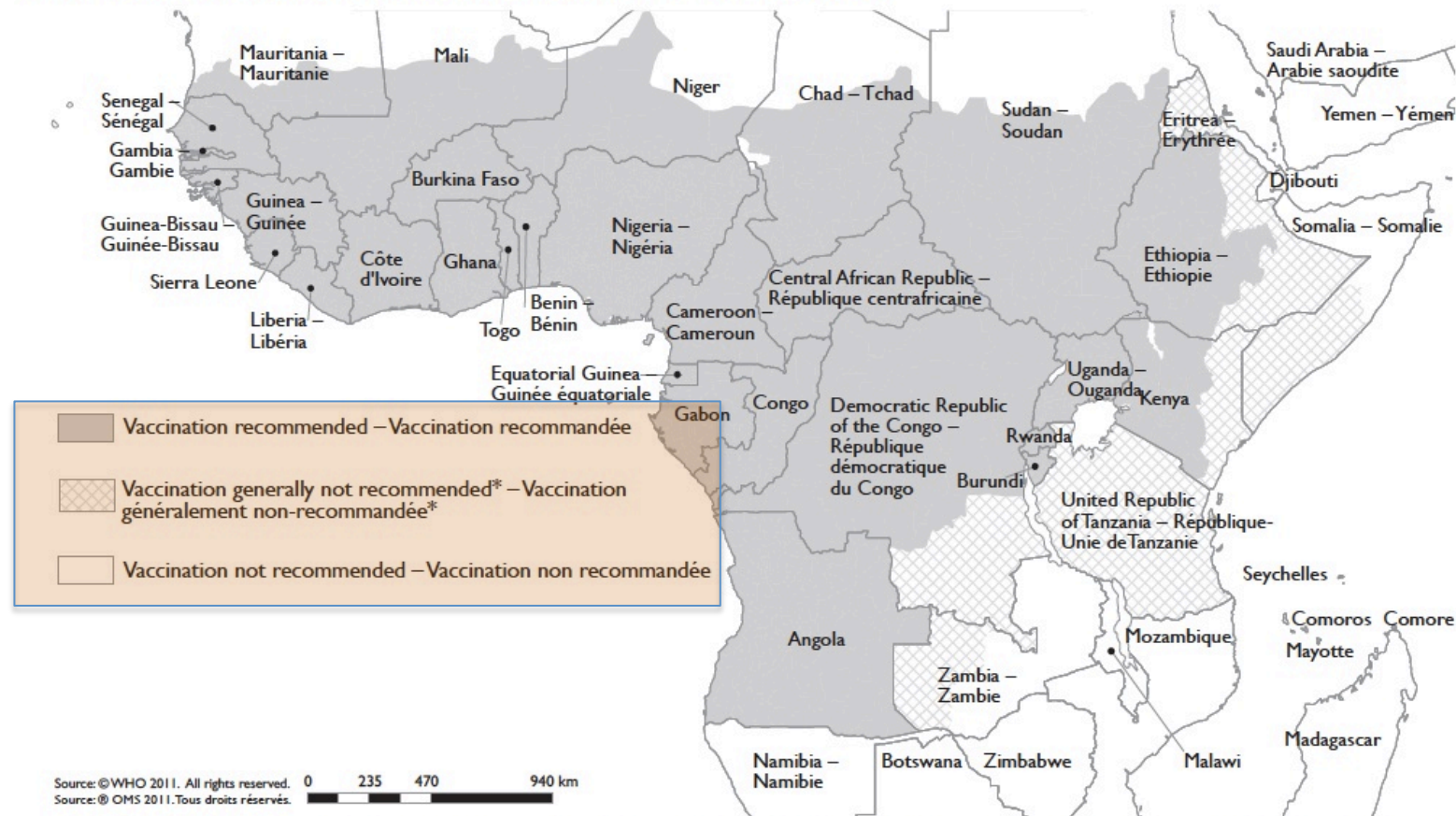
No. 37, 2011, 86, 401–416

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

Revised recommendations for yellow fever vaccination for international travellers, 2011

Map 1 **Yellow fever vaccination recommendations in Africa, 2010**

Carte 1 **Recommandations concernant la vaccination anti-amarile, Afrique, 2010**



*Yellow fever vaccination is *generally not recommended* in areas where there is low potential for exposure to yellow fever virus. However, vaccination might be considered for a small subset of travellers to these areas, who are at increased risk of exposure to yellow fever virus (e.g. prolonged travel, extensive exposure to mosquitoes, inability to avoid mosquito bites). When considering vaccination, any traveller must take into account the risk of being infected with yellow fever virus, country entry requirements, as well as individual risk factors (e.g. age, immune status) for serious vaccine-associated adverse events. – La vaccination anti-amarile n'est *généralement pas recommandée*

Map 2 **Yellow fever vaccination recommendations in the Americas, 2010**
 Carte 2 **Recommandations concernant la vaccination anti-marielle, Amériques, 2010**



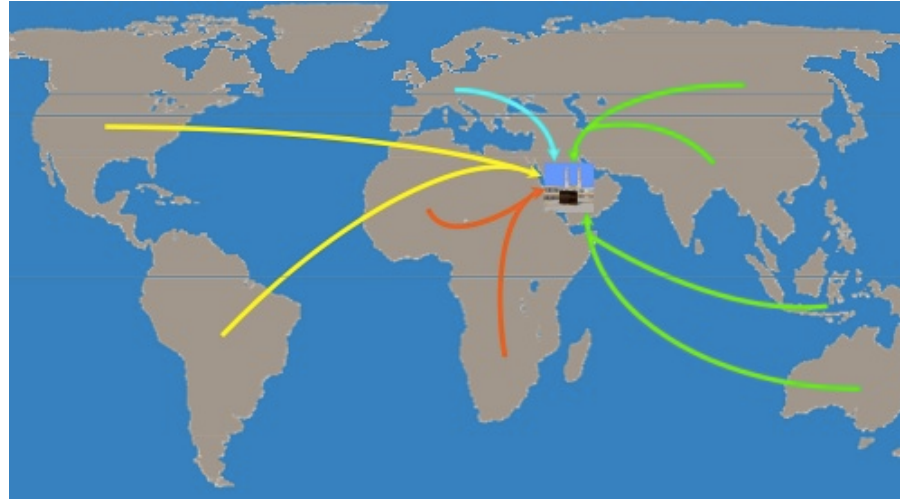
*Yellow fever vaccination is generally not recommended in areas where there is low potential for exposure to yellow fever virus. However, vaccination might be considered for a small subset of travellers to these areas, who are at increased risk of exposure to yellow fever virus (e.g. prolonged travel, extensive exposure to mosquitoes, inability to avoid mosquito bites). When considering vaccination, any traveller must take into account the risk of being infected with yellow fever virus, country entry requirements, as well as individual risk factors (e.g. age, immune status) for serious vaccine-associated adverse events.

Epidemiologia delle infezioni da meningococco

- Le malattie da meningococco si presentano in forma sia endemica che epidemica in tutte le parti del mondo (circa 100.000 casi stimati / anno)
- La maggior parte dei casi si verifica nella ‘cintura della meningite (*meningitis belt*)’ nel corso di epidemie esplosive
- Altrove solitamente epidemie di piccole dimensioni



L'aumento dei viaggi internazionali fornisce occasioni di esposizione e di diffusione della malattia meningococcica



I viaggiatori internazionali possono sia contrarre la malattia meningococcica sia contribuire alla sua diffusione globale.

- **Durante il Pellegrinaggio alla Mecca, >2 milioni di pellegrini provenienti da 140 Paesi si recano in visita alla Mecca**
- **A causa delle numerose epidemie da meningococco scoppiate nell'ultimo decennio, per ottenere i visti per la Mecca/l'Umrah è necessario vaccinarsi**
- **Il rischio di esposizione alla malattia meningococcica è massimo per i viaggiatori diretti nella cintura africana della meningite**

1. Wilder-Smith A. *Curr Opin Infect Dis.* 2007;20:454-460;
2. Memish ZA, et al. *Int J Antimicrob Agents.* 2003;21:96-101;
3. Wilder-Smith A. *Travel Med Infect Dis.* 2008;6:182-186.



World Health
Organization

Organisation mondiale de la Santé

Weekly epidemiological record
Relevé épidémiologique hebdomadaire

18 NOVEMBER 2011, 86th YEAR / 18 NOVEMBRE 2011, 86^e ANNÉE
No. 47, 2011, 86, 521–540
<http://www.who.int/wer>

**Meningococcal vaccines:
WHO position paper,
November 2011**

Currently available meningococcal vaccines include polysaccharide vaccines and polysaccharide-protein conjugate vaccines.

Although purified capsular polysaccharide antigens elicit protective antibody responses, conjugate vaccines are more immunogenic and also induce immunological memory.

Both polysaccharide and conjugate vaccines are available against meningococci of serogroups A, C, W135 and Y.

Conjugate vaccines are preferred over polysaccharide vaccines due to their potential for herd protection and their increased immunogenicity, particularly in children <2 years of age. Both conjugate and polysaccharide vaccines are efficacious and safe when used in pregnant women.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

15 March 2012
EMA/CHMP/187861/2012
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

meningococcal group A, C, W135 and Y conjugate vaccine

On 15 March 2012, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) adopted a positive opinion recommending a variation to the terms of the marketing authorisation for the medicinal product **MenACW135Y conjugate**. The marketing authorisation holder for this medicinal product is Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. They may request a re-examination of the CHMP opinion, provided that they notify the European Medicines Agency in writing of their intention within 15 days of receipt of the opinion.

The CHMP adopted a new indication for the powder (in vial) with solution (in vial) presentations only (EU/1/10/614/002, EU/1/10/614/003) as follows:

MenACW135Y conjugate is indicated for active immunisation of children (from 2 years of age), adolescents and adults at risk of exposure to *Neisseria meningitidis* groups A, C, W135 and Y, to prevent invasive disease.

Poliomielite

Some polio-free countries may require travellers from countries or areas reporting polio viruses (see <http://www.polioeradication.org/Dataandmonitoring/Poliothisweek.aspx>) to be immunized against polio in order to obtain an entry visa. Updates are published in the Weekly Epidemiological Record.

Vaccinazioni consigliate a tutela della salute del viaggiatore

Bisogna tener conto di:

- A) Tipo di viaggio e sua durata**
- B) Situazione epidemiologica del paese di destinazione**
- C) Stato immunitario del viaggiatore**
- D) Tempo disponibile per effettuare le vaccinazioni**

Le vaccinazioni sono integrative e non sostitutive delle norme comportamentali di profilassi generale

Significato dei richiami vaccinali nel viaggiatore adulto

- **Proteggere l'individuo**
- **Evitare l'importazione di agenti di infezione**



- **Meccanismi attraverso cui il vaccino conferisce protezione**
- **Funzionamento e durata della memoria immunologica**
- **Esistenza e frequenza dei cosiddetti 'booster naturali'**
- **Dati di efficacia della vaccinazione 'sul campo'**

Tetanus, Diphtheria & Poliomyelitis



■ Tetanus & Diphtheria risk area
■ Tetanus, Diphtheria & Poliomyelitis risk area

Typhoid Fever



■ high risk area
■ moderate risk area

Hepatitis A



■ high risk area
■ moderate risk area

Yellow Fever



■ risk area

Travellers' Diarrhea



■ high risk area
■ moderate risk area

Cholera



■ countries with Cholera cases

Rabies



■ high risk area
■ moderate risk area

Influenza



Seasonal risk areas:
■ Nov-Mar
■ all year
■ Apr-Sep

Meningococcal Disease



■ risk area

Japanese Encephalitis



■ all year risk area
■ seasonal risk area

Conoscere i rischi

Vaccinazioni consigliabili per il viaggiatore internazionale (in diverse circostanze)

- Febbre gialla
- Meningococco
- Polio
- Epatite A
- Epatite B
- Febbre tifoide
- Colera
- MPR, MPRV
- TBC

- Pneumococco
- TDaP o Tdap
- Rotavirus
- Rabbia
- Encefalite giapponese
- Encefalite da zecche
- Influenza
- HPV

Vaccinazione in particolari gruppi di soggetti

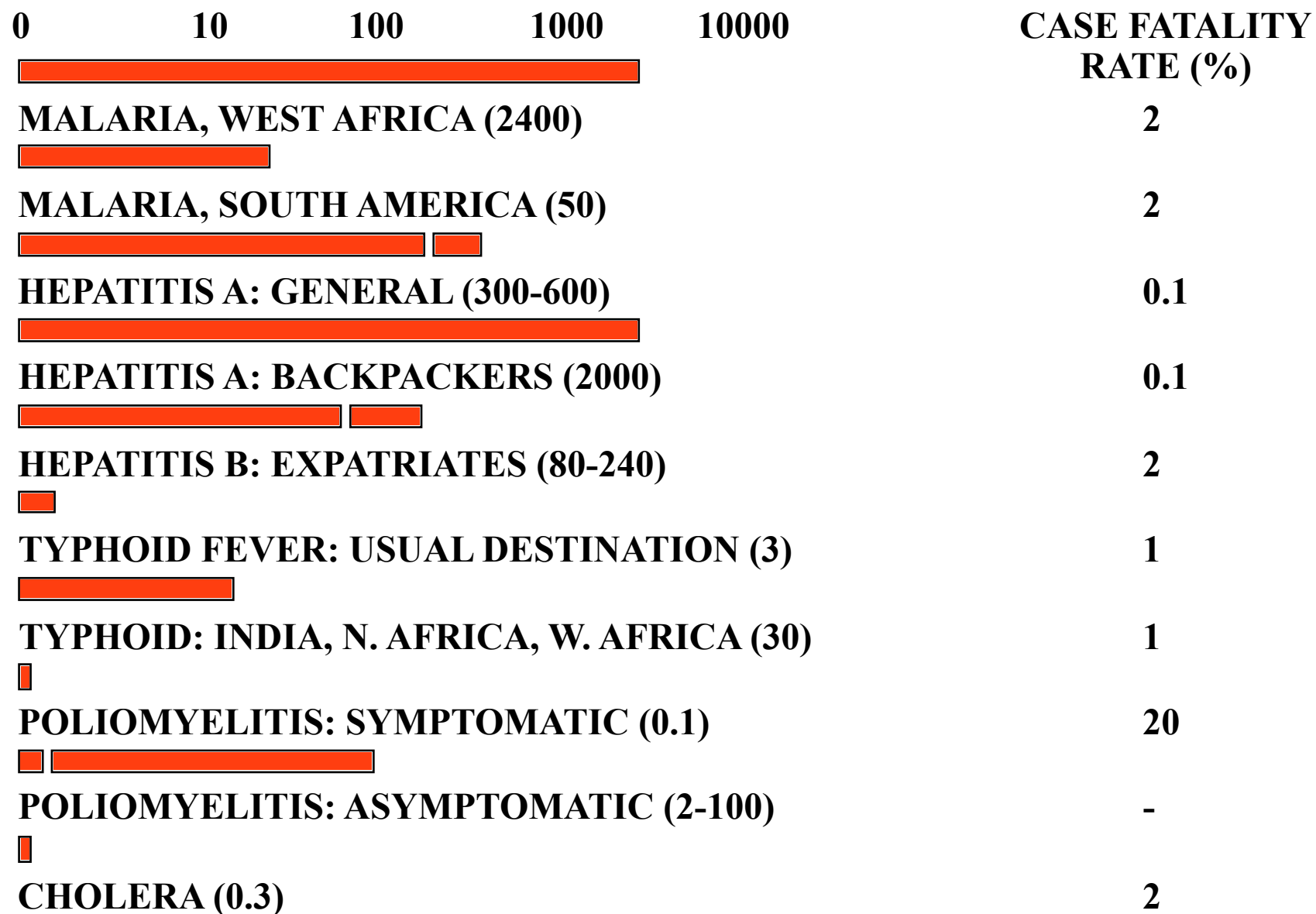
- **Lattanti e bambini piccoli**
 - Alcuni vaccini possono essere somministrati nei primi giorni dopo la nascita (BCG, OPV, HBV), per altri occorre attendere (6 settimane IPV, DTP; 6 mesi encefalite giapponese; 9 mesi febbre gialla)
- **Adolescenti e giovani adulti**
 - Deve essere incoraggiata l'accettazione di tutti i vaccini indicati prima del viaggio
- **Persone che viaggiano spesso**
 - Attenzione alle dimenticanze ed alla diminuita percezione del rischio
- **Gravidanza**
- **Anziani che viaggiano**
 - La vaccinazione dei soggetti in buona salute equivale a quella degli adulti più giovani
- **Viaggiatori che soffrono di malattie croniche**
 - Valutare attentamente indicazioni e controindicazioni

Table 6.2 **Vaccination in pregnancy**

Vaccine	Use in pregnancy	Comments
BCG ^a	No	
Cholera	Yes, administer oral inactivated vaccine if indicated	
Hepatitis A (inactivated)	Yes, administer if indicated	
Influenza	Yes, administer if indicated	Use inactivated vaccine
Japanese encephalitis	No for live vaccine	Safety not determined
Measles ^a	No	
Meningococcal disease	Yes, administer if indicated	
Mumps ^a	No	
Poliomyelitis:		
OPV ^a	Yes, administer if indicated	
IPV	Yes, administer if indicated	
Rubella ^a	No	
Tetanus/diphtheria	Yes, administer if indicated	
Rabies	Yes, administer if indicated	
Typhoid Ty21a ^a		Safety not determined
Varicella ^a	No	
Yellow fever ^a	Yes, administer if indicated	Avoid unless at high risk

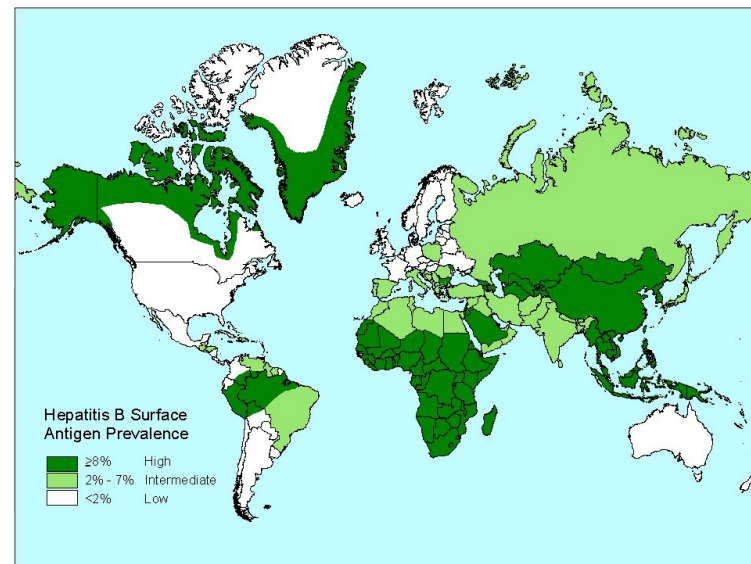
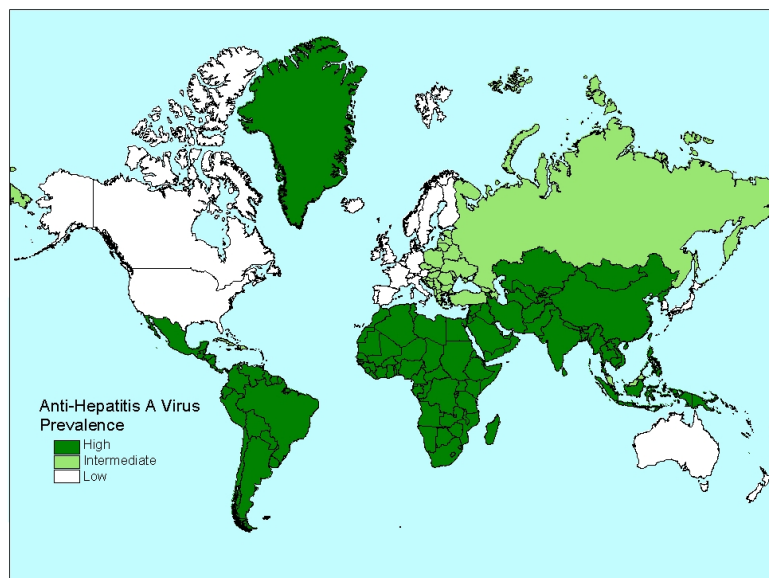
^a Live vaccine.

MORBIDITY IN 100,000 UNPROTECTED TRAVELLERS TO DEVELOPING COUNTRIES PER MONTH OF STAY ABROAD (Steffen, 1991)



LA MAPPA DELL'EPATITE A E DELL' EPATITE B

L'Epatite A nel mondo



L'Epatite B nel mondo

Vaccinazione anti-epatite A

- **Vaccino a virus interi inattivati (coltivati in cellule diploidi umane) adsorbito su idrossido di alluminio o virosomi**
- **Elevata immunogenicità (quasi 100% di sier conversionsi 1 mese dopo una singola dose)**
- **Due dosi da somministrare per via intramuscolare a 6-12 mesi di distanza**
- **Il vaccino può essere utilizzato a partire da 5° mese di vita**
- **Nei bambini al di sopra dei 10 anni si può utilizzare il vaccino per adulti**
- **Prodotto in sospensione, da conservare a temperatura di frigorifero (+2 / +8°C). Non congelare!**
- **Dimostrazione di efficacia nella profilassi post-esposizione in conviventi familiari di malati**
- **Vista la rapida ed importante risposta anamnesticca dopo la dose 'booster' al 12° mese, è stato ipotizzato che i vaccinati rispondenti siano protetti anche dopo il calo degli anticorpi sotto la soglia protettiva**

Vaccino altamente immunogeno (oltre 90% di sieroconversioni a 3-4 settimane da una sola dose)



**Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) – OMS
Statement su vaccinazione anti-epatite A – 10/12 Aprile 2012**

Dear colleagues,

The Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization held its last meeting on 10-12 April.

"On the topic of hepatitis A vaccine, SAGE concluded that while a two dose regimen of hepatitis A vaccines is currently in use in some countries, national immunization programmes may consider the use of single dose inactivated hepatitis A vaccines for inclusion in immunization schedules. In this context, SAGE applauded Argentina for its innovative approach that led to the generation of useful data and may result in cost savings for other countries. SAGE encouraged Argentina to continue monitoring the impact of its single dose hepatitis A vaccine program and to report back to WHO on an annual basis."

The report of the meeting will be published in the WHO Weekly Epidemiological Record on 25 May 2012.

Vaccinazione anti-epatite B

- **È necessario che tutti coloro i quali si rechino in paesi in via di sviluppo per periodi di tempo lunghi contattino un medico esperto di sanità pubblica almeno 6 mesi prima della partenza**
- **La decisione sull'opportunità di vaccinare un viaggiatore nei confronti dell'epatite B sarà presa in funzione del tipo di contatto previsto con la popolazione locale**
- **Tutti coloro che per la loro attività possano venire a contatto con sangue e derivati devono essere immunizzati**
- **Lo stesso vale per coloro che rimangano a contatto con la popolazione locale per lungo tempo**
- **La vaccinazione anti-epatite B deve essere considerata anche per quei turisti le cui attività comportino elevati rischi di ospedalizzazione**

Vaccino combinato epatite A+B

- **Utilizzabile nei seguenti gruppi in paesi in via di sviluppo: militari, personale di servizio all'estero, missionari e volontari, personale sanitario, viaggiatori con frequente e prolungata destinazione in aree altamente endemiche, viaggiatori con comportamenti a rischio (Fessard, Int J Infect Dis 1998)**
- **Schedula classica: 0, 1, 6 mesi**
- **Ottima immunogenicità (mese 2: 99% anti-HAV+; 84% anti-HBs + (Thoelen et al., Vaccine 1999)**
- **Schedula accelerata con 3 dosi a 0, 7 e 21 giorni. Dopo una settimana dalla 3^a dose, 100% di sieroprotetti contro HAV e >80% contro HBV. Prevista dose “booster” al mese 12 (Zuckerman et al., 38th ICAAC, 1998)**

Protezione rapida contro epatite A e B con schedula vaccinale accelerata

(Zuckerman JN. Abstracts 10th Internat. Symposium on Viral Hepatitis, Atlanta, USA, April 9-13, 2000, pp. 8)

HAV-HBV™ (giorni 0, 7, 21, mese 12)

	n	Anti-HAV		Anti-HBs	
		SC (%)	GMT (IU/l)	SP (%)	GMT (IU/l)
mese 1	211	100	845	82	65
mese 3	206	100	628	95	183
mese 12	183	96	374	94	209
mese 13	183	100	9,571	100	26,002

HAV™ (giorni 0, mese 12) + HBV™ - (giorni 0, 7, 21, mese 12)

mese 1	192	99	512	84	98
mese 3	185	98	219	91	131
mese 12	179	95	170	92	106
mese 13	179	100	5,205	100	29,196

La febbre tifoide

- è una malattia endemica, con potenziale epidemico
- causa 21.000.000 di casi annui e 216.000-600.000 decessi all'anno



La febbre tifoide

Vaccinazione

Typhoid fever vaccination may be offered to travellers to destinations where the risk of typhoid fever is high, especially to those staying in endemic areas for >1 month and/or in locations where antibiotic resistant strains of S. Typhi are prevalent.

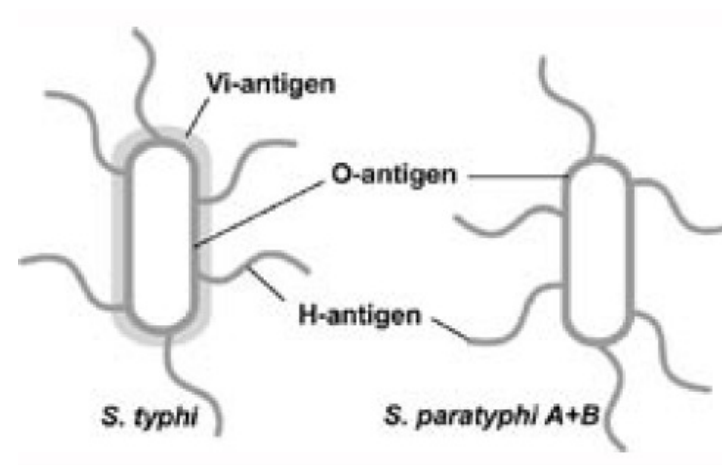
La febbre tifoide – i vaccini

	Vaccino polisaccaridico Vi	Vaccino vivo Ty21a
La risposta immunitaria	<p>come tutti gli antigeni polisaccaridici stimola una risposta T-indipendente:</p> <ul style="list-style-type: none">• solo anticorpale: stimola la produzione di IgG vs. l'antigene Vi• non attiva le cellule della memoria → mancanza di risposta anamnesticca alla dose di richiamo	<ul style="list-style-type: none">• CTL• Risposta anticorpale mucosale (aumento delle IgA O-specifiche nelle feci).• Risposta anticorpale sierica (IgG)

La febbre tifoide e paratifoide

“...*Salmonella paratyphi* A e B condividono lo stesso antigene somatico O12 con la *S. typhi* e questo può essere responsabile di una certa protezione crociata verso i paratifi A e B da parte di un vaccino antitifico (il Ty21a). **Studi immunologici hanno mostrato in volontari vaccinati con Ty21a un significativo aumento dell'attività cross-reattiva verso i paratifi A e B....**“

Le *Salmonella paratyphi* A e B non hanno l'antigene Vi, quindi il vaccino polisaccaridico non è efficace



FEBBRE TIFOIDE

Vaccination	Age	Dose/Mode of Administration	Number Of doses	Dosing Interval	Boosting Interval
ORAL, LIVE, ATTENUATED TY21A VACCINE					
Primary Series	6 years or older	1 capsule*/oral	4	48 hours	Not applicable
Booster	6 years or older	1 capsule*/oral	4	48 hours	Every 5 years
VI CAPSULAR POLYSACCARIDE VACCINE					
Primary series	2 years or older	0.50 milliliters/ Intramuscular	1	Not Applicable	Not Applicable
Booster	2 years or older	0.50 milliliters/ Intramuscular	1	Not applicable	Every 2 years

* Administer with cool liquid no warmer than 37° C (98.6° F)

Colera

Il colera rappresenta un sostanziale problema sanitario in molti paesi dell' Africa, dell' Asia, dell' America Centrale e Meridionale nei quali è endemico.

I numeri del colera nel mondo sono ben più elevati dei casi notificati

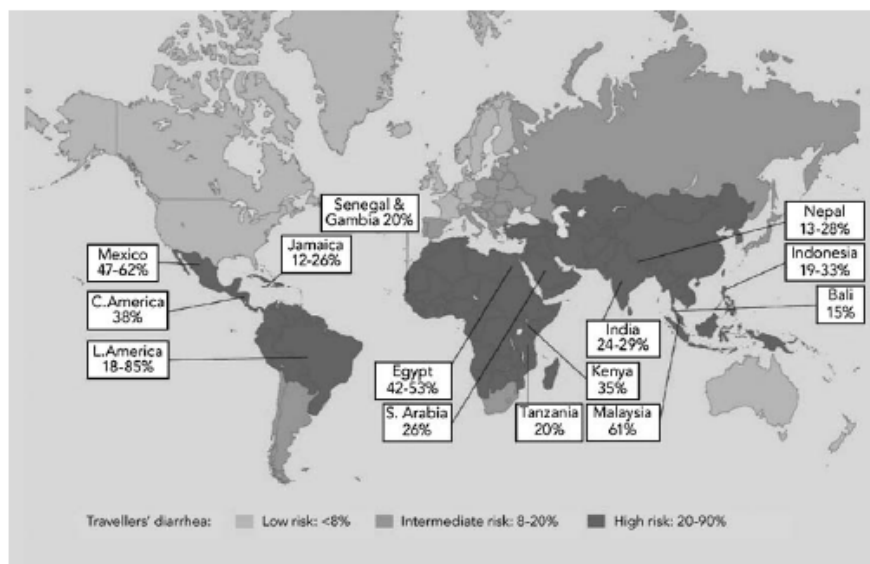
La prevalenza del colera è sottonotificata e sottostimata



**Global disease burden estimated:
3-5 million cases and 100,000-130,000 deaths per year**

V. cholerae ed ETEC sono diffusi nelle medesime aree geografiche

L' ETEC costituisce un rischio che va da medio ad alto in tutti i paesi in via di sviluppo



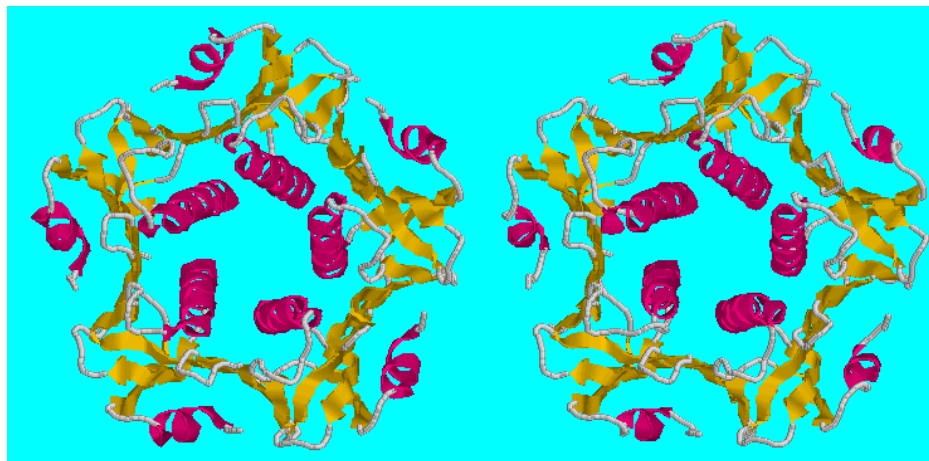
Rischio di diarrea del viaggiatore e % di casi dovuti all' ETEC

Ogni anno in tutto il mondo si verificano circa 10 milioni di casi di diarrea del viaggiatore da LT-ETEC

La tossina del colera e la tossina termolabile dell' ETEC

La subunità B della tossina colerica (CTB) e la subunità B della tossina termolabile dell'ETEC (LTB):

- **colonizzano l'intestino e legano il recettore GM1**
- **hanno un' omologia di aminoacidi dell' 82%**
- **hanno un' omologia strutturale**
- **gli anticorpi vs la CTB cross-reagiscono con LTB**



Vaccino orale contro il colera (WC/rBS)

Sospensione e granulato effervescente per sospensione orale

**Ogni dose della sospensione di vaccino (3 ml) contiene:
-1 x 10¹¹ batteri complessivi, appartenenti ai seguenti ceppi:**

Vibrio cholerae O1 Inaba, biotipo classico (inattivato con il calore)	25x10⁹ batteri
Vibrio cholerae O1 Inaba, biotipo El Tor (inattivato con formalina)	25x10⁹ batteri
Vibrio cholerae O1 Ogawa, biotipo classico (inattivato con il calore)	25x10⁹ batteri
Vibrio cholerae O1 Ogawa, biotipo classico (inattivato con formalina)	25x10⁹ batteri

Subunità B ricombinante della tossina colerica (rCTB) 1 mg
(prodotta nel *V. cholerae* O1 Inaba, ceppo 213 del biotipo classico)

Efficacia contro il colera (WC/rBS)

Luogo	Anno	Dosaggio	Numero (Età)	Follow up	Efficacia
Bangladesh	1985-8	3 dosi con un intervallo di 6 settimane	89,152 (2-65 anni)	6 mesi– 5 anni	85%
Perù, militari	1994	2 dosi a distanza di 7-11 giorni	1,563 (18-65 anni)	5 mesi	86%
Perù, Pampas	1993-5	2 dosi a distanza di 2 settimane Con 1 dose di richiamo 1 anno più tardi	21,924 (2-65 anni)	2 anni	60,5% dopo il 2° anno
Mozambico	2003-4	2 dosi con un intervallo di 15-31 giorni	11 070 (2-65 anni)	5 mesi	84%

Il vaccino orale contro il colera (WC/rBS) conferisce una protezione a breve termine verso l'ETEC

Studio	Anno	Dosaggio regime	Numero (età)	Follow up	Efficacia
Bangladesh	1985-8	3 dosi a intervalli di 6 settimane	89,152 (2-65 anni)	3 mesi	67%
Turisti Finlandesi	1989	2 dosi a distanza di almeno 1 settimana e almeno 3 gg. prima della partenza	615 (>15 anni)	Durata della vacanza (1-2 settimane)	60%
Studenti USA	1992	2 dosi a distanza di almeno 10 giorni, la prima dose assunta all'arrivo in Messico	502 (>18 anni)	Durata del soggiorno (fino a 5 settimane)	50% 7 giorni dopo la seconda dose

26 October 2012
Ebola outbreak in Democratic Republic of Congo – update

22 October 2012
Marburg haemorrhagic fever in Uganda - update

21 October 2012
Marburg haemorrhagic fever in Uganda

17 October 2012
Dengue Fever in Madeira, Portugal

10 October 2012
Novel coronavirus infection - update

8 October 2012
Ebola outbreak in Democratic Republic of Congo – update

8 October 2012
Cholera in Sierra Leone - update

4 October 2012
End of Ebola outbreak in Uganda

29 September 2012
Novel coronavirus infection - update - revised interim case definition

28 September 2012
Novel coronavirus infection - update

27 September 2012
Ebola outbreak in Democratic Republic of Congo – update

25 September 2012
Novel coronavirus infection - update

23 September 2012
Novel coronavirus infection in the United Kingdom

18 September 2012
Cholera in Sierra Leone - update

18 September 2012
Ebola outbreak in Democratic Republic of Congo – update

14 September 2012
Ebola outbreak in Democratic Republic of Congo – update

12 September 2012
Hantavirus pulmonary syndrome – Yosemite National Park, United States of America – update

8 September 2012
Cholera in Sierra Leone - update

5 September 2012
Ebola outbreak in Democratic Republic of Congo – update

4 September 2012
Hantavirus pulmonary syndrome – Yosemite National Park, United States of America

3 September 2012
Ebola in Uganda – update

30 August 2012
Ebola outbreak in Democratic Republic of Congo - update

30 August 2012
Cholera in Sierra Leone - update

22 August 2012
Cholera in Sierra Leone

21 August 2012
Ebola outbreak in Democratic Republic of Congo - update

17 August 2012
Ebola outbreak in Democratic Republic of Congo

17 August 2012
Ebola in Uganda – update

14 August 2012
Ebola in Uganda – update

10 August 2012
Avian influenza – situation in Indonesia – update

10 August 2012
Ebola in Uganda – update

3 August 2012
Ebola in Uganda – update

29 July 2012
Ebola in Uganda

23 July 2012
Cholera outbreaks in the Democratic Republic of Congo (DRC)

13 July 2012
Severe complications of hand, foot and mouth disease (HFMD) caused by EV-71 in Cambodia – conclusion of the joint investigation

Vaccini di possibile sviluppo futuro per il viaggiatore

Campylobacter

HIV

Leishmania

Shigella

Epatite E

Febbre della Rift Valley

Hantavirus

Dengue

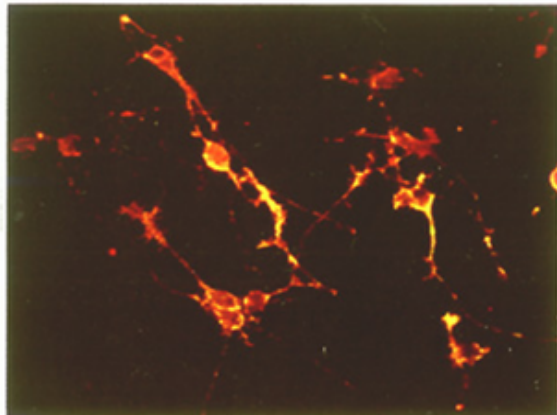
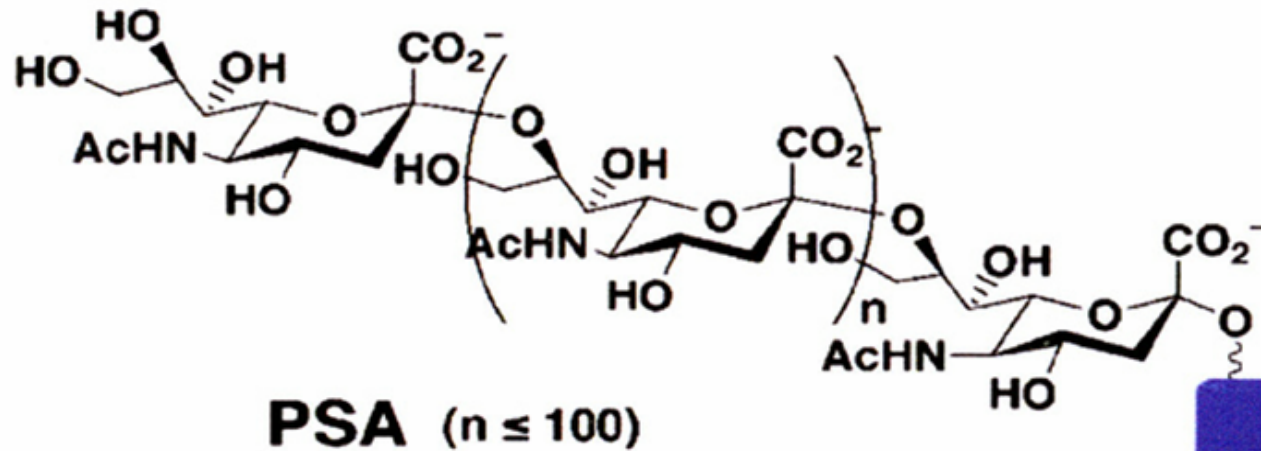
TBC

Malaria

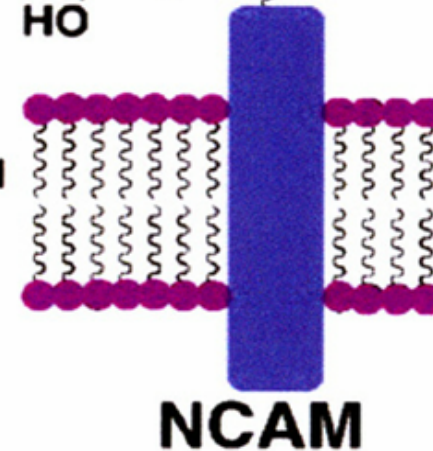
Meningococco tipo B

Febbre di Lassa

MenB capsular polysaccharide is a self antigen



Neuron or tumor cell
membrane

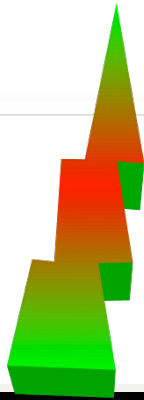
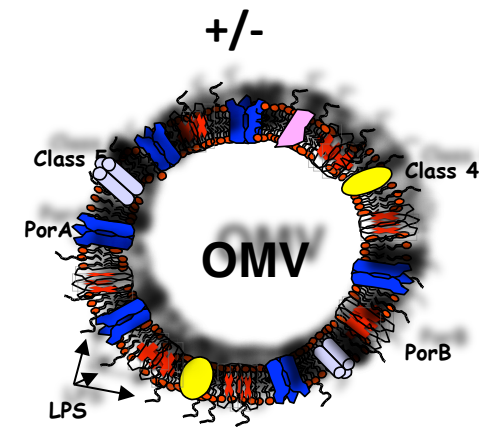
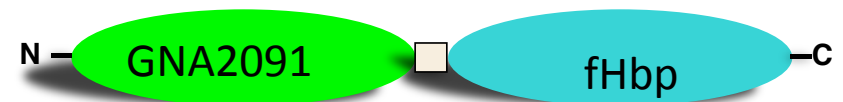
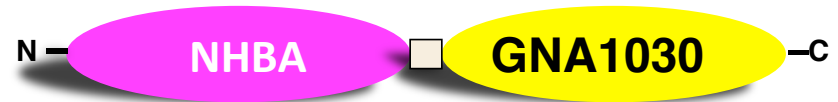


Composizione del vaccino anti-meningococco B

Impossibile visualizzare l'immagine. La memoria del computer potrebbe essere insufficiente per aprire l'immagine oppure l'immagine potrebbe essere danneggiata. Riavviare il computer e aprire di nuovo il file. Se viene visualizzata di nuovo la x rossa, potrebbe essere necessario eliminare l'immagine e inserirla di nuovo.



Formulazione vaccinale:





Candidate vaccine composition

- Multivalent vaccine:
 - fHbp- The binding of the human complement regulatory protein factor H (fH) is responsible for the down-regulation of the alternative complement pathway activation required for bacterial killing^{3,4}
 - NadA - promotes adhesion to and invasion into epithelial cells^{1,2}
 - NHBA (GNA 2132) is present in all genetically diverse *N. meningitidis* strains (A, B, C, W135, X, Y) and Universally present among isolates tested
 - OMV provides coverage of hypervirulent NZ strain (P1.4 VR2) and adds immunomodulatory effect

*Men B Vaccine Contains 4 Antigens**



fHBP 1.1



NadA



PorA
(presented as
part of an OMV)



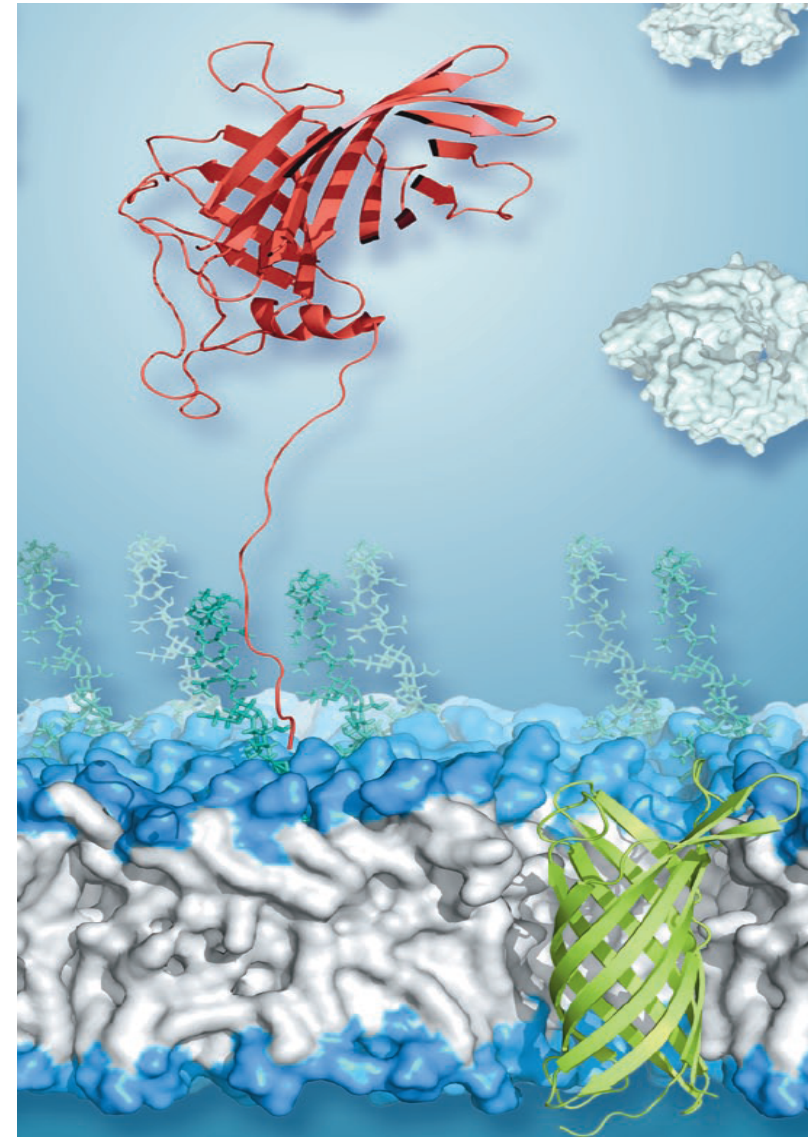
NHBA

*Two of the 3 recombinant protein antigens were combined as fusion proteins: fHBP with GNA2091 and GNA2132 with GNA1030.

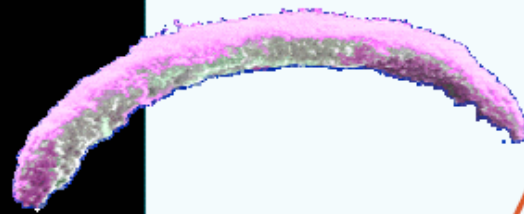
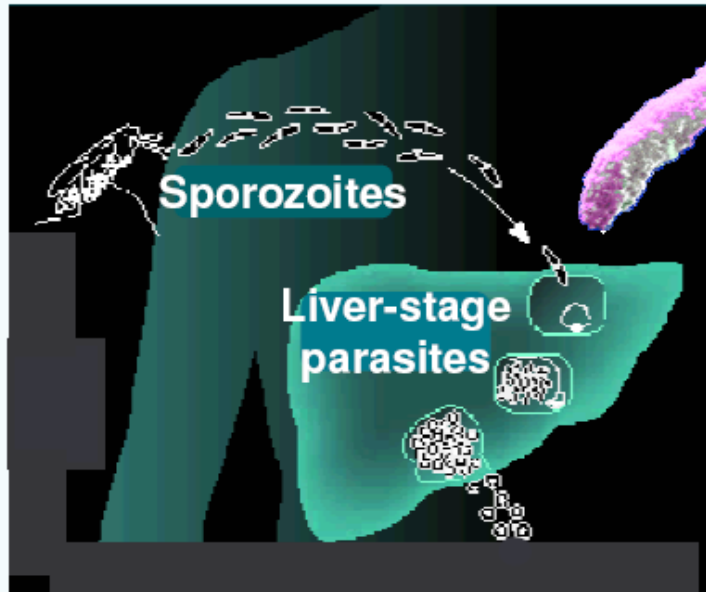
1. Comanducci M, et al. *J Exp Med*. 2002;195(11):1445-1454; 2. Capecchi B, et al. *Mol Microbiol*. 2005;55(3):687-698;
3. Schneider MC, et al. *J Immunol*. 2006;176(12):7566-7575 4. Madico G, et al. *J Immunol*. 2006;177(1):501-510.

Meningococcal Serogroup B rLP2086 Vaccine

- LP2086 was identified as a broadly protective component of an outer membrane fraction
 - ▣ Functions as a human complement factor H binding protein (mechanism to evade complement attack)
- LP2086 is surface expressed and the gene is present in all MnB clinical isolates tested
 - ▣ Two subfamilies, A & B
 - ▣ Sequence identity between subfamilies 60-75%
 - ▣ Sequence identity within subfamily >83%
 - ▣ LP2086 is expressed *in vivo*
- The vaccine is composed of two MnB LP2086 proteins; one from each subfamily
- rLP2086 elicits bactericidal antibodies
 - ▣ Activity demonstrated against subfamily A & B variant strains accounting for the majority of serogroup B disease

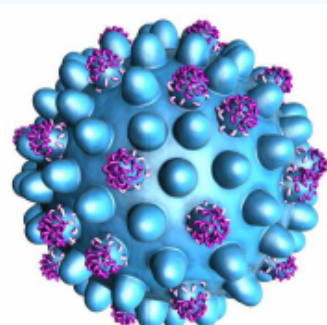
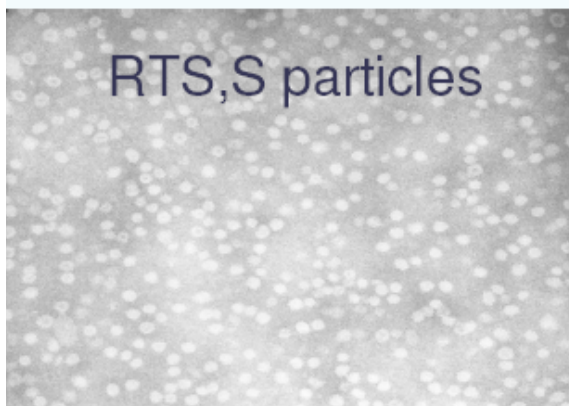
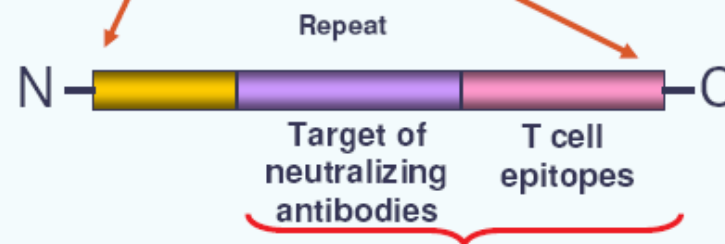


The RTS,S/AS Pre-erythrocytic Stage Vaccine: The antigen



Circumsporozoite Protein (CSP)

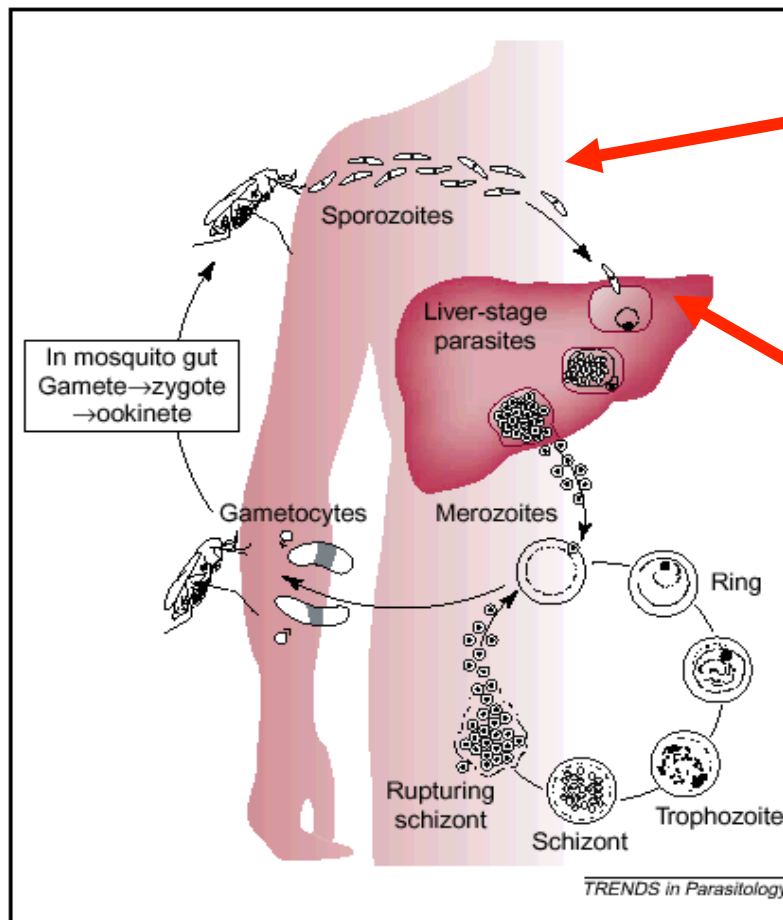
- ✓ Major surface protein of the sporozoite
- ✓ Involved in binding of sporozoite to liver cells
- ✓ Shown to be protective in animal models



co-expression of **RTS** (fusion protein) and **HBs** protein that assemble into mixed particles

Come agisce il vaccino GSK– RTS,S/AS*

Induce una forte e sostenuta immunità contro lo stadio iniziale del ciclo parassitario nell' uomo



Anticorpi
Per bloccare l' infezione

Cellule T
Per uccidere i parassiti intraepatici
e per distruggere gli epatociti
infettati

Impatta sulla carica parassitaria
emergente dal fegato

Protegge nel periodo di più alta
susceptibilità alla forma severa ed
alla morte

Alonso et al, Lancet 2004; 364:1411-20

Alonso et al, Lancet 2005, 366:2012-18

Aponte et al., Lancet. 2007 370:1543

J. Immunobiology: the immune system in health and disease – New York, Garland Science Publishing 2005; pages 12-34

*GSK Proprietary Adjuvant System

Dati di efficacia nei bambini e neonati africani

Efficacia Vaccinale nei bambini 1- 4 aa
(Mozambique, *The Lancet* 2004 and 2005, N~2,000): (1,2)

Infezione:	44.9%	6 m FU
malaria clinica:	35.3%	18 m FU
malaria severa:	48.6%	18 m FU
malaria ospedalizzata:	30.5%	18 m FU

Efficacia Vaccinale nei neonati (10 weeks old)
(Mozambique, *The Lancet* 2007, N~200): (3)

Infezione:	65%	3 m FU
malaria clinica:	65%	3 m FU

(1) Alonso, 2004: Efficacy of the RTS,S/AS02A vaccine against *Plasmodium falciparum* infection and disease in young African children: randomised controlled trial. *The Lancet*, Volume 364, Issue 9443, 16 October 2004-22 October 2004, Pages 1411-1420

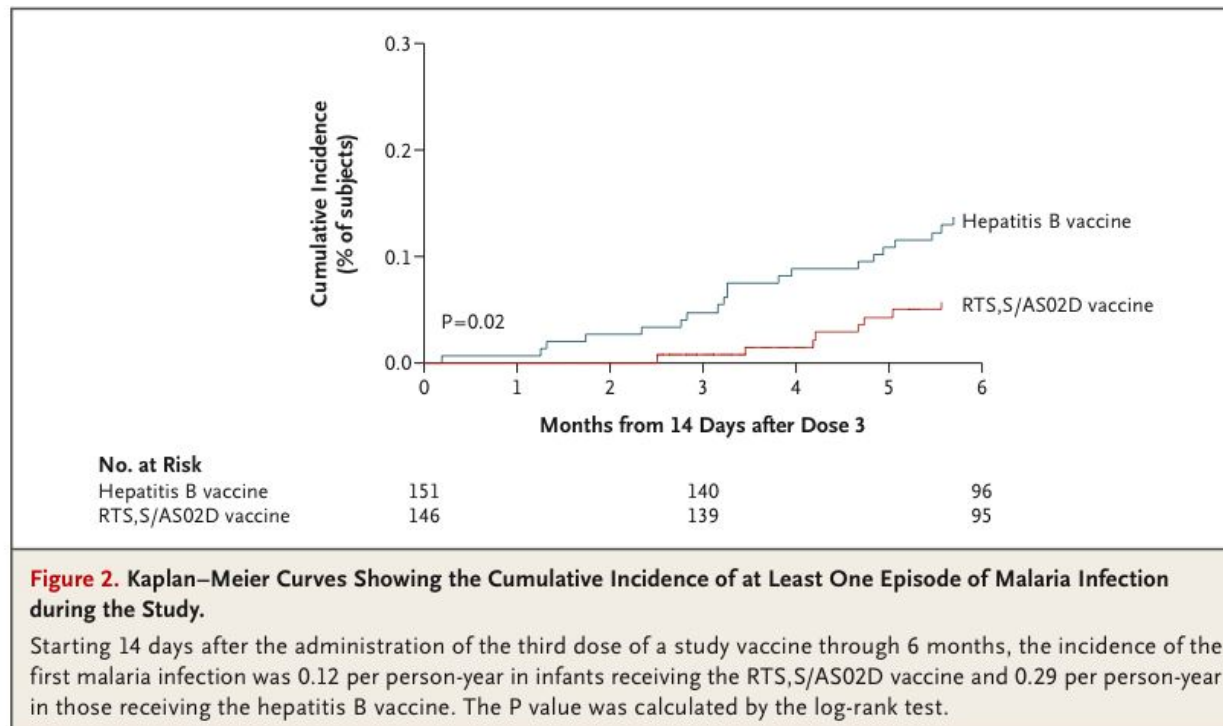
(2) Alonso, 2005: Duration of protection with RTS,S/AS02A malaria vaccine in prevention of *Plasmodium falciparum* disease in Mozambican children: single-blind extended follow-up of a randomised controlled trial. *The Lancet*, Volume 366, Issue 9502, 10 December 2005-16 December 2005, Pages 2012-2018

(3) Aponte, 2007: Safety of the RTS,S/AS02D candidate malaria vaccine in infants living in a highly endemic area of Mozambique: a double blind randomised controlled phase I/IIb trial. *The Lancet*, Volume 370, Issue 9598, 3 November 2007-9 November 2007, Pages 1543-1551

ORIGINAL ARTICLE

Safety and Immunogenicity of RTS,S/AS02D
Malaria Vaccine in Infants

- studio di fase 2B svolto in Tanzania su neonati da 8 a 16 settimane.
- VE del 65% contro l'infezione e del 58% vs forma clinica



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

DECEMBER 11, 2008

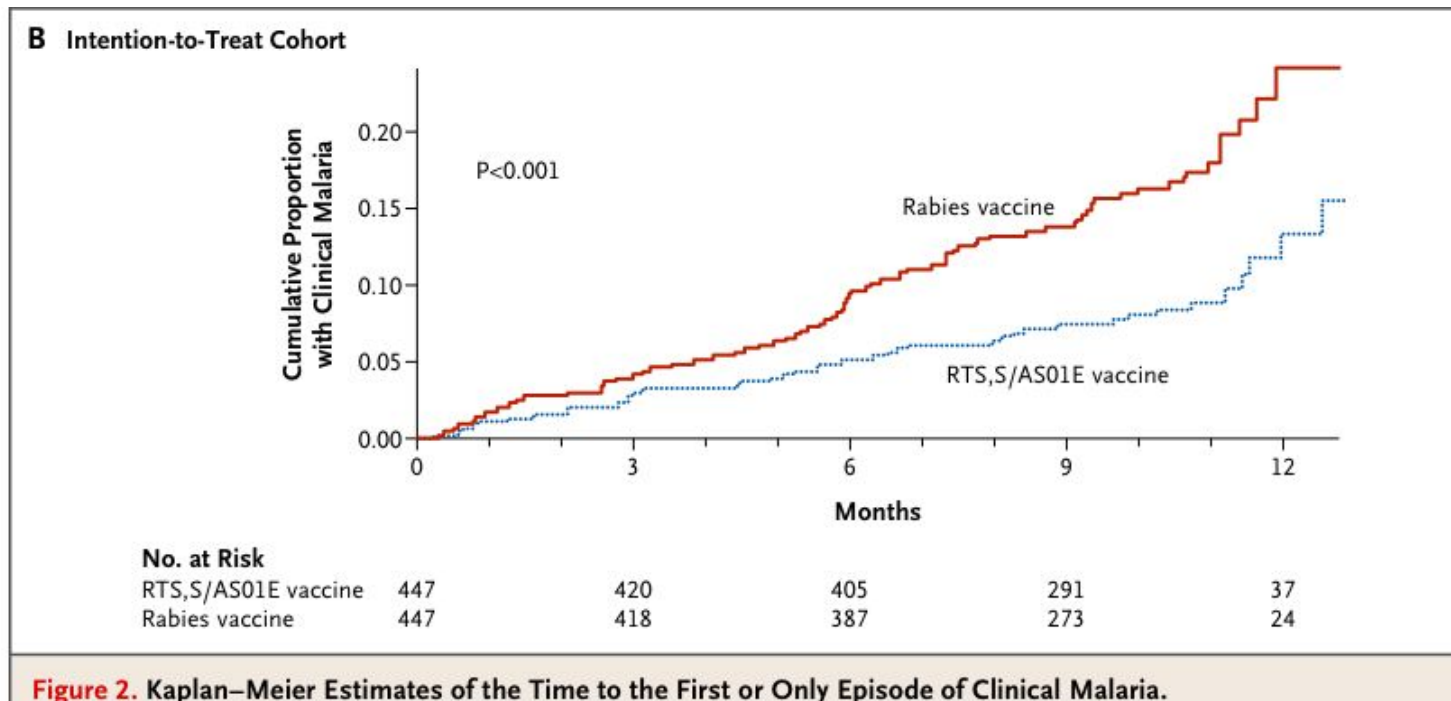
VOL. 359 NO. 24

Efficacy of RTS,S/AS01E Vaccine against Malaria
in Children 5 to 17 Months of Age

• studio di fase 2B svolti su bambini da 5 a 17 mesi in Kenia, Tanzania, Kilifi, Korogwe

• VE del 55% contro l'infezione

Bejon et al 2008 NEJM 359; 24: 2521-32



Conclusioni

- **La decisione di somministrare un vaccino al viaggiatore adulto dovrà tenere conto di diversi fattori (stato immunitario del soggetto, tipo e destinazione del viaggio, ecc.)**
- **Oltre al rischio individuale, andrà valutata la possibilità di importazione di agenti patogeni da aree endemiche**
- **Le vaccinazioni sono integrative e non sostitutive delle norme comportamentali di profilassi generale**
- **Occorre trovare metodi comunicativi efficaci (percezione del rischio non sempre adeguata)**

**Grazie per l'attenzione
e Buon viaggio a Tutti!**

