

I vaccini per le patologie oro-fecali e per la diarrea del viaggiatore

G. Gabutti

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



In collaborazione con

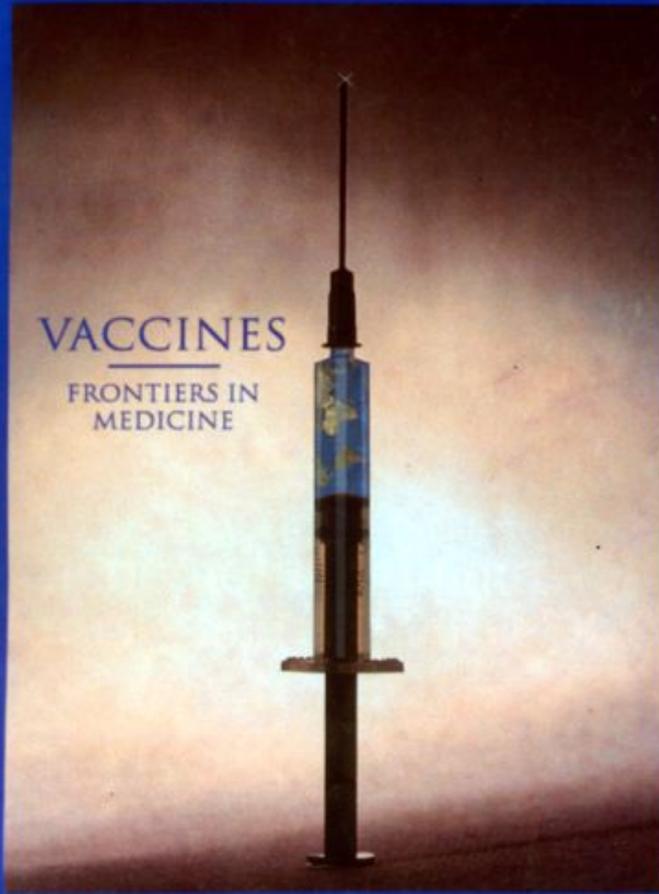
**7° CORSO DI FORMAZIONE ED AGGIORNAMENTO PROFESSIONALE
IN
"MEDICINA DEI VIAGGIATORI"
CONVEGNO NAZIONALE "LE INNOVAZIONI IN MEDICINA DEI VIAGGIATORI!"**

SCIENCE

2 SEPTEMBER 1994
VOL. 265 • PAGES 1333-1496

\$6.00

VACCINES
FRONTIERS IN
MEDICINE

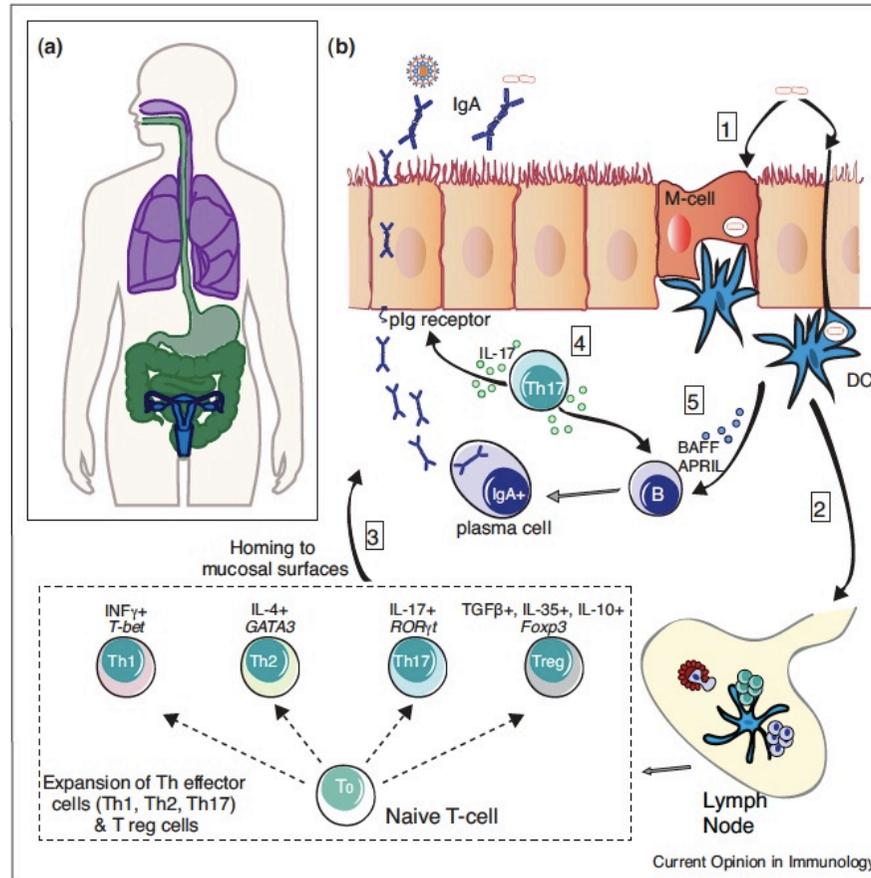


“...l'impatto delle vaccinazioni sulla salute delle popolazioni può difficilmente essere sopravvalutato. Con l'eccezione dell'acqua potabile, nessun'altra modalità, neppure gli antibiotici, hanno avuto un maggiore effetto sulla riduzione della mortalità e sulla crescita della popolazione”

Plotkin

Aspetti innovativi dei vaccini e delle vaccinazioni

- **Produzione Antigene**
- **Potenziamento/ottimizzazione della risposta immune**
- **Nuovi sistemi di somministrazione**
- **Nuove frontiere dell'immunizzazione**



Mucosal Immunity.

Mucosal surfaces (A) constitute the largest interface between the body and the external environment, including the respiratory (purple), gastrointestinal (green) and genital (blue) tracts. **Mucosal immunity (B)** plays a crucial role in defense against invading pathogens at the epithelial cell surface, involving a complex network of innate and adaptive immune components. Continuous pathogen surveillance is mediated by specialized antigen transport cells (M-cells) and antigen processing cells (DCs) (1).



Immunità mucosale: una valida e realistica opportunità

- **La maggior parte delle infezioni si verificano a livello delle mucose**
- **Nonostante ciò, attualmente gli interventi vaccinali si basano sulla somministrazione per via parenterale**
- **La vaccinazione per via mucosale comporta numerosi vantaggi e rappresenta una valida e realistica opportunità in ambito vaccinale**

I vaccini mucosali

- ❑ La vaccinazione mucosale, stimolando una risposta immunitaria locale specifica, può “bloccare l’ingresso” del patogeno
- ❑ Lo sviluppo di vaccini mucosali efficaci rappresenta una priorità e una sfida
- ❑ OMS (feb. 09): per sviluppare vaccini contro i patogeni intestinali è necessario indurre l’immunità mucosale a livello dell’intestino.
- ❑ **Vaccini mucosali oggi disponibili:**
 - ❑ replicativi - vivi attenuati (OPV, Tifo, Rotavirus, Influenza)
 - ❑ cellula intera inattivato + subunità B ricombinante della tossina colerica (rCTB)

Compartimenti del sistema immunitario

Benché ubiquitario nell'organismo, il sistema immunitario è diviso in compartimenti, interconnessi ma distinti

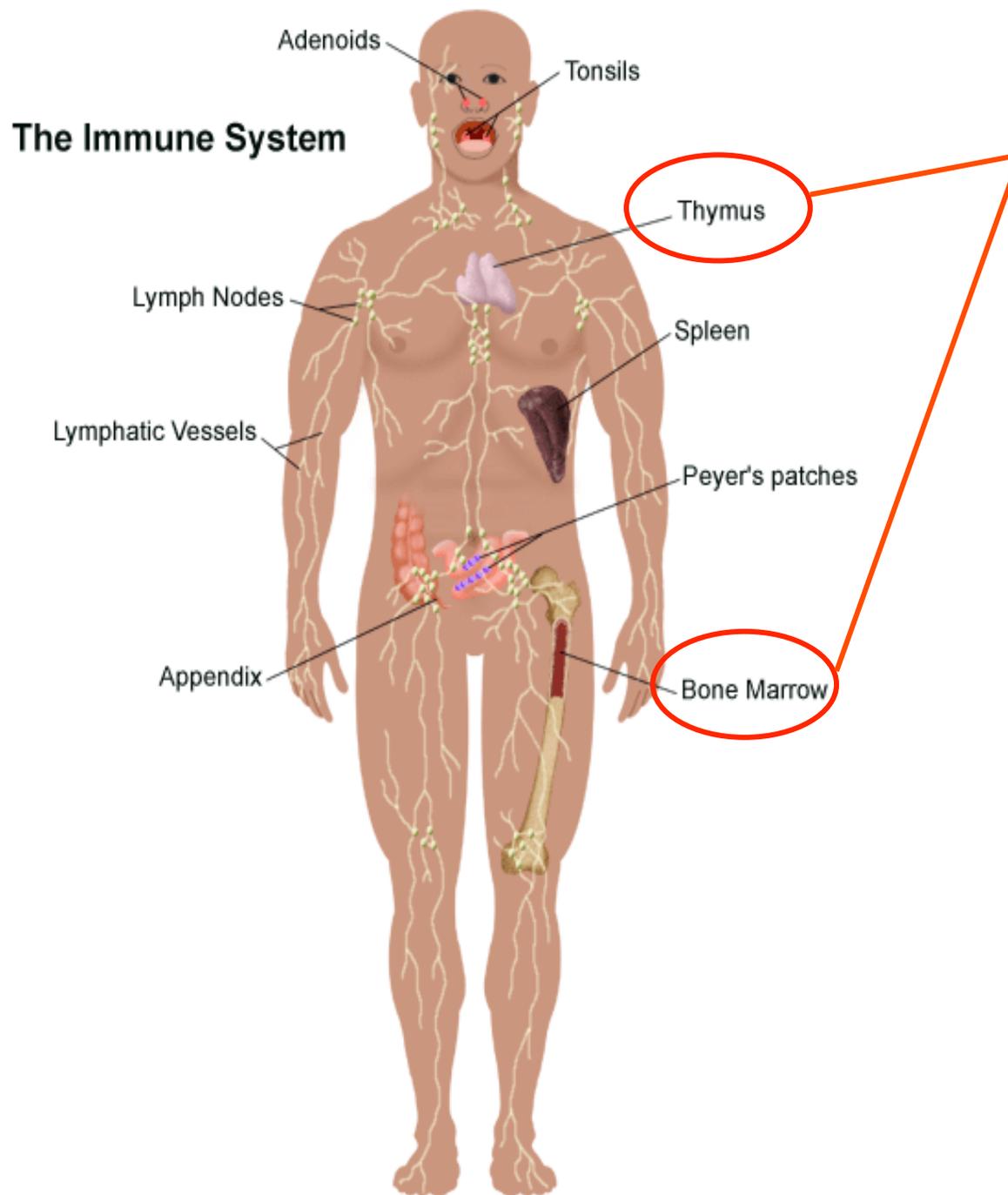
Compartimenti filogenetico-funzionali:

- **Immunità innata (costitutiva, aspecifica)**
- **Immunità acquisita (inducibile, specifica)**

Compartimenti anatomico-funzionali:

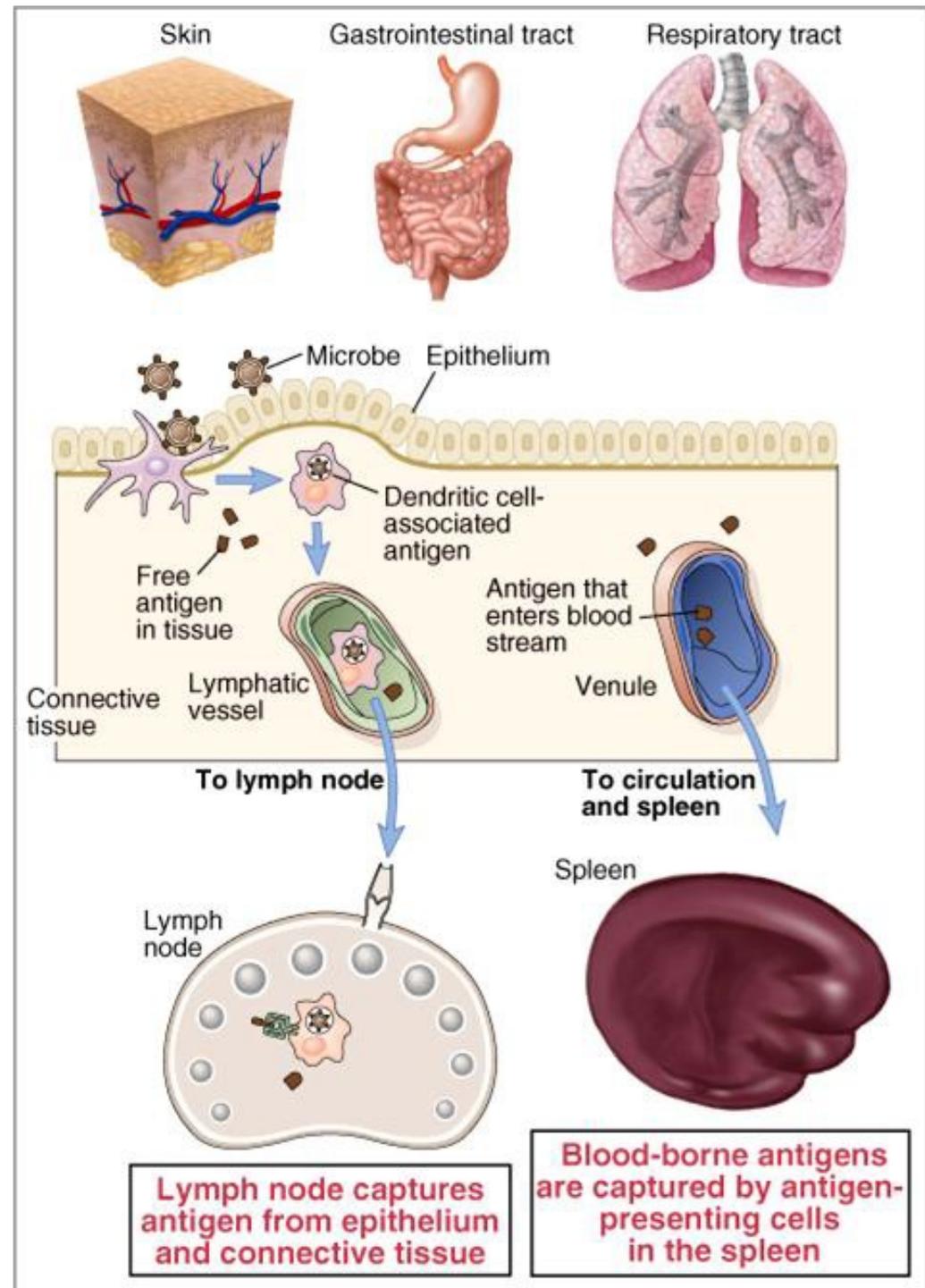
Timo – Midollo osseo – Milza – Linfonodi –
MALT (*SALT, NALT, BALT, GALT*)

**Principali
organi
linfoidi**

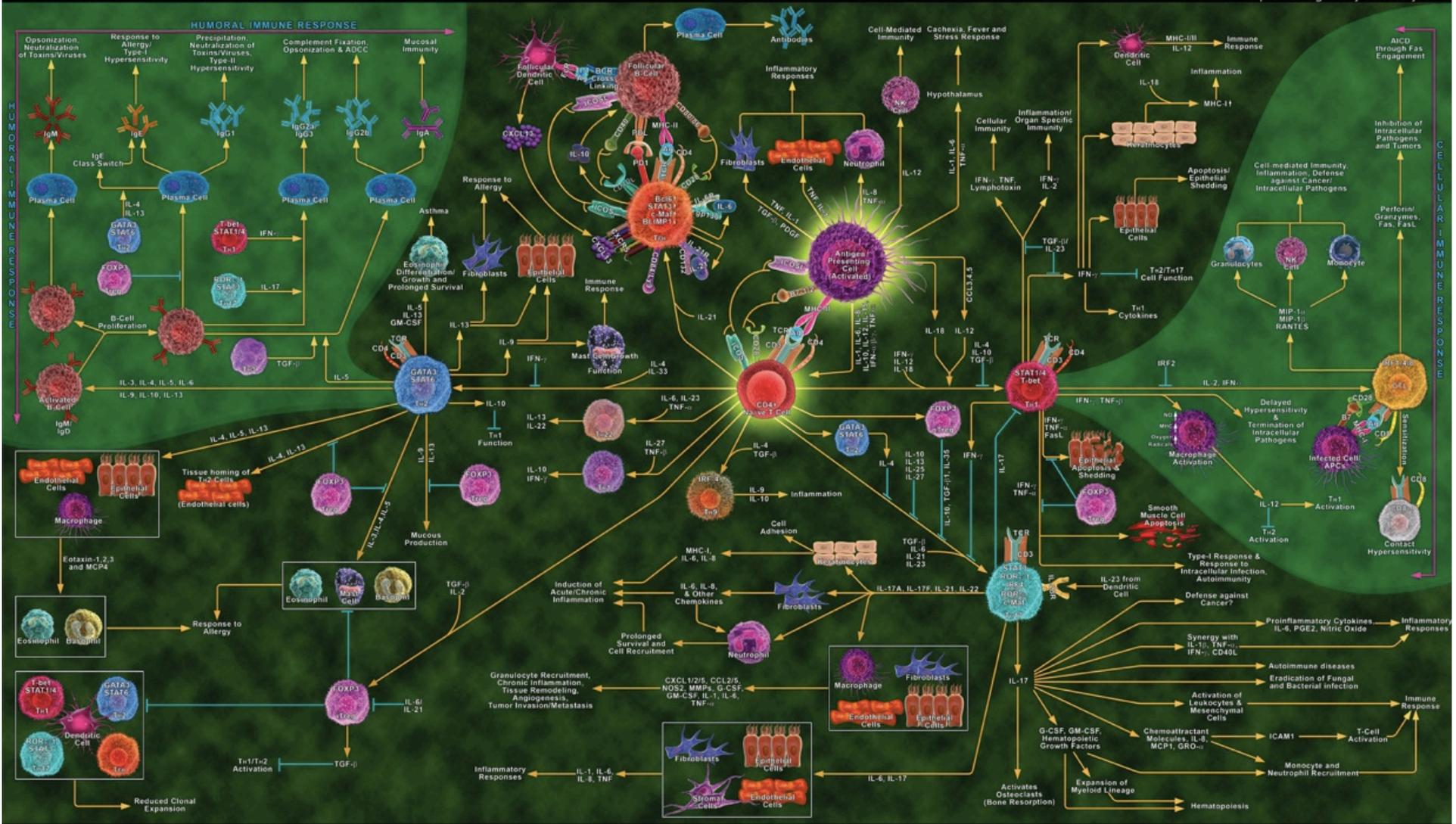


**Organi
linfoidi
primari**

Sedi e connessioni degli organi linfoidi dell'immunità mucosale (MALT)



Immunologic Networks



Fattori che influenzano il tipo di risposta e l'efficacia vaccinale

Nell'infezione naturale, il tipo di microrganismo, la sua via di entrata nell'ospite e la sede di concentrazione prevalente determinano il tipo di risposta immunitaria, che sarà la più idonea alla sua eliminazione.

Anche per i vaccini il tipo di formulazione e la via di somministrazione influenzano il tipo di risposta e l'efficacia

Fattori che influenzano il tipo di risposta e l'efficacia vaccinale

La **risposta umorale** esercita un ruolo fondamentale nella neutralizzazione dei virus e delle tossine batteriche e nel prevenire l'adesione di microrganismi extracellulari ai recettori sulle cellule ospiti, mentre **l'immunità cellulare** è necessaria per eliminare i patogeni intracellulari

L'uso di **vaccini interi, vivi od attenuati** in qualsivoglia modo, specie se somministrati per le vie naturali dell'infezione, soddisfa generalmente tutti i requisiti necessari, mentre con l'uso di **Ag solubili** non si raggiungono le cellule immunocompetenti specifiche o non si promuovono risposte efficaci con il solo stimolo mediato dal TCR

VANTAGGI E SVANTAGGI DELLE VARIE VIE DI SOMMINISTRAZIONE

	PARENTERALE	NASALE	ORALE
Via di somministrazione	Iniezione (richiede personale addestrato)	Dispositivo apposito (richiede cooperazione)	Semplice ingestione
Rischio nella somministrazione	Possibile trasmissione di infezioni da aghi o siringhe contaminati	Minimo (non richiesti aghi o siringhe)	Minimo (non richiesti aghi o siringhe)
Adiuvante richiesto	Usualmente alluminio, molti sistemi efficaci	Richiede adiuvante mucosale	Richiede potente adiuvante mucosale
Dose di antigene richiesta	Bassa	Media (trasporto efficiente attraverso l'epitelio nasale – potenziato da sostanze bioadesive)	Alta (digestione e scarso assorbimento – potenziato da incapsulamento)
Risposta immune	Potente B sistemica e T	B e T mucosale e sistemica – può indurre tolleranza	B mucosale e modesta sistemica – può indurre tolleranza
Efficacia protettiva	Elevata in molti modelli	Buona in alcuni modelli	Buona, pochi modelli
Uso clinico	Estensivo	Uso limitato, trials	N° limitato per le subunità, ma uso estensivo per attenuati
Sicurezza	Elevata per subunità, effetti avversi con attenuati o uccisi	Largamente ignoti, trasporto di antigene al tessuto nervoso in animali	Elevatissima

Peculiarità della via di somministrazione mucosale

Poiché la maggior parte dei patogeni infetta l'organismo a livello delle superfici mucosali, la secrezione di IgA mucosali ed il sistema cellulo-mediato mucosale forniscono la prima linea di difesa anti-infettiva

Tuttavia:

- L'immunità locale non è innescata efficientemente a seguito di immunizzazione sistemica**
- L'immunità locale è compartimentalizzata e l'immunizzazione di una sede mucosale non innesca efficientemente l'immunità su altre mucose**
- Il sistema immunitario mucosale non è solo strutturato per la difesa dalle infezioni, ma anche per rendere tollerati la grande massa di antigeni ambientali innocui che entrano in contatto con le mucose (inalanti innocui, alimenti, patogeni saprofiti, ecc.)**

Requisiti specifici di un vaccino mucosale

Specificità, protezione, immunogenicità, induzione di memoria

CAPACITA' DI RAGGIUNGERE EFFICACEMENTE I TESSUTI LINFOIDI MUCOSALI

- resistere a degradazione enzimatica (es. enzimi gastrointestinali)
- resistere alla clearance meccanica (es. epitelio mucociliare)
- sopperire alla scarsa efficienza dell' uptake mucosale

ESSERE ADEGUATAMENTE SUPPORTATO NELL' INDURRE RISPOSTA EFFETTRICE E NON SOPPRESSORIA

- stimolare adeguatamente l'immunità innata, in modo che venga innescata la risposta immunitaria specifica appropriata

Alcuni esempi

Polio vaccines and polio immunization in the pre-eradication era: WHO position paper

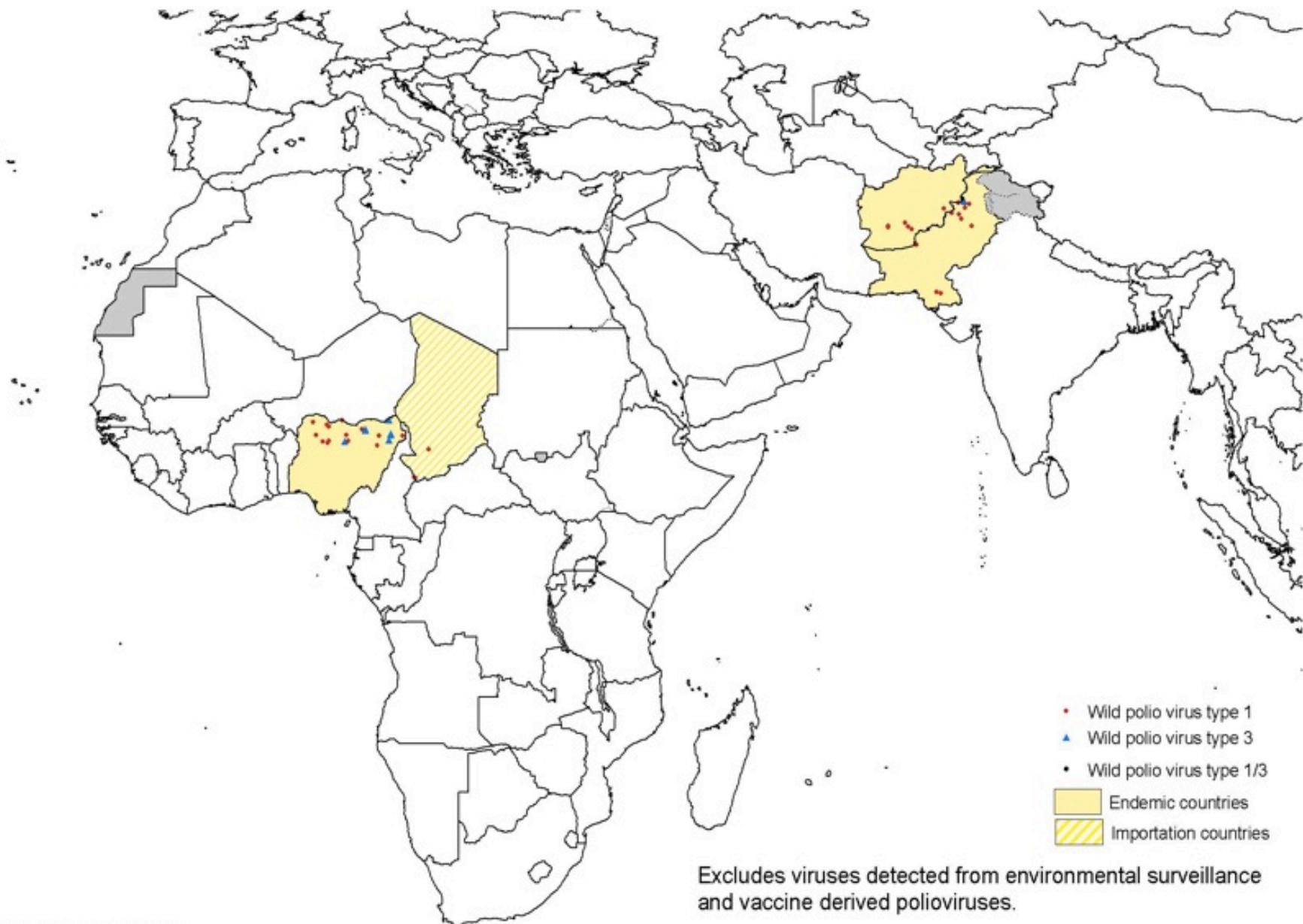
Published in WER 4 June, 2010

Immune response to infection and vaccination

- Immunocompetent individuals develop protective immunity through induction of circulating and mucosal immune responses
- Presence of neutralizing antibody against polioviruses is a reliable correlate of protection
- Immunity induced by one of the 3 serotypes does not provide protection against the other 2 serotypes
- Mucosal immunity (IgA) decreases local replication and provides a barrier to viral shedding



Wild Poliovirus - 2012



Data at HQ as of 17 April 2012

La malattie diarroiche

- **2 milioni di morti/anno: terza causa di morte per malattie infettive a livello globale**
- **Fino all' 80% degli episodi diarroici nei viaggiatori sono di natura batterica, causati per lo più da ceppi di *E. coli enterotossigena (ETEC)*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Salmonella* e Colera (i casi lievi di colera risultano indistinguibili da altre cause di malattia diarroica acuta)**
- **L' aumentata frequenza dei casi di resistenza ai farmaci è fonte di grande preoccupazione**
- **Lo sviluppo di vaccini contro agenti patogeni intestinali rappresenta una sfida difficile a causa dell' elevato numero di patogeni e per la necessità di indurre l' immunità mucosale a livello dell' intestino**

Colera

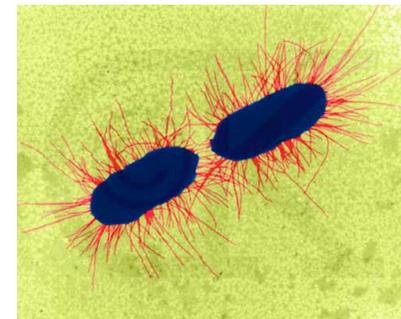
Il colera rappresenta un sostanziale problema sanitario in molti paesi dell' Africa, dell' Asia, dell' America Centrale e Meridionale nei quali è endemico.

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

La prevalenza del colera è sottotificata e sottostimata

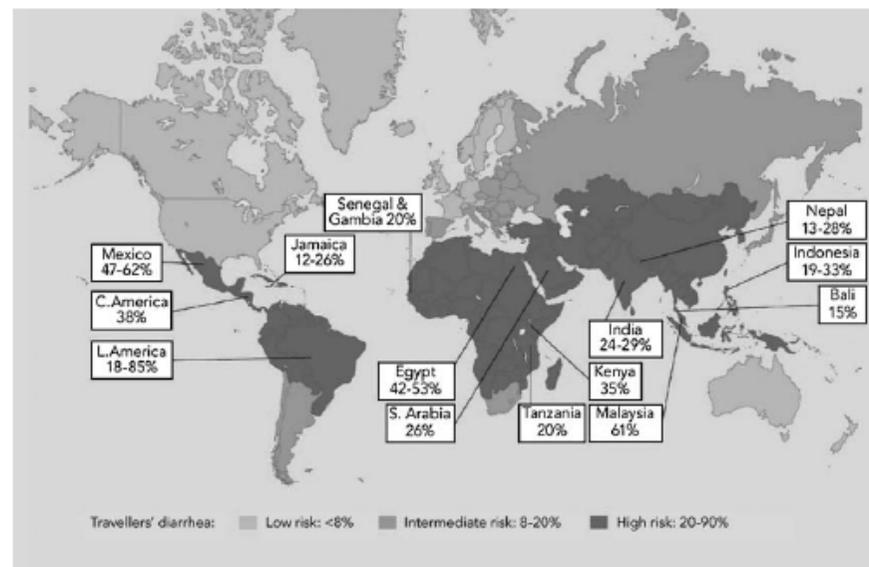
La malattie diarroiche - ETEC

- **l'ETEC è responsabile di circa 200 milioni di casi e 170.000-380.000 morti ogni anno.**
- **Ripetute infezioni da ETEC e diarrea persistente non sono rare nei bambini dei paesi in via di sviluppo**
- **ETEC produce sia la tossina termolabile (LT) che la tossina termostabile (ST) che causano la diarrea acquosa: la LT viene prodotta da circa il 66% dei ceppi di ETEC, sia da sola che in combinazione con la ST.**



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



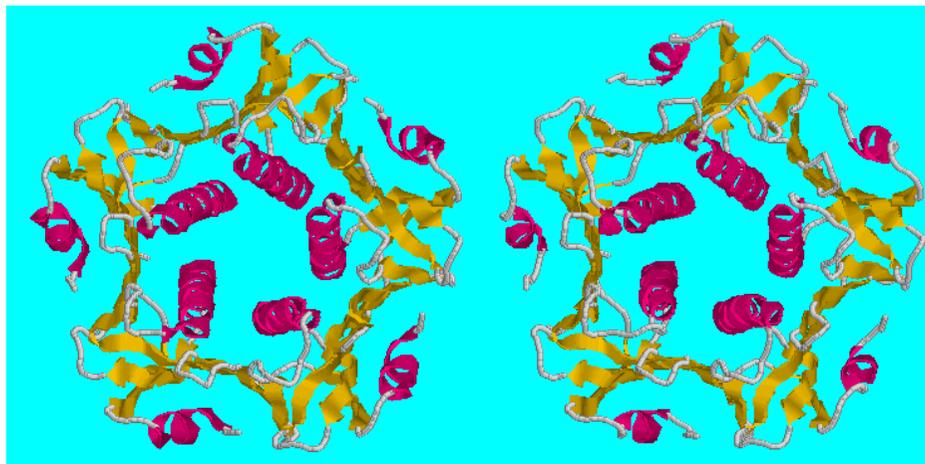
Rischio di diarrea del viaggiatore e % di casi dovuti all' ETEC

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**



Vaccini anticolerici

	Tradizionale	CVD 103 HgR	WC/rBS
<u>Somministrazione</u>	parenterale	orale	orale
<u>Numero di dosi</u>	2	1	2-3
<u>Efficacia protettiva</u>	30-50%	62-100%	85-90%
<u>Durata protettiva</u>	< 3 mesi	6 mesi	78% (a 1 anno) 63% (a 3 anni)
<u>Efficacia anti-ETEC</u>	No	No	Sì (52 %)
<u>Tollerabilità</u>	Effetti avversi locali	Sicuro, lievi disturbi gastroenterici	Sicuro, lievi disturbi gastroenterici

**Efficacia limitata.
Non più utilizzato**

**Efficacia breve
Non più prodotto**

**Sulla base delle evidenze sperimentali,
l'OMS ha emesso nel 2001 un
documento di consenso:**



- **L'efficacia protettiva del vaccino parenterale è modesta, di breve durata e non previene la trasmissione dell' agente infettivo**
- **I nuovi vaccini rappresentano un significativo miglioramento in termini di efficacia, durata della protezione, tollerabilità, comodità di assunzione**

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)	25x10 ⁹ batteri
Vibrio cholerae O1 Inaba, biotipo El Tor (inattivato con formalina)	25x10 ⁹ batteri
Vibrio cholerae O1 Ogawa, biotipo classico (inattivato con il calore)	25x10 ⁹ batteri
Vibrio cholerae O1 Ogawa, biotipo classico (inattivato con formalina)	25x10 ⁹ batteri

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

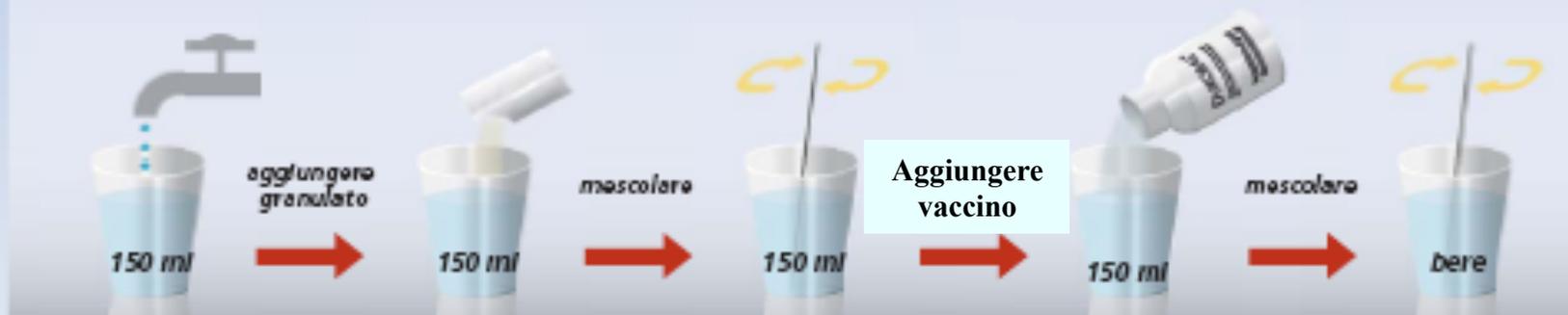
Vaccino orale contro il colera (WC/rBS)

Sospensione e granulato effervescente per sospensione orale

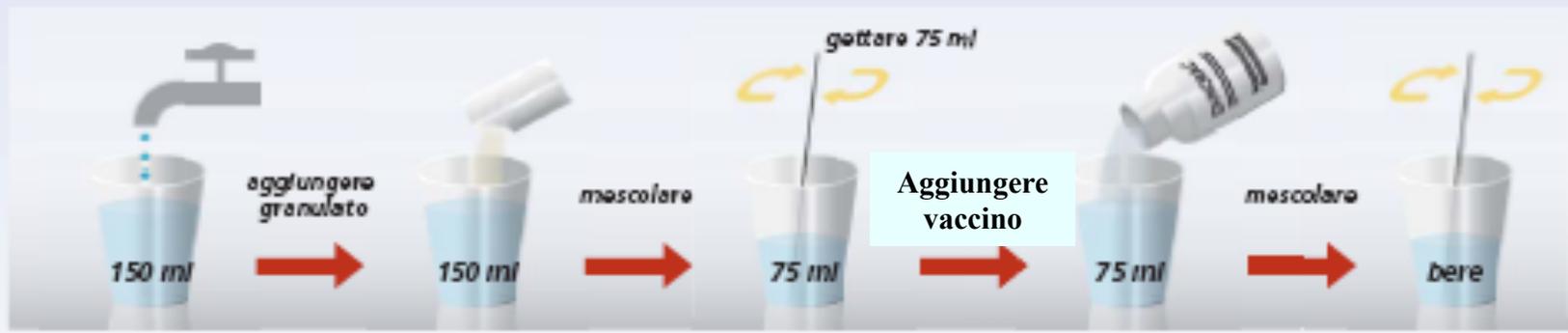
Preparazione

si prepara miscelando la sospensione di vaccino (contenuta nel flacone) in una soluzione di acqua e bicarbonato di sodio (contenuto nella bustina)

Adulti e Bambini >6 anni



Bambini dai 2 ai 6 anni



Si assume per via orale con un tampone bicarbonato che protegge gli antigeni dall'acidità gastrica.

Vaccino orale contro il colera (WC/rBS)

Sospensione e granulato effervescente per sospensione orale



- **È di facile assunzione**
- **Controindicazioni:** bambini <2 anni, malattie febbrili o gastrointestinali acute
- **Se l'intervallo tra le dosi della primovaccinazione è >di 6 sett. si deve ricominciare la primovaccinazione**



Vaccino WC/rBS



Il vaccino deve essere somministrato con una aggiunta di bicarbonato.*

**Il vaccino e la sostanza tampone sono mescolati in:
150 ml di H₂O per i soggetti > 5 anni
75 ml di H₂O per i bambini 2-5 anni**

**Si deve evitare di mangiare da 1 h prima ad 1 h dopo
la somministrazione del vaccino**

*** Per evitare che il succo gastrico distrugga la Subunità-B
ricombinante della tossina batterica**

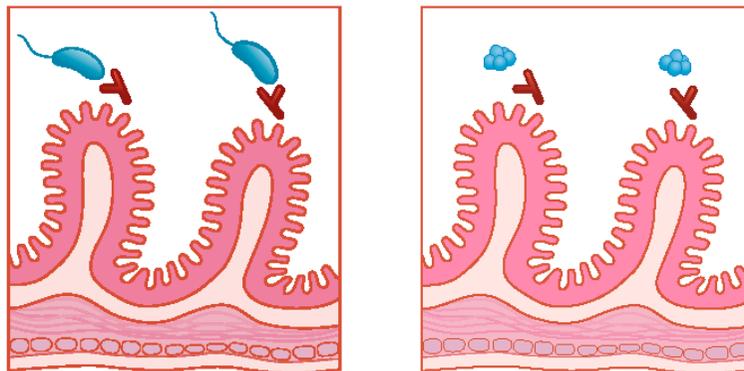
Vaccino orale contro il colera (WC/rBS)

Modalità di azione

Il vaccino agisce inducendo la produzione di Ab contro i componenti batterici e la CTB.

Gli Ab intestinali antibatterici ostacolano l'adesione dei batteri alla parete intestinale impedendo così la colonizzazione del *V. cholerae* O1.

Gli Ab intestinali antitossina ostacolano il legame della tossina colerica con la superficie della mucosa intestinale prevenendo così i sintomi diarroici mediati dalle tossine.

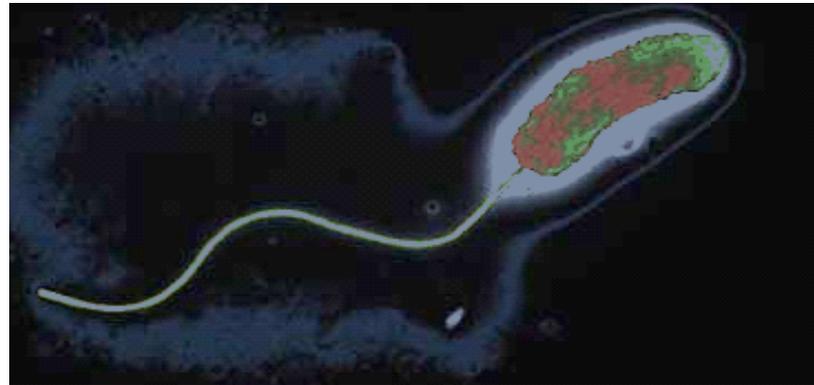


Efficacia un vaccino orale contro il colera (WC/rCTB)

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	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

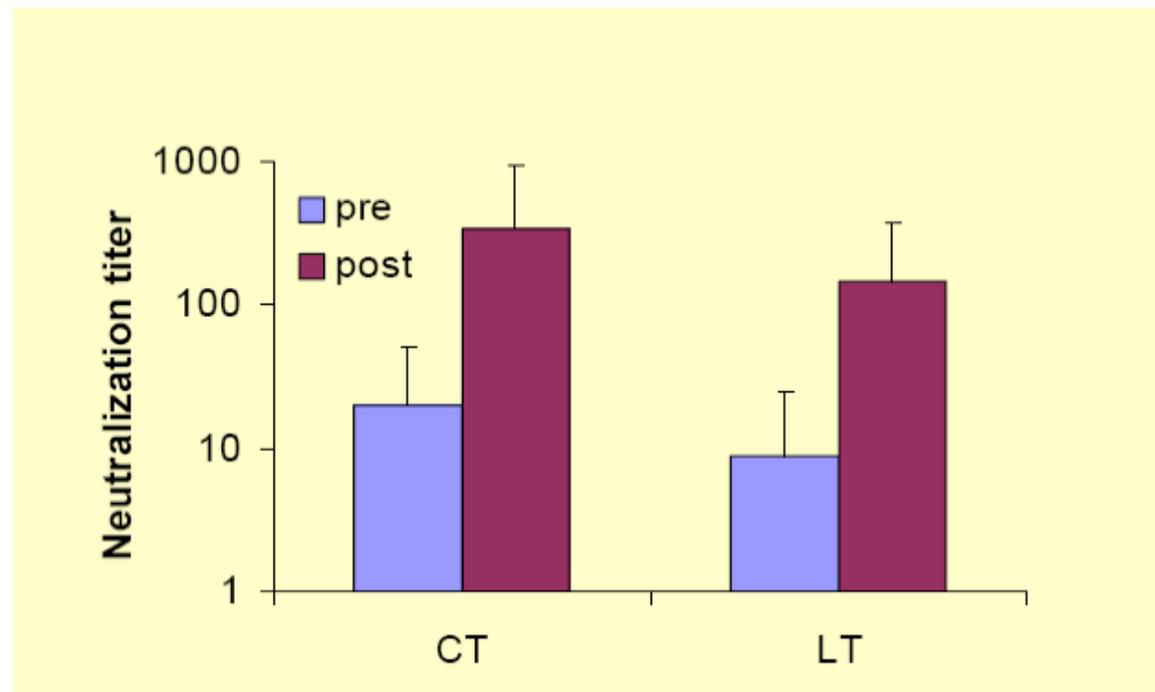
Efficacia di WC/rBS contro il colera

E' efficace anche verso la NUOVA variante emergente del *V. cholerae*: biotipo El Tor ma produttrice di tossina del biotipo classico.



Il vaccino orale contro il colera conferisce una protezione a breve termine verso l'ETEC

Test di neutralizzazione in vitro hanno dimostrato che anticorpi circolanti indotti dal vaccino (WC/rBS) verso la subunità B della tossina colerica, riconoscono e neutralizzano la tossina termolabile dell'ETEC



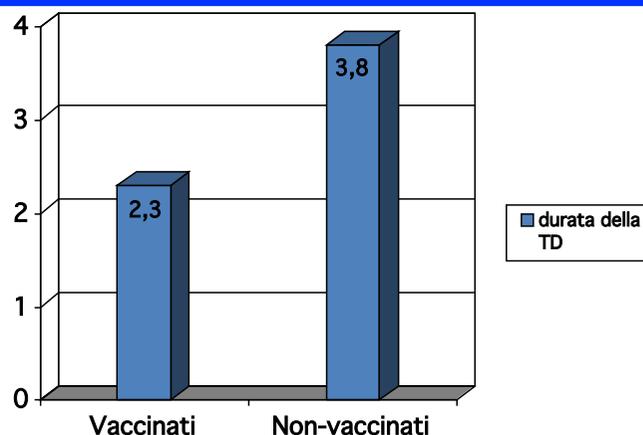
Il vaccino orale contro il colera (WC/rBS) conferisce una protezione a breve termine verso l'ETEC

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

Riduzione della diarrea del viaggiatore con un vaccino contro il colera WC/rBS in giovani viaggiatori ad alto rischio

Efficacia del vaccino WC/rBS nei confronti della diarrea del viaggiatore è stata del 57%

Il numero di pazienti da trattare per evitare un caso di diarrea è di 4.5



Fonte: Torrell et al. Vaccine 2009

La durata media della diarrea è stata inferiore nei viaggiatori vaccinati rispetto ai non vaccinati (quasi 2 giorni in meno)

L'esperienza italiana



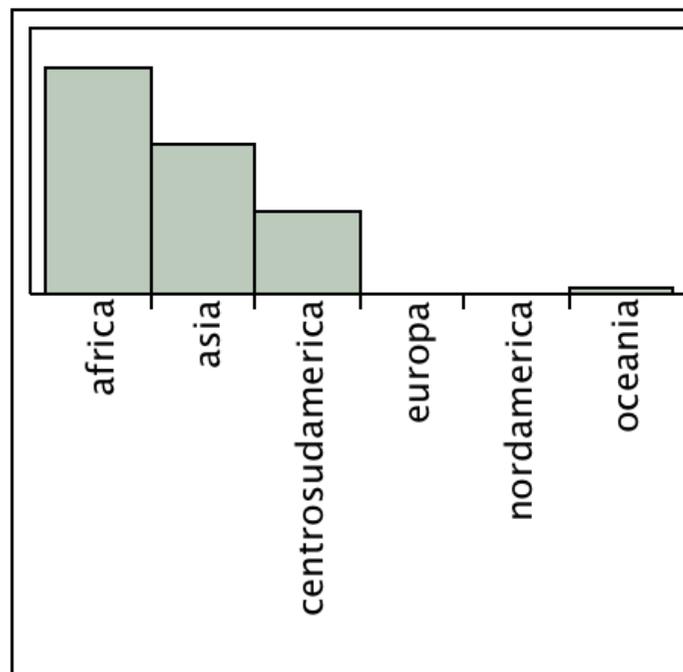
Obiettivo: valutare se i viaggiatori, vaccinati con il vaccino (WC/rBS), che si recavano in aree ad alto rischio per la diarrea del viaggiatore (TD), riportavano TD.

296 questionari (nel 2008-09)

↳ **67,2% vaccinati**

Motivo del viaggio:

↳ **turismo (66,8%),**



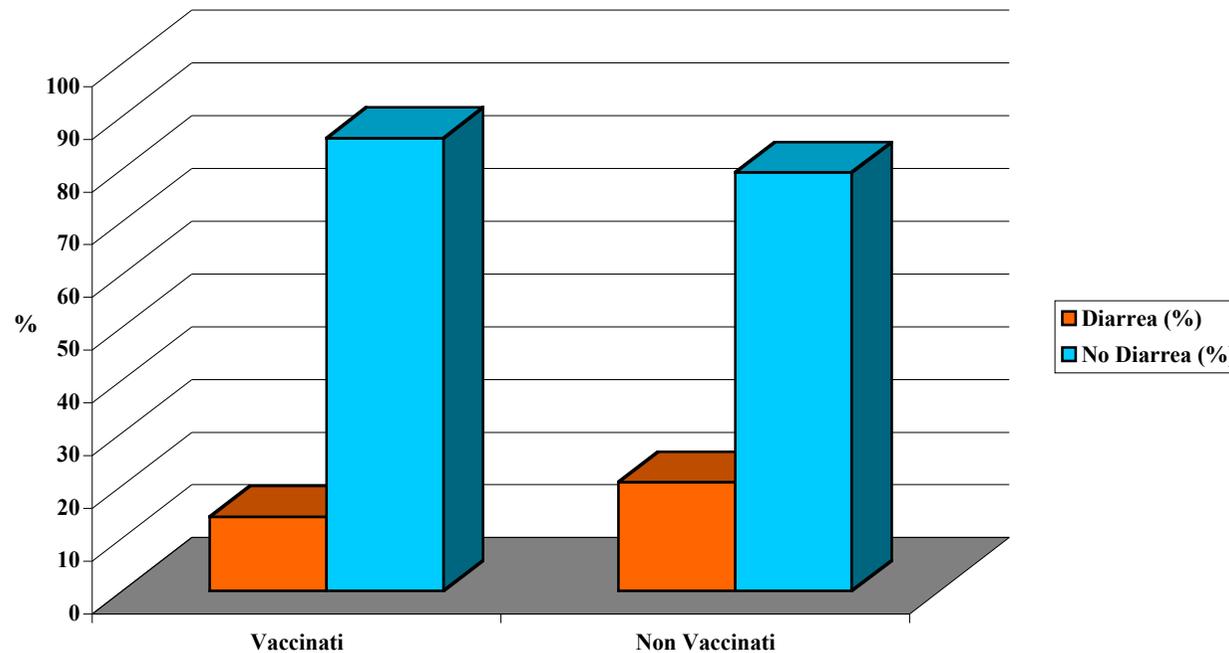
Durata media del viaggio:

22 gg.

Età media dei soggetti:

38,2 aa

L'esperienza italiana



L'incidenza della diarrea nei soggetti vaccinati è stata del 14,1%.

Altri studi recenti riportano 17,4%-23%, con un'efficacia del vaccino nella prevenzione della diarrea del viaggiatore pari al 39,7-57%.

L'esperienza italiana

Comparsa di diarrea	vaccinati	non vaccinati	p
in soggetti <35 anni	13,7%	27,1%	0,047
durante viaggi effettuati per cooperazione o lavoro	14,1%	35%	0,013
durante viaggi effettuati per cooperazione o lavoro da soggetti < 35 anni	16,2%	50%	0,0394
viaggio di durata oltre i 28 giorni	12,1%	40%	0,039
viaggio di durata oltre i 28 giorni in centro-sud America	0%	80%	
viaggio di durata oltre i 28 giorni per cooperazione o lavoro	5%	43,8%	0,0121

Shanchol e mORCVAX

Contengono *V. Cholerae* inattivato dei sierogruppi O1 e O139.

Sono disponibili in vial. Non richiedono tampone o acqua per la somministrazione.

Posologia: 2 dosi a distanza di 14 giorni da 1 anno di età. Un dose di richiamo è raccomandata dopo 2 anni.

Sono considerati vaccini sicuri

Efficacia di Shanchol e mORCVAX contro il colera

L'efficacia protettiva del vaccino in tutti i gruppi di età dopo 2 dosi è stata del 66%, risultati simili sono stati ottenuti sia nei bambini (1-5 anni) che negli adulti).

Dal 2006 è in corso un ampio studio, in doppio cieco controllato vs. placebo, in India, che include 66.900 soggetti di età > 1 anno. I risultati dopo 2 anni hanno mostrato un'efficacia protettiva del 67%, dopo l'assunzione di 2 dosi.

Vaccini contro il colera in sviluppo

- **Un vaccino orale vivo attenuato, sierogruppo O139 (in fase clinica)**
- **Un vaccino orale vivo attenuato, O1 El Tor, modificato per esprimere e secernere alti livelli di CTB (in fase clinica)**
- **Un vaccino orale a base di semi di riso transgenico che esprimono 30 µg di CTB per seme (sperimentato solo in modelli animali)**

WHO position paper on cholera vaccines

26 March 2010

- **Cholera control should be a priority in endemic areas.**
- **Given the availability of 2 oral cholera vaccines and data on their efficacy, field effectiveness, feasibility and acceptance in cholera-affected populations, these vaccines should be used in conjunction with other prevention and control strategies in areas where the disease is endemic, and immunization should be considered also in areas at risk for outbreaks.**
- **Cholera vaccination should be used in conjunction with other interventions. Vaccination provides an immediate short-term response while the longer term interventions such as improving water and sanitation are put into place.**
- **Although all age groups are vulnerable to cholera, where resources are limited immunization should be targeted at high-risk children aged ≥ 1 year (Shanchol or mORCVAX) or ≥ 2 years (WC/rBS).**

WHO position paper on cholera vaccines

26 March 2010

- **The mainstays of control measures during epidemics remain appropriate treatment of cholera patients, improvement of water and sanitation, and mobilizing communities.**
- **Pre-emptive vaccination may prevent outbreaks or the spread of current outbreaks. Predictive risk-assessment tools to help determine possible need for pre-emptive cholera vaccination should be finalized and field-tested as soon as possible.**
- **Reactive vaccination may be an additional control measure, depending on local infrastructure, the epidemiological situation, and identification of target areas and should be guided by the 3-step WHO decision making tool. The feasibility and impact of reactive vaccination in halting outbreaks should be documented and disseminated.**

WHO position paper on cholera vaccines

26 March 2010

- It is strongly recommended that surveillance for microbiologically confirmed cases of cholera be instituted and integrated in already existing surveillance systems/networks to measure the burden of disease and monitor the seasonality and the impact of vaccination and other interventions in high risk populations.**

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

La risposta immunitaria protettiva

- la febbre tifoide conferisce un'immunità a lungo termine
- la protezione richiede sia la risposta cellulo-mediata che umorale
- in seguito all'infezione naturale vengono rilevati sia nel siero che nell'intestino anticorpi specifici; **IgA secretorie specifiche a livello intestinale vs. l'antigene-O possono avere un ruolo importante, come suggerito da studi in animali**
- **l'attività specifica dei linfociti T citotossici (CTL) è stata dimostrata dopo la vaccinazione orale con il vaccino vivo attenuato**

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 – il vaccino vivo Ty21a

Vaccino vivo Ty21a

Studi clinici effettuati con il Ty21a

Luogo geografico	numero dei soggetti	efficacia protettiva (%)	durata della protezione
Egitto	32388	96	3 anni
Cile	>420000	fino a 79 62	3 anni 7 anni
Studio challenge (prova di esposizione effettuata 2 mesi dopo la vaccinazione)	71	87	2 mesi

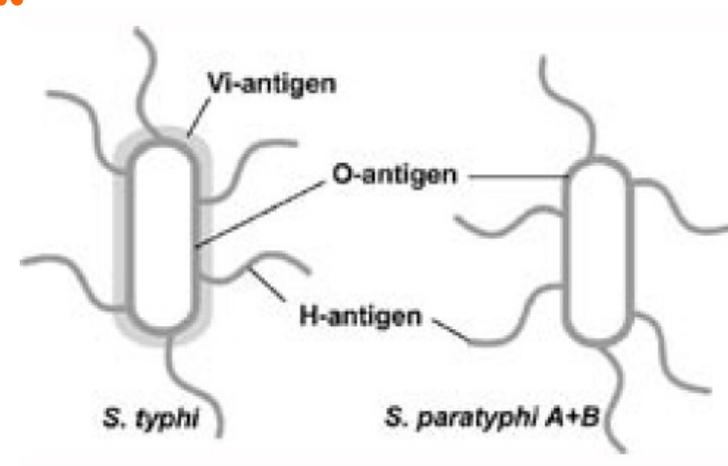
Immunità di gregge:

Con la vaccinazione su larga scala con Ty21a, l'incidenza della febbre tifoide, in un'area della città con soggetti non vaccinati, è scesa gradualmente a circa il 30% della incidenza media iniziale, durante i 3 anni di utilizzo del vaccino

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

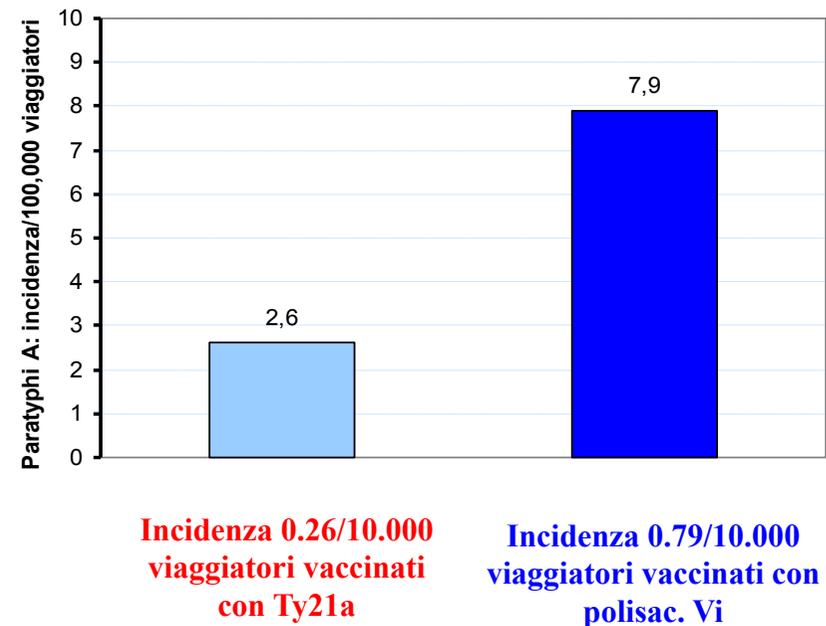


La febbre tifoide e paratifoide

“...uno studio sull’incidenza di febbre enterica in viaggiatori israeliani ha mostrato che **l’incidenza di S. paratyphi A durante l’uso di vaccino polisaccaridico era 3 volte superiore a quella del periodo in cui era usato il vaccino Ty21a...**”

Sorveglianza post-marketing in viaggiatori israeliani

- per 4 anni è stato utilizzato il vaccino Ty21a
- per 4 anni è stato utilizzato il vaccino con polisaccaride capsulare Vi





**World Health
Organization**

Organisation mondiale de la Santé

Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire

8 FEBRUARY 2008, 83rd YEAR / 8 FÉVRIER 2008, 83^e ANNÉE

No. 6, 2008, 83, 49–60

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

Typhoid vaccines: WHO position paper

In view of the continued high burden of typhoid fever and increasing antibiotic resistance, and given the safety, efficacy, feasibility and affordability of 2 licensed vaccines (Vi and Ty21a), countries should consider the programmatic use of typhoid vaccines for controlling endemic disease. In most countries, the control of the disease will require vaccination only of high-risk groups and populations.

Given the epidemic potential of typhoid fever, and observations on the effectiveness of vaccination in interrupting outbreaks, typhoid fever vaccination is recommended also for outbreak control.

Immunization of school-age and/or preschool-age children is recommended in areas where typhoid fever in these age groups is shown to be a significant public health problem, particularly where antibiotic-resistant *S. Typhi* is prevalent.

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.

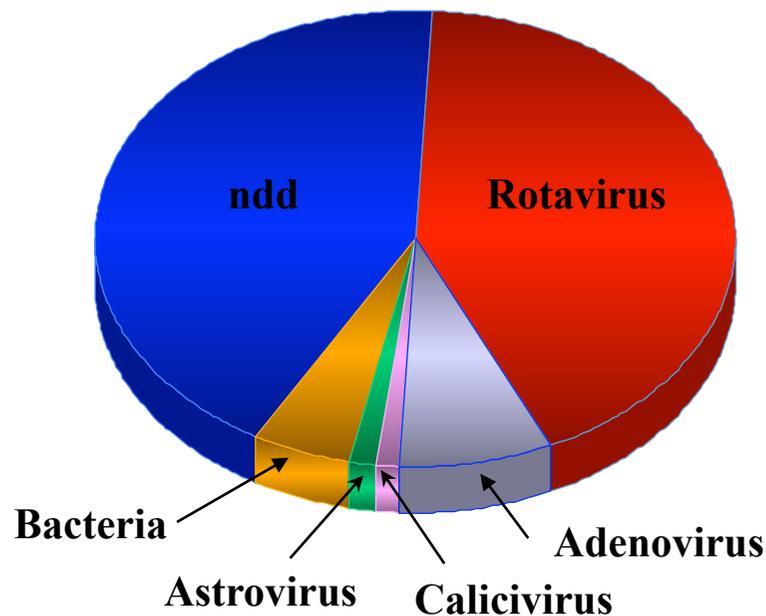
All typhoid fever vaccination programmes should be implemented in the context of other efforts to control the disease, including health education, water quality and sanitation improvements, and training of health professionals in diagnosis and treatment.

Rotavirus:

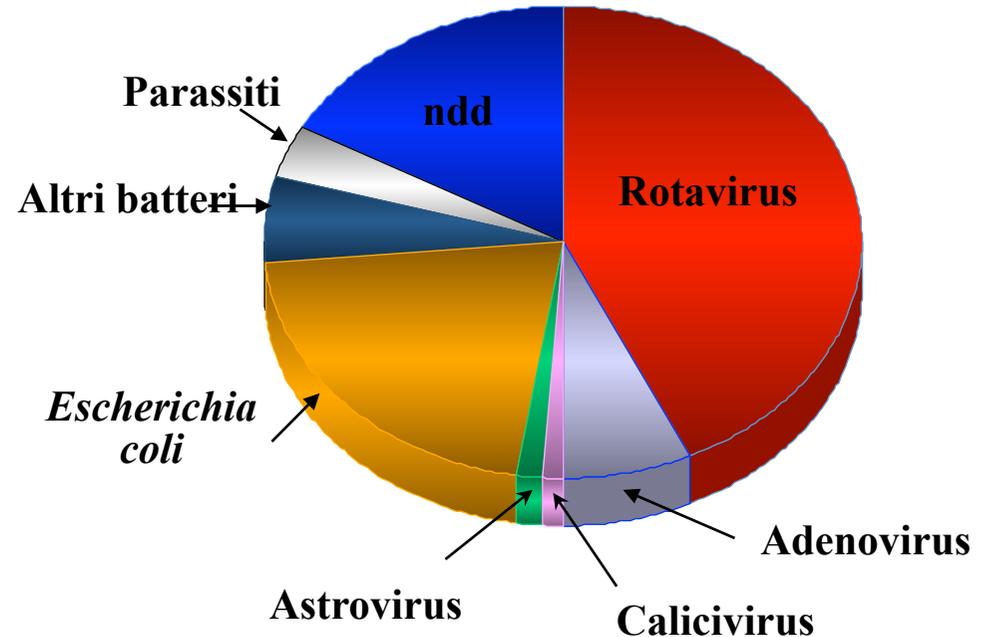
ogni anno sono responsabili a livello mondiale di circa 1/3 degli episodi di diarrea acuta

L'incidenza di RVGE è simile nei paesi industrializzati ed in quelli in via di sviluppo¹

Paesi industrializzati



Paesi in via di sviluppo



¹Parashar et al, Emerg Infect Dis 1998;4(4):561–570; Figure: Kapikian AZ, Chanock RM. Rotaviruses. In: Fields Virology 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1996:1659

Immune Responses to Rotavirus Infection and Vaccination and Associated Correlates of Protection

Ulrich Desselberger,¹ and Hans-Iko Huppertz^{2,3}

JID 2011:203 (15 January)

- **Esiste un buon livello di correlazione tra protezione e livello di IgA RV-specifiche a livello intestinale**
- **Esiste una notevole evidenza di protezione eterologa non dipendente dalla quantità di anticorpi neutralizzanti RV tipo- specifici**

Monitoring impact and effectiveness of rotavirus vaccination

Jacqueline E Tate^{†1} and
Umesh D Parashar¹

Expert Rev. Vaccines 10(8), 1123–1125 (2011)

Key issues

- Rotavirus infection is the most common cause of severe gastroenteritis among children <5 years of age globally with over 500,000 deaths due to rotavirus among children in this age group each year.
- The WHO recommends the inclusion of rotavirus vaccine into the national immunization programs of all countries and specifically in countries where the diarrheal proportion of mortality is 10% or more in children under 5 years of age.
- Monitoring the impact and effectiveness of rotavirus vaccines under conditions of routine use are important to evaluate vaccination programs.
- Through active sentinel surveillance for rotavirus diarrhea in an area in northwest France, the IVANHOE study documented a twofold decrease in hospitalization for rotavirus diarrhea among children age-eligible to receive rotavirus vaccine with a three-dose vaccine coverage of 47% and a vaccine effectiveness of 98%.
- The IVANHOE study showed the value of sentinel surveillance in monitoring the effect of rotavirus immunization and the utility of having surveillance platforms in place prior to vaccine introduction so that several years of baseline data can be gathered and natural secular variations in rotavirus disease can be assessed.
- As countries in Africa and Asia introduce rotavirus vaccine into their national immunization programs, the baseline data generated through existing sentinel surveillance networks will be valuable to monitor vaccine impact and effectiveness.



Direct and indirect impact on rotavirus positive and all-cause gastroenteritis hospitalisations in South Australian children following the introduction of rotavirus vaccination

Michelle F. Clarke^{a,*}, Geoffrey P. Davidson^b, Michael S. Gold^a, Helen S. Marshall^a

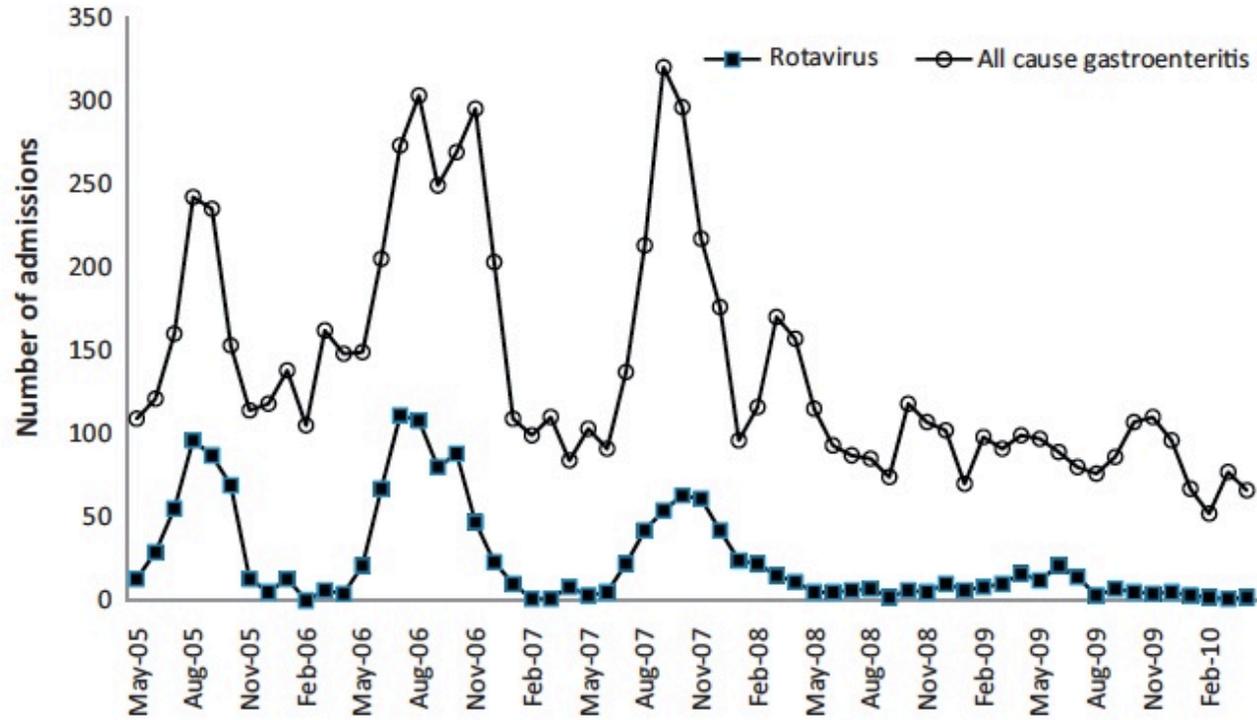


Fig. 2. RVGE and ACGE admissions by month of admission.



Impact of rotavirus vaccination on laboratory confirmed cases in Belgium

Germaine Hanquet^{a,b,*}, Geneviève Ducoffre^a, Anne Vergison^c, Pieter Neels^{d,e},
Martine Sabbe^a, Pierre Van Damme^f, Koen Van Herck^{f,g}

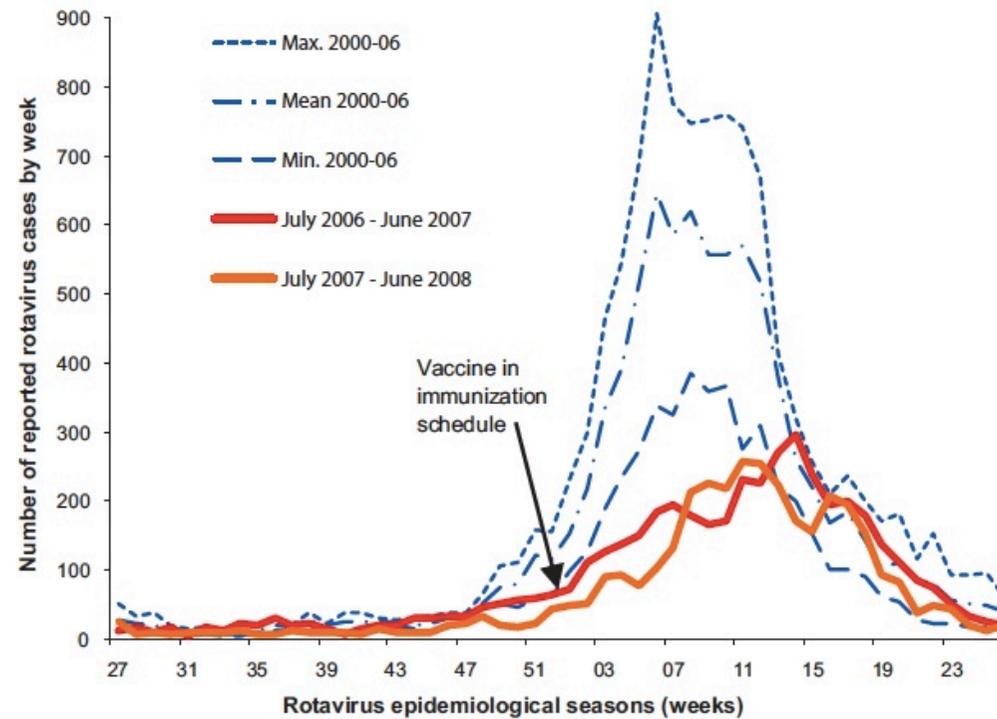


Fig. 2. Trends of rotavirus cases reported to the entire sentinel laboratory network in Belgium: weekly minimum, maximum and mean in 2000–2001 and 2005–2008. (The time axis (in weeks) represents a 12-month period from week 27 to week 26 of the following year to reflect the rotavirus activity seasons.)



World Health
Organization

Organisation mondiale de la Santé

Weekly epidemiological record
Relevé épidémiologique hebdomadaire

18 DECEMBER 2009, 84th YEAR / 18 DÉCEMBRE 2009, 84^e ANNÉE

No. 51-52, 2009, 84, 533–540

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

Rotavirus vaccines: an update¹

WHO recommends that rotavirus vaccine for infants should be included in all national immunization programmes. In countries where diarrhoeal deaths account for $\geq 10\%$ of mortality among children aged < 5 years the introduction of the vaccine is strongly recommended.

WHO reiterates that rotavirus vaccines are an important measure that can be used to reduce severe rotavirus-associated diarrhoea and child mortality. The use of rotavirus vaccines should be part of a comprehensive strategy to control diarrhoeal diseases; this strategy should include, among other interventions, improvements in hygiene and sanitation, zinc supplementation, community-based administration of oral rehydration solution and overall improvements in case management

Immunità mucosale: potenzialità e prospettive future

La vaccinazione mucosale offre numerosi vantaggi rispetto a quella parenterale, soprattutto nei confronti di quei patogeni che infettano l'ospite attraverso le mucose

Induce la produzione di Ab di tipo IgA nel sito di infezione, che hanno la funzione di impedire la colonizzazione e l'eventuale invasione dei tessuti dell'ospite

La vaccinazione mucosale, oltre alla produzione di IgA, stimola in modo efficiente anche una risposta sistemica

I vaccini mucosali non sono invasivi, sono di facile somministrazione e quindi la loro accettabilità è elevata