

## Vaccino antinfluenzale quadrivalente: razionale di sviluppo

Uno dei fattori determinanti per l'efficacia di un vaccino antinfluenzale è la corretta selezione dei ceppi virali in esso contenuti in modo che questi corrispondano a quelli circolanti nel corso di un'epidemia stagionale.

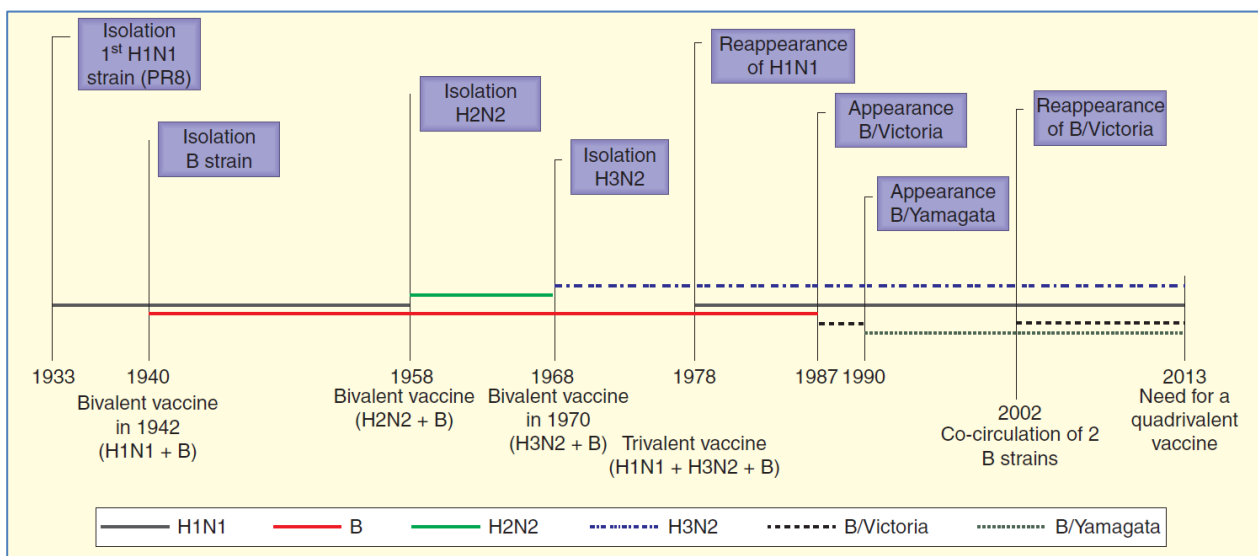
Il vaccino antinfluenzale quadrivalente che contiene 2 ceppi di virus di tipo A (H1N1 e H3N2) e 2 ceppi di virus di tipo B, appartenenti ai due *lineages* B/Victoria e B/Yamagata permette di superare i limiti legati alla mancata protezione contro il *lineage* B non presente nel vaccino trivalente, ma circolante rappresentando un rischio effettivo per le popolazioni vulnerabili.

Quindi l'inclusione di entrambi i ceppi B è volta a fornire un diretto beneficio sui soggetti vaccinati con quadrivalente sia quando il ceppo scelto per la costruzione del trivalente non sarà quello maggiormente rappresentato nella stagione influenzale, sia quando la previsione del ceppo circolante risulti non corretta, sia quando entrambi i ceppi risultino co-circolanti.

La mancata corrispondenza tra ceppi vaccinali e virus circolanti viene definita *mismatch*: un *mismatch* avviene quando il ceppo virale raccomandato e contenuto nel vaccino non corrisponde al ceppo che circola in modo predominante in quella stagione influenzale.

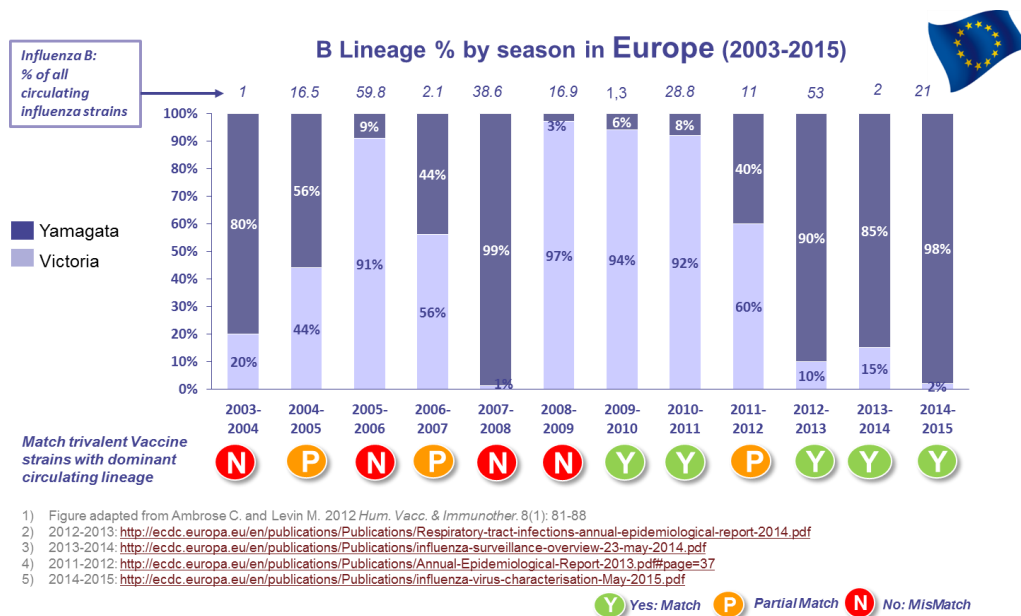
Poiché i vaccini trivalenti contengono un solo ceppo B, è evidente come la probabilità che si verifichi un B-*mismatch* sia particolarmente elevata; l'incapacità di prevedere correttamente il *lineage* B predominante durante la stagione influenzale impatta negativamente sulla protezione individuale da influenza B, limitando l'efficacia delle campagne di vaccinazione antinfluenzale.

Il razionale di sviluppo del vaccino quadrivalente è basato sulle osservazioni epidemiologiche disponibili: lo studio pubblicato nel 2013 da Hannoun descrive come la storia del vaccino contro l'influenza e la tecnologia associata si siano modificate in relazione all'evoluzione dei virus dell'influenza (Figura 1).



**Figura 1.** Evoluzione del virus dell'influenza e corrispondente evoluzione del vaccino antinfluenzale.

Il ceppo influenzale B è stato individuato negli anni '40 e ha cominciato ad essere inserito nella preparazione vaccinale trivalente che precedentemente conteneva solo il tipo A (vaccino monovalente). Prima del 1985 era presente in circolazione un unico *lineage* di influenza B, considerato il precursore di quello che sarebbe diventato il *lineage* Yamagata. Successivamente è comparso il *lineage* Victoria determinando un'alternanza nella prevalenza di un *lineage* rispetto all'altro durante le diverse stagioni. Dal 2002 ad oggi entrambi i *lineages* hanno co-circolato in ciascuna stagione in varie proporzioni. Negli ultimi 10 anni la selezione del ceppo B da inserire nel vaccino trivalente si è rivelata particolarmente difficile e una mancata corrispondenza tra il virus influenzale B circolante e il tipo inserito nella preparazione vaccinale di quell'anno (B-mismatch) si è manifestata in circa una stagione su due. Sin dal riemergere del *lineage* Victoria dell'influenza B, si sono verificati mismatch totali o parziali del vaccino in USA ed in Europa in più del 50% delle stagioni, come descritto da Ambrose et al. 2012 (Figura 2).



1) Figure adapted from Ambrose C. and Levin M. 2012 *Hum. Vacc. & Immunother.* 8(1): 81-88  
 2) 2012-2013: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Respiratory-tract-infections-annual-epidemiological-report-2014.pdf>  
 3) 2013-2014: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/influenza-surveillance-overview-23-may-2014.pdf>  
 4) 2011-2012: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Annual-Epidemiological-Report-2013.pdf#page=37>  
 5) 2014-2015: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/influenza-virus-characterisation-May-2015.pdf>

**Figura 2.** Circolazione eterogenea e imprevedibile del virus influenzale B (Dati europei 2003-2015 adattati da Ambrose 2012)

Durante le stagioni in cui vi è poca corrispondenza tra virus B circolante e virus B contenuto nel vaccino, vi è dunque una potenziale incompleta protezione che porta ad un'aumentata incidenza di morbilità e mortalità, in particolare quando l'influenza B è prevalente in quella stagione.

Tenendo quindi in considerazione:

- la variabilità della prevalenza del ceppo B nelle diverse stagioni influenzali, oltre che la sua aumentata circolazione
- il fenomeno del B-mismatch (totale o parziale) e il conseguente carico di malattia
- la limitata protezione crociata tra i due *lineages* B
- l'impossibilità di prevedere con precisione quale dei *lineages* B circolerà

si è reso necessario un miglioramento dei vaccini antinfluenzali ovvero l'inserimento dei due ceppi B all'interno di essi, Sulla base di queste evidenze e con lo scopo di aumentare la protezione contro i virus influenzali di tipo B, a febbraio 2012 l'OMS ha suggerito per la prima volta, nell'annuale raccomandazione per la stagione influenzale successiva (2012-2013), l'uso di un vaccino antinfluenzale quadrivalente

contenente 2 ceppi di virus di tipo A (H1N1 e H3N2) e 2 ceppi di virus di tipo B, appartenenti ai due *lineages* B/Victoria e B/Yamagata.

A livello italiano all'interno della circolare annuale emanata dal Ministero della Salute "Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2017-2018" si riporta che "sono disponibili in commercio in Italia vaccini quadrivalenti split, indicati per l'immunizzazione degli adulti e dei bambini dai 3 anni di età, per la prevenzione della influenza causata dai due sottotipi di virus influenzale A e da due di tipo B".

Alla luce delle evidenze presentate il vaccino quadrivalente per l'influenza può rappresentare la logica naturale evoluzione per le campagne di vaccinazione influenzale, in linea con quanto riportato nel Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017- 2019 (4) che "raccomanda il raggiungimento della massima protezione possibile in relazione al profilo epidemiologico prevalente e alla diffusione dei ceppi".

## **BIBLIOGRAFIA**

- Hannoun C. The evolving history of influenza viruses and influenza vaccines. *Expert Review of Vaccines* 2013;12:10 85–94
- Ambrose CS, Levin MJ. The rationale for quadrivalent vaccines. *Hum Vaccin Immunother* 2012; 8: 81–88
- WHO Influenza vaccines. WHO Position Paper. *Weekly Epidemiological Rec* 2012
- Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019
- Circolare Ministero della Salute "Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2017-2018"
- Rossi A, Vaccinazione influenzale: le opportunità offerte dal vaccino quadrivalente. *Rivista Società Italiana di Medicina Generale* settembre 2017.