

**PAOLO BONANNI**

**Dipartimento di Scienze  
della Salute  
Università di Firenze**

# Virus dell'epatite B (HBV): Eziologia

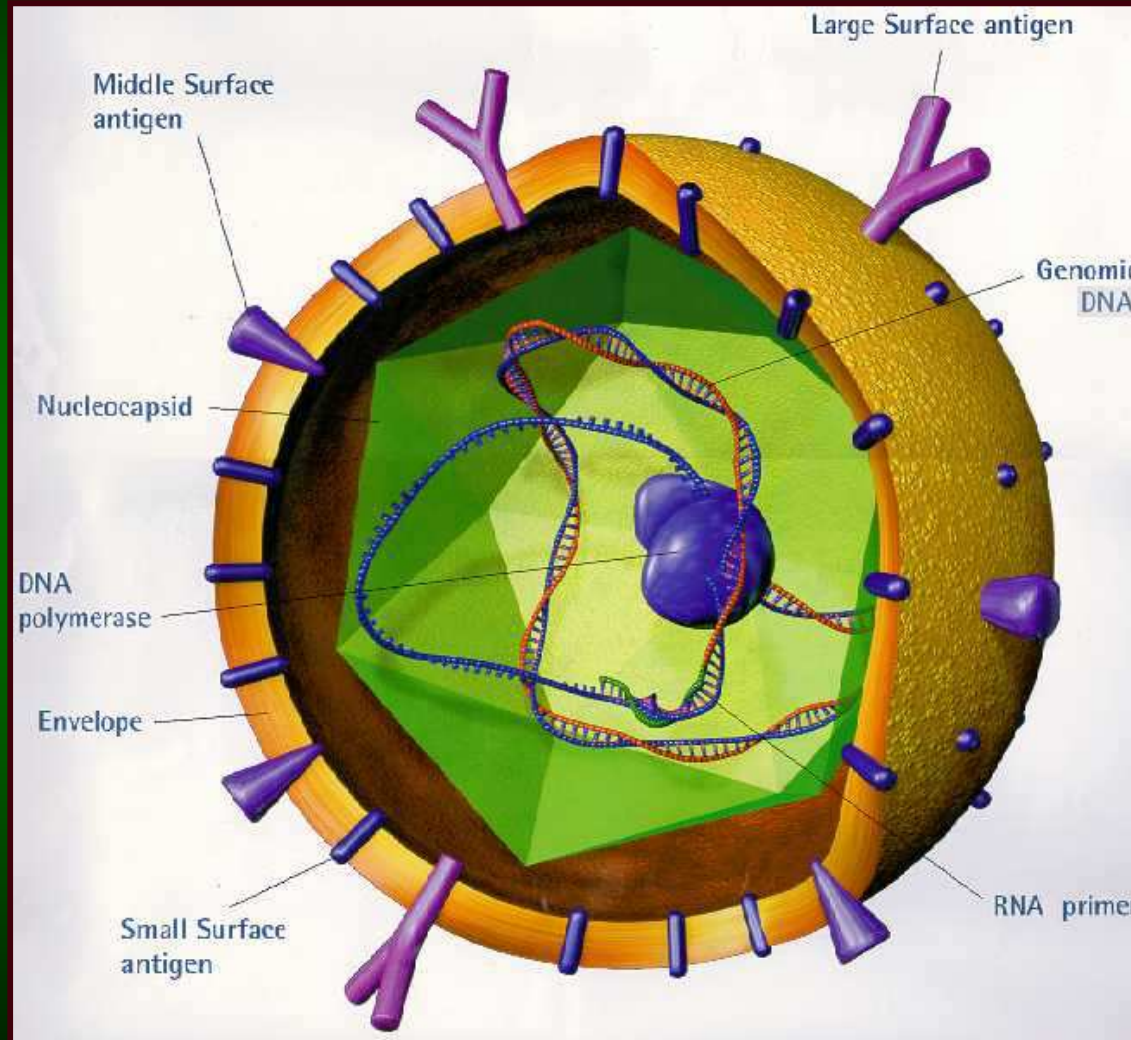
L'HBV è una particella virale (detta "di Dane") di 42 nm, appartenente alla famiglia degli Hepadnaviridae, costituita da:

- **involucro esterno**, che contiene l'antigene di superficie (HBsAg)
- **nucleocapside**, che contiene il DNA virale, la DNA-polimerasi e le proteine del core (HBcAg) ed "e" (HBeAg)

L'unico serbatoio è l'uomo



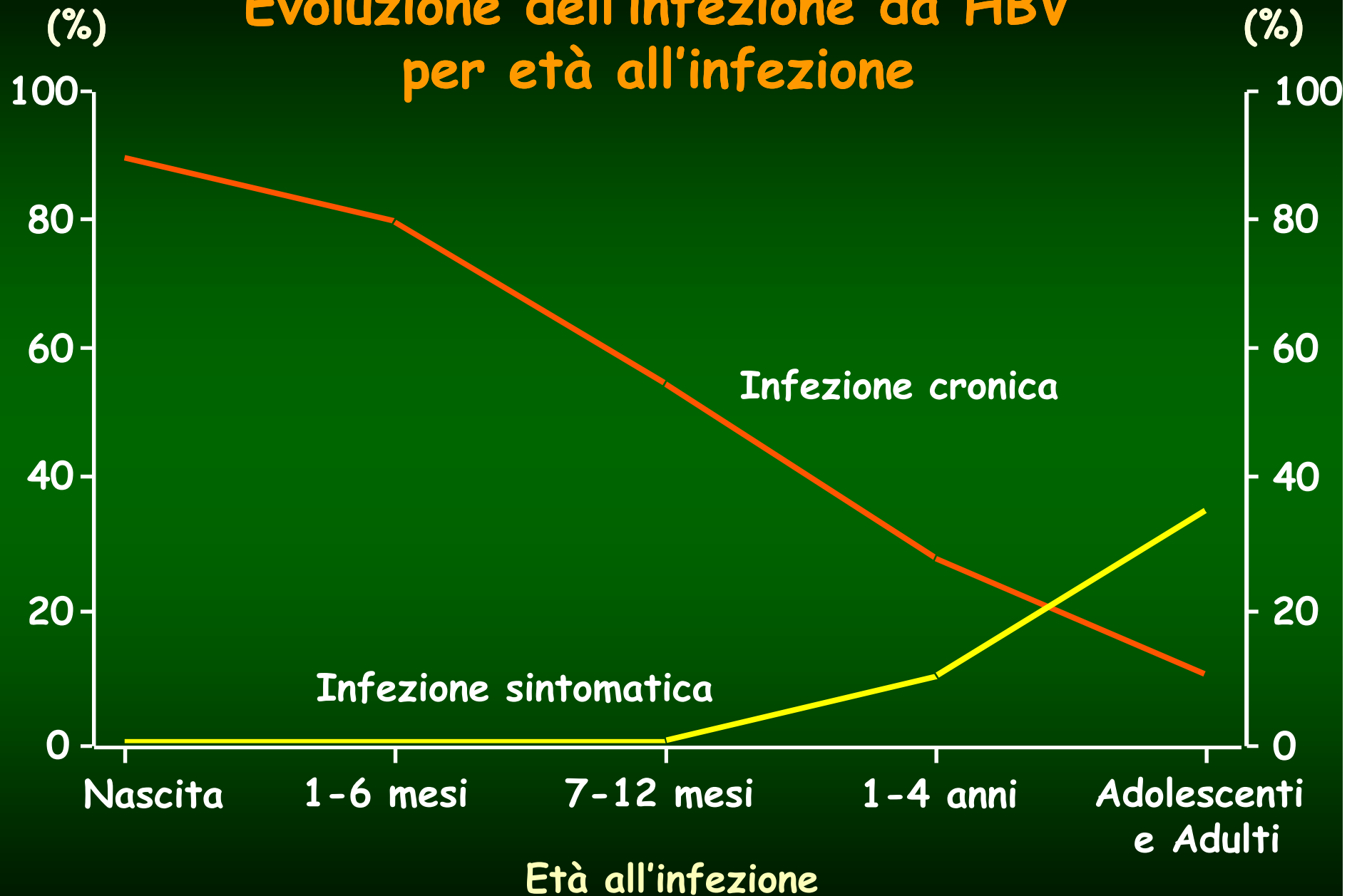
# Hepatitis B virus



## HBV - Caratteristiche cliniche

- Incubazione: Media 60-90 giorni  
Range 45-180 giorni
- Forme sintomatiche (ittero): <5 aa, <10%  
>5 aa, 30%-50%
- Letalità: 0.5%-1%
- Infezione cronica: <5 aa, 30%-90%  
>5 aa, 2%-10%
- Mortalità prematura da malattia cronica HBV-correlata: 15%-25%

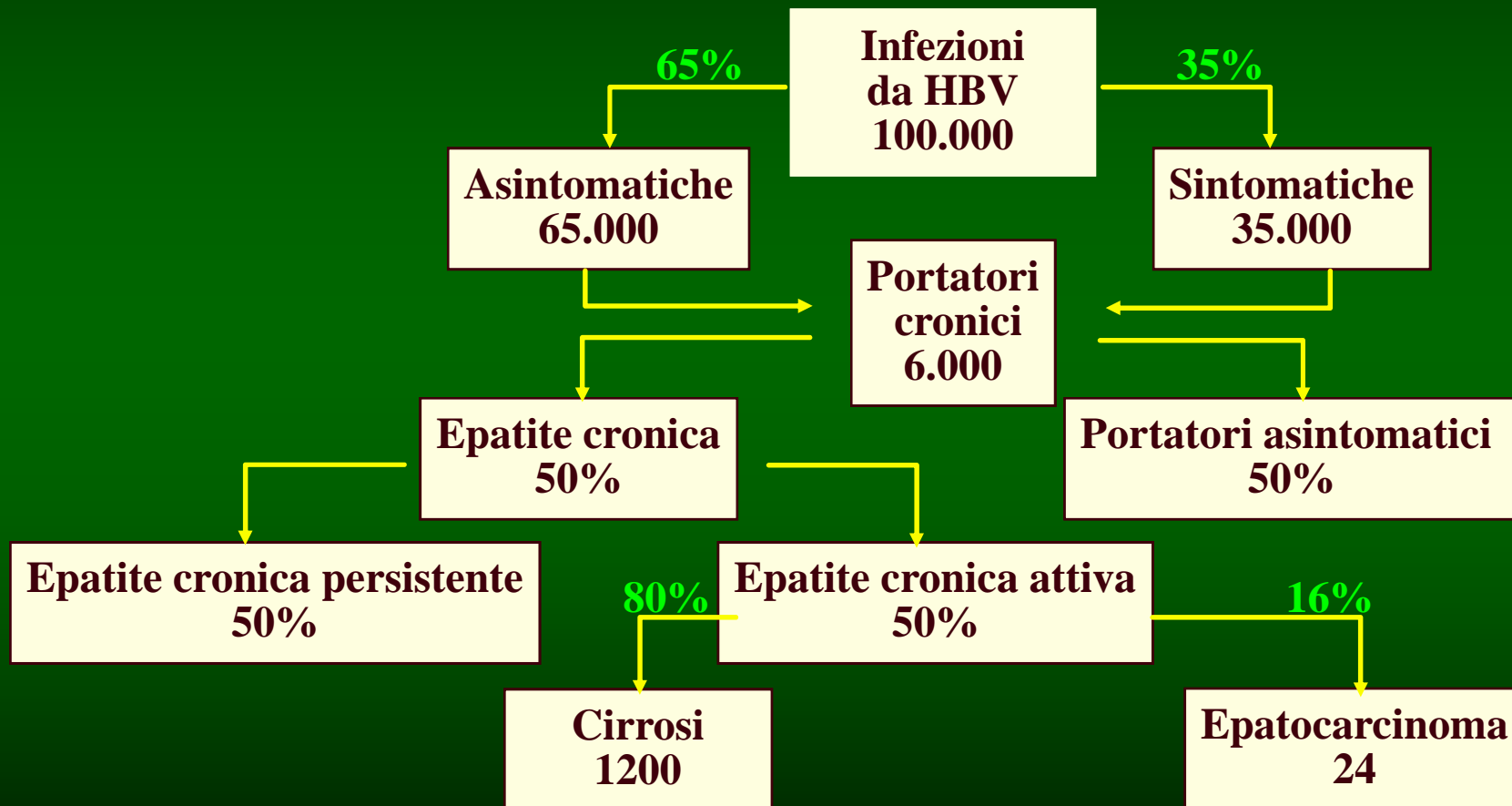
# Evoluzione dell'infezione da HBV per età all'infezione



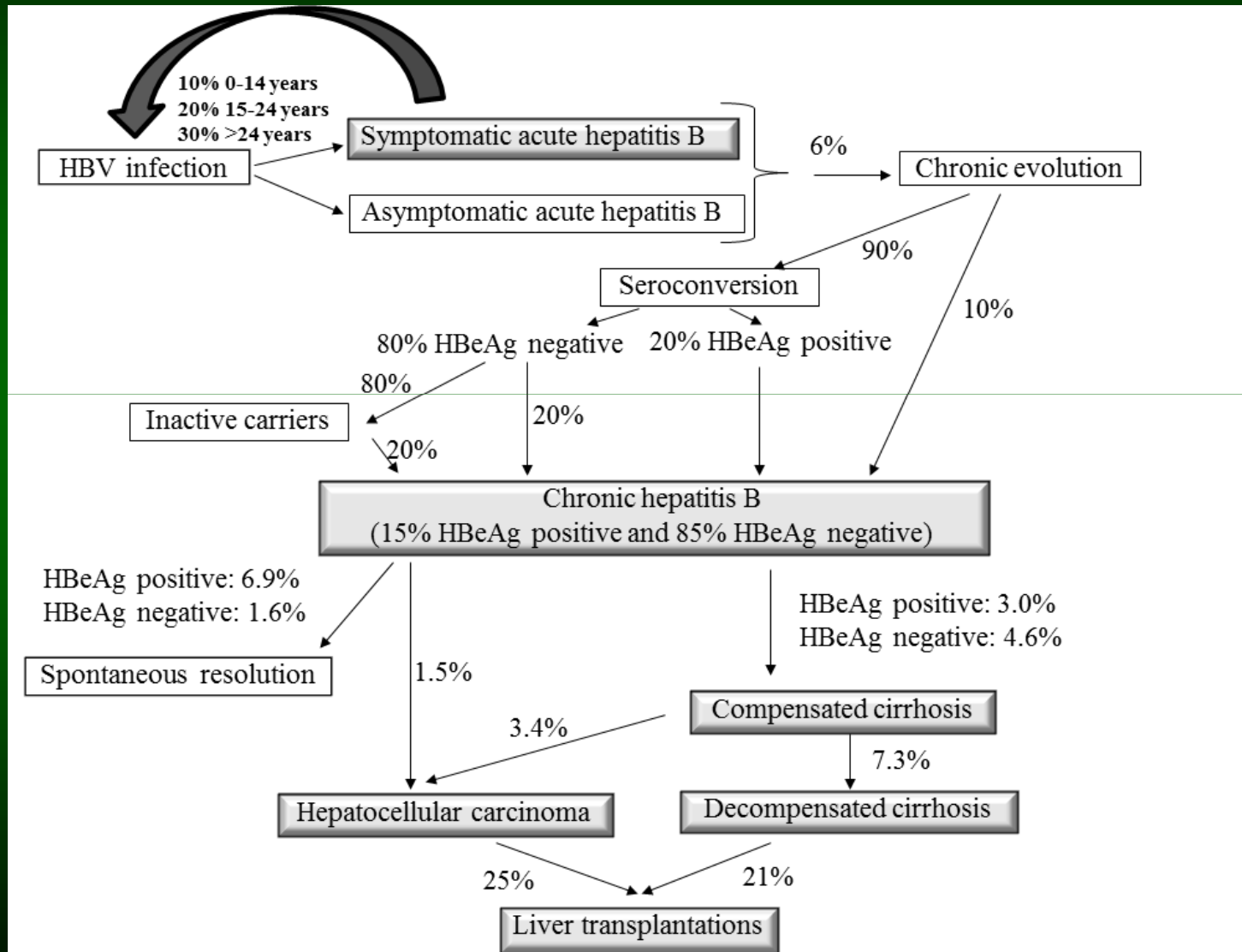
# Marcatori del virus dell'epatite B e loro significato

- HBsAg: infezione in atto (acuta o cronica)
- HBeAg: elevata replicazione virale in soggetto infetto (HBsAg +)
- Anti-HBc IgM: infezione acuta recente; infezione cronica in fase di riacutizzazione (titolo più basso)
- Anti-HBc IgG: avvenuta infezione da HBV (in portatore o in soggetto naturalmente immune)
- Anti-HBe: se presente in portatore di HBV
  - bassa replicazione virale (virus selvaggio)
  - nessuna informazione su replica virale (virus mutante pre-core)
- Anti-HBs: immunità nei confronti dell'HBV (dopo infezione naturale o immunoprofilassi passiva o attiva)

# Storia naturale dell'infezione da HBV



# Natural history of hepatitis B





# Importanza delle malattie correlate all'HBV nel mondo

- 2 miliardi con marcatori di infezione attuale o pregressa
- 350 milioni di portatori cronici
- 25% moriranno per patologia epatica cronica (cirrosi o cancro del fegato)
- Più di 1 milione di morti / anno
- 85- 90% prevenibili mediante vaccino

# Distribuzione Geografica dell' Infezione da HBV



Prevalenza dell'HBsAg

- >8% - Alta
- 2-7% - Intermedia
- <2% - Bassa

## The numbers

- **About 2000 million (2 billion) have been infected with HBV worldwide,**
- **> 350 million chronically HBV infected,**
- **~600,000 deaths/yr as a result of HBV infection**
  
- **57% of cirrhosis was attributable to either HBV or HCV**
  - **30% of cirrhosis was attributable to HBV**
  - **27% of cirrhosis was attributable to HCV**
- **78% of HCC was attributable to HBV or HCV**
  - **53% of HCC was attributable to HBV**
  - **25% of HCC was attributable to HCV**

Ref: J.F. Perz et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *Journal of Hepatology* 45 (2006) 529–538.

# Ten Leading Causes of Infectious Disease Deaths Worldwide (2000)

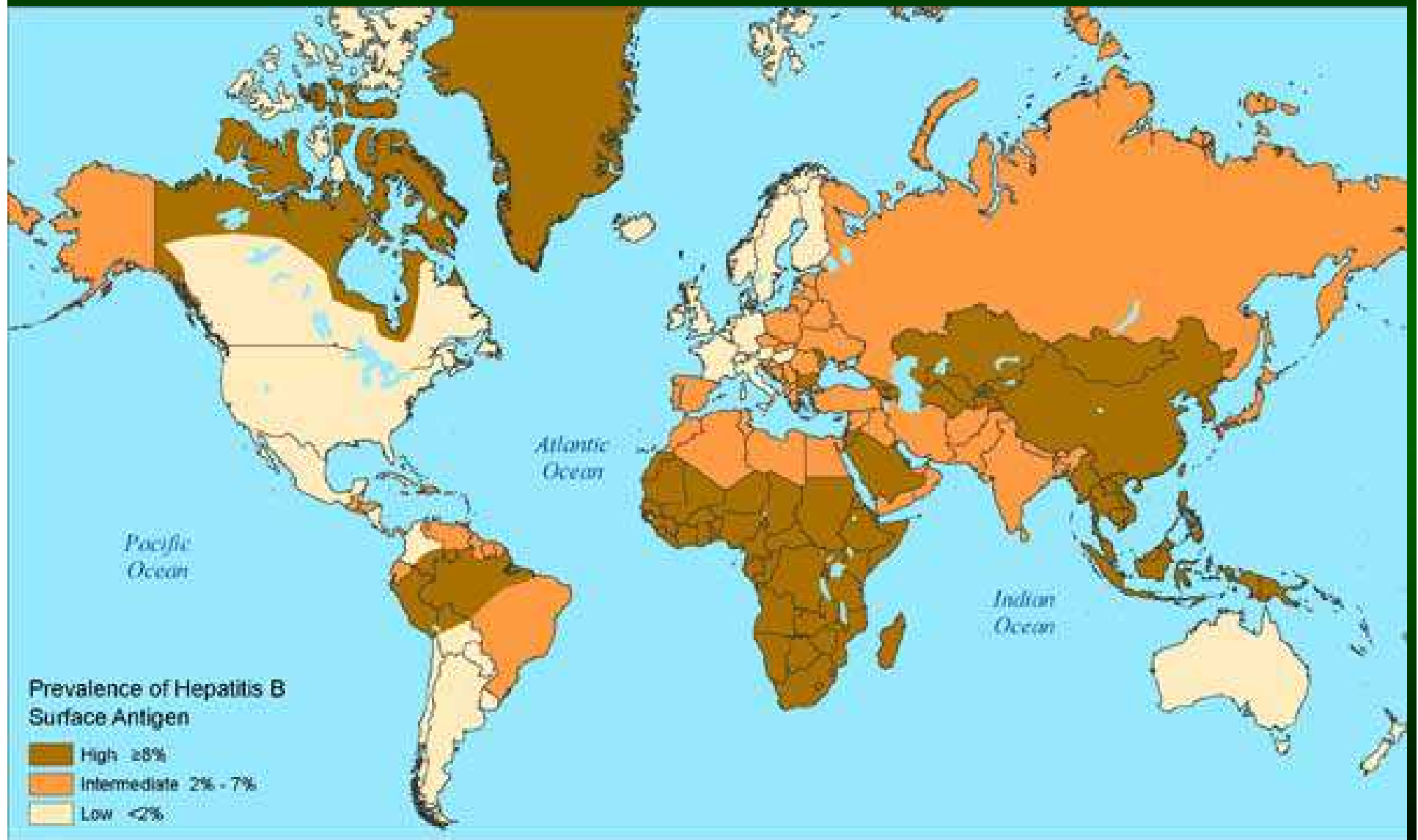
---

<u>Disease</u>	<u>Deaths per Year</u>
Lower resp tract infections	~3.5 million
HIV/AIDS	~3.0 million
Diarrheal diseases	~2.2 million
Tuberculosis	~2.0 million
Malaria	~1-3 million
Measles	~888,000
<b>Hepatitis B</b>	<b>~500,000-750,000</b>
Pertussis	~355,000
Neonatal tetanus	~300,000
Hepatitis C	~ 250,000

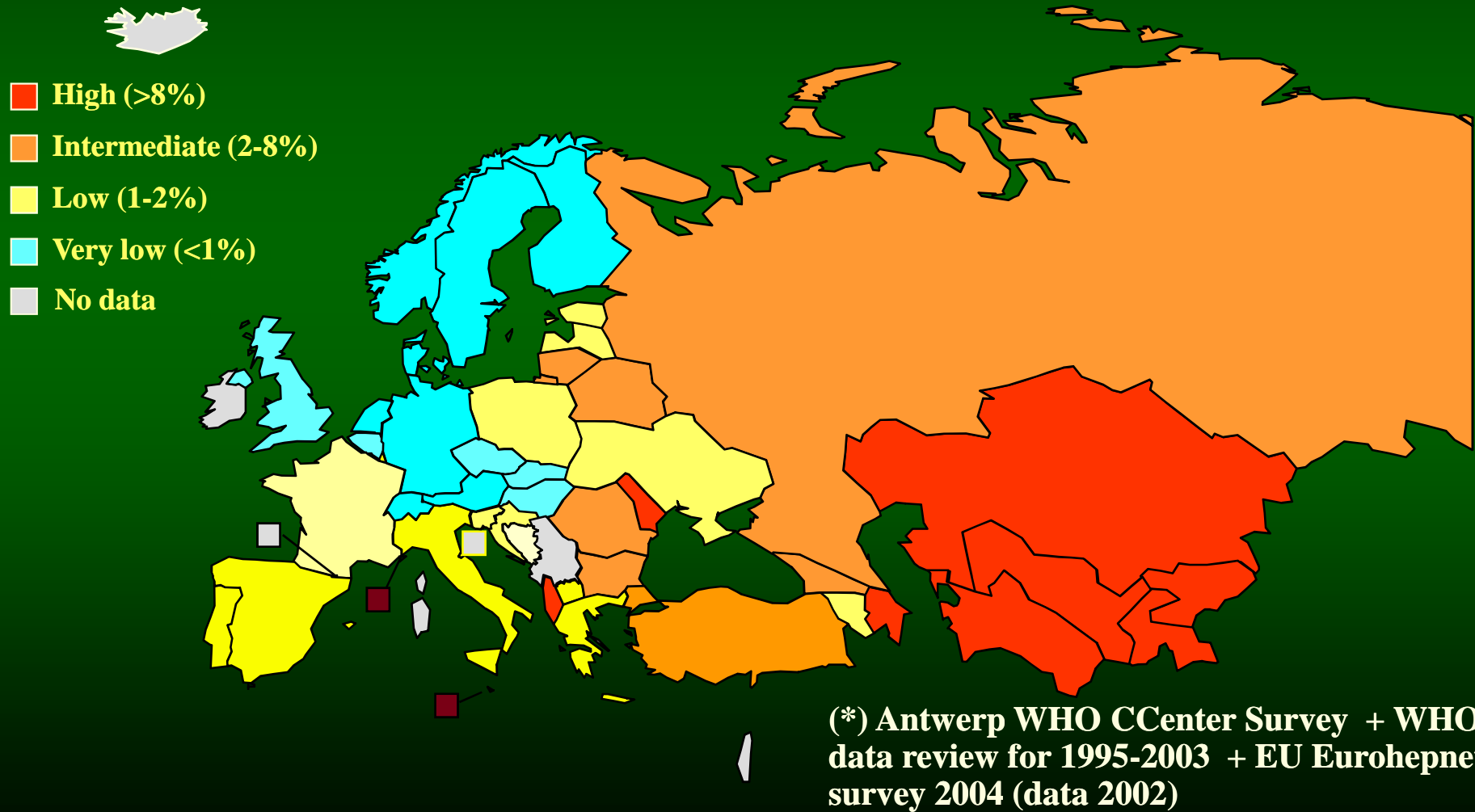


Source: CDC, WHO, UNICEF, UNAIDS

**Prevalence of chronic infection with HBV, 2006 (Centres for Disease Control and Prevention) Adapted from *Travelers' Health – Yellow Book, 2010***



# Viral Hepatitis B endemicity: Estimated prevalence of HBsAg carriers (\*)



# Epatite B: principali aspetti epidemiologici

(fonte: Margolis HS et al., 1997)

## Endemia di infezione

Caratteristica	Bassa	Intermedia	Alta
Prevalenza infezione cronica	0.1-1%	2-7%	8-15%
Infezione pregressa	4-15%	16-55%	40-90%
Infezione perinatale	Rara (<10%)*	Infrequente (10-60%)*	Frequente (>60%)*
Infezione infantile	Rara (<10%) <sup>oo</sup>	Frequente(10-60%) <sup>oo</sup>	Molto freq. (> 60%) <sup>oo</sup>
Infezioni adulti/ adolescenti %	Elevata (70-90%)	Media (20-50%)	Bassa (10-20%)

\* tasso stimato di infezioni totali nei bambini fino ad 1 anno di et

<sup>oo</sup>Tasso stimato di infezioni totali nei bambini da 1 a 5 anni di età

## *Trasmissione dell'infezione*

### Concentrazione dell'HBV nei liquidi biologici

<b>Alta</b>	<b>Moderata</b>	<b>Bassa/Non Rilevabile</b>
sangue	sperma	urine
siero	fluido vaginale	feci
ferite	saliva	sudore
		lacrime
		latte materno

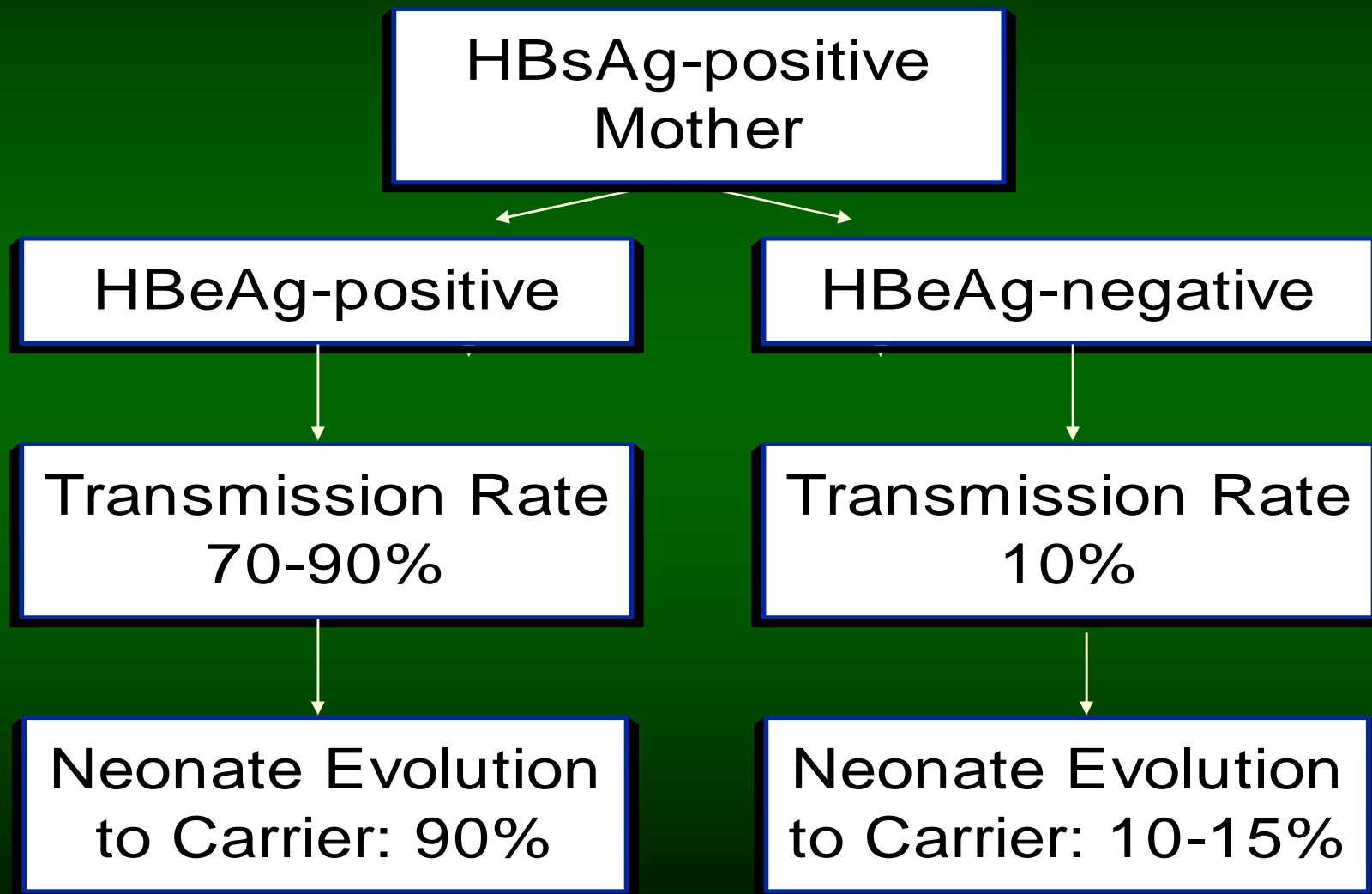


# HBV - Modalità di trasmissione dell'infezione

- Contatti sessuali (rapporti omo- ed eterosessuali)
- Contatto familiare
- Madre-figlio durante la gravidanza o al momento del parto (trasmissione perinatale)
- Esposizione percutanea
  - ➔ Trasfusione di sangue o ricezione di emoderivati
  - ➔ Attrezzature contaminate utilizzate per procedure in ambito sanitario
  - ➔ Uso di droghe iniettive
  - ➔ 'Needle-sticks' o altre ferite da taglienti subite da personale sanitario

L'HBV è stabile su superfici ambientali; pertanto l'inoculazione indiretta di HBV può verificarsi anche tramite oggetti contaminati

# Perinatal transmission: most efficient!



# Epidemiologia dell'HBV in Italia

## ➤ Anni '60-70: l'Eta' dell'elevata circolazione

- Presidi medici-chirurgici riutilizzabili
- Sangue non sottoposto a screening
- Elevata natalità, famiglie numerose
- Aumento del numero dei tossicodipendenti

## ➤ Anni '80: l'Età della progressiva riduzione

- Presidi medico-chirurgici monouso
- Miglioramento degli standard di vita
- Screening del sangue
- Effetto AIDS
- Diminuita natalità
- **Strategie di vaccinazione rivolte a gruppi a rischio: nati da madre HBsAg +, contatti, ecc.**

## ➤ Anni '90 L'Eta' della vaccinazione universale

- Ulteriore riduzione dei casi di malattia acuta nei bambini e nei giovani adulti

# Epidemiologia dell'infezione da HBV in Italia agli inizi degli Anni Ottanta (1)

- 1.5 milioni di portatori cronici (3% della popolazione)
- 9000 morti per anno dovute a malattie correlate ad HBV
- Incidenza annuale di epatite B acuta circa 12 per  $10^5$  (quasi 8000 nuovi casi per anno)
- Infezioni per anno almeno 5-10 volte più numerose dei casi notificati (40.000-80.000)

## Epidemiologia dell'infezione da HBV in Italia agli inizi degli Anni Ottanta (2)

- Tasso di incidenza per epatite B acuta più elevato osservato in soggetti di 15-24 anni ( $41 \times 10^5$ ), legato a comportamenti a rischio quale inizio dell'attività sessuale (partner multipli) e tossicodipendenza
- Ampia diffusione dell'epatite delta, specialmente tra i tossicodipendenti per via endovenosa

# Prevenzione dell'Epatite B

- Interruzione delle vie di trasmissione
  - Screening sangue ed emoderivati
  - Utilizzo di presidi medico-chirurgici monouso
  - Sterilizzazione materiale non monouso per pratiche diagnostiche o terapie invasive
  - Protezione individuale; comportamenti
- Vaccinazione

## **Notable Features of Hepatitis B Vaccine**

- **Available since 1982 (plasma); 1986 (recombinant)**
- **High immunogenicity (three dose, 95-99%)**
- **Long-term protection**
  - No infections for 25 years among vaccine responders
  - Antibody concentration declines over time, but clinically significant breakthrough infections are rare
  - Immunological memory for HBsAg can outlast the antibody detection providing long-term protection
- **Good safety profile**
  - “One of the most studied vaccines”

# Tipi di vaccino anti-epatite B

- **Plasma derivati (Vaccini di prima generazione)**
  - ottenuti da plasma di portatori cronici di HBV mediante trattamenti biochimici e biofisici
  - disponibili in quantità limitate
  - non omogeneità della fonte di materia prima
- **Ricombinanti (Vaccini di seconda generazione)**
  - lievito con inserimento della sequenza di DNA codificante la proteina 'small' dell'HBsAg (SHBs - non-glicosilata)
  - largamente disponibili a costi più bassi
  - consistenza tra lotti

Miliardi di dosi somministrate in tutto il mondo, con eccellenti risultati in termini di sicurezza ed immunogenicità



# Riassunto degli studi clinici di vaccini lievito-derivati

(Coates et al., Clin Ther. 2001; 23:392-403)

- Complessivamente 181 studi clinici con circa 33,000 soggetti vaccinati o con Engerix B<sup>R</sup> o con Recombivax/HB-Vax II<sup>R</sup> sono stati sottoposti a revisione
- La sieroprotezione (>10 mIU/ml) è stata raggiunta nel 95.8% e 94.3% rispettivamente utilizzando la schedula a 3 dosi a 0, 1 e 6 mesi
- Il livello di non risposta nei bambini e negli adulti è basso

# Motivi di non risposta ai vaccini anti-epatite B

Nonostante l'ottima efficacia dei vaccini di "seconda generazione", esiste possibilità di fallimento vaccinale primario

I possibili motivi sono:

- inadeguata conservazione o somministrazione
- età avanzata
- obesità
- insufficienza renale
- epatopatia cronica
- immunosoppressione
- resistenza geneticamente determinata

La non risposta alla immunizzazione può essere superata aumentando la dose, effettuando dosi supplementari, o mediante vaccinazione con proteine codificate dalla regione pre-S del genoma dell'HBV

# Vaccini anti-epatite B di 'Terza generazione'

## Possibili obiettivi:

- superare la non risposta ai vaccini convenzionali
- Permettere una riduzione del numero di iniezioni necessarie alla protezione a lungo termine contro l'HBV
- (proteggere dall'infezione da virus mutanti)

## Progetti più promettenti per nuovi vaccini HBV riportati negli ultimi anni:

- Vaccini pre-S/S derivati da cellule di mammifero
- Nuovi adiuvanti

# Vaccinazione anti-epatite B: la strategia italiana (Legge 27/05/1991 n.165)

- Vaccinazione obbligatoria dei neonati al 3° mese - 5° mese - 11°/12° mese (insieme alle altre vaccinazioni dell'infanzia)
- Vaccinazione obbligatoria degli adolescenti a 12 anni (3 dosi ai mesi 0, 1, 6)
- Screening per HBsAg nelle donne gravide
- Vaccinazione dei neonati da madre HBsAg+ alla nascita (4 dosi) (1)
- Vaccinazione gratuita nei gruppi a rischio (2)

(1) Largamente praticata su base volontaria dal 1984-85

(2) Dal 1984 in alcune regioni, dal 1988 su tutto il territorio nazionale

# Razionale della strategia di vaccinazione universale anti-epatite B nei neonati

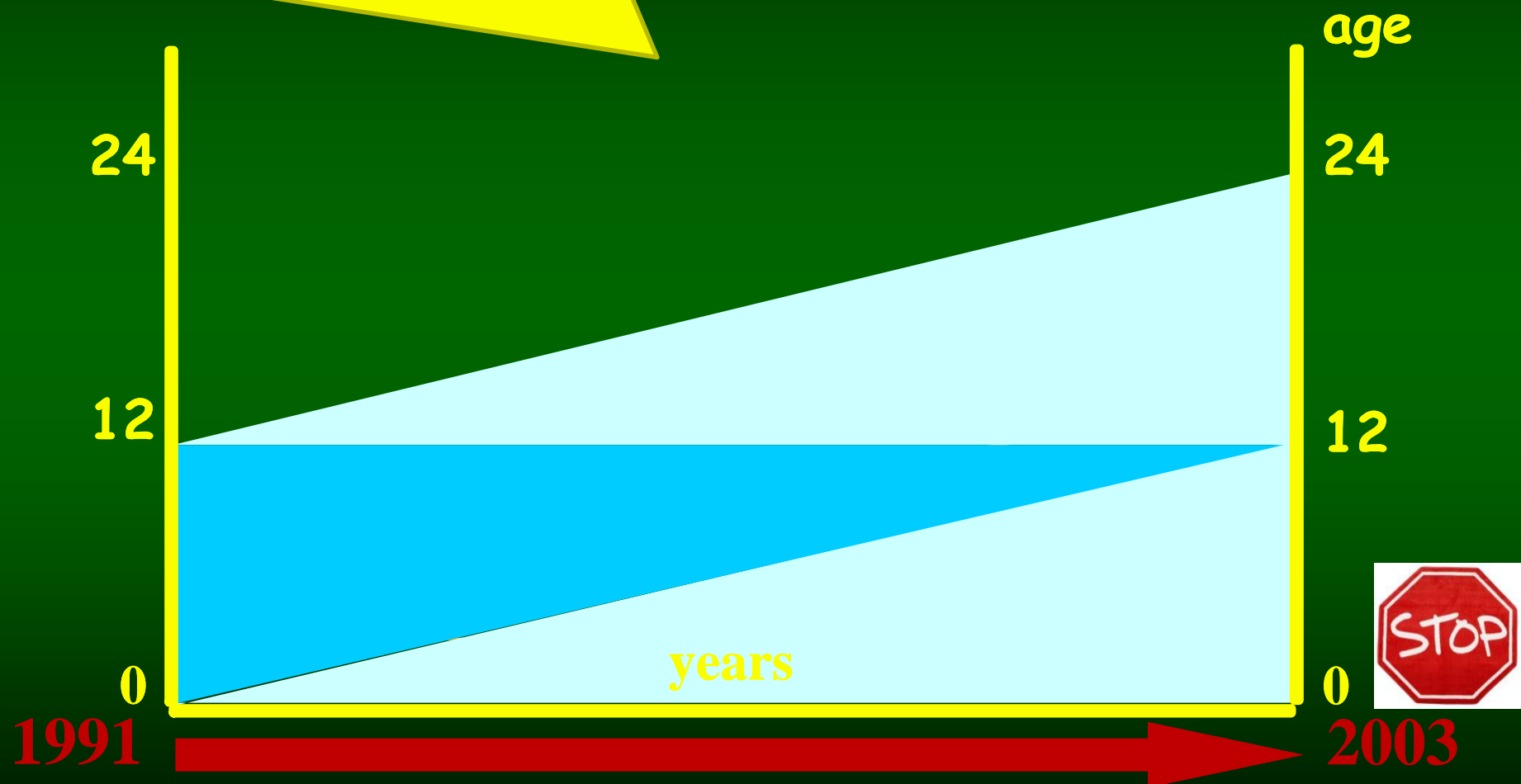
- L'infezione da HBV in età precoce conduce ad un elevato rischio di sviluppare malattia cronica e stato di portatore
- I neonati vaccinati tra i 3 ed i 12 mesi sono buoni responder
- Da un punto di vista pratico l'immunizzazione dei neonati è semplice, coincidendo con le altre vaccinazioni obbligatorie
- In 12 anni la vaccinazione universale dei neonati rende superflua la vaccinazione degli adolescenti

# Razionale della strategia di vaccinazione universale anti-epatite B negli adolescenti

- In epoca pre-vaccinale, la massima incidenza di infezione da HBV si registrava nella fascia di età dai 15 ai 24 anni
- Approssimativamente la metà delle nuove infezioni da HBV/anno (circa 50.000) interessava tale fascia d'età
- La risposta sierologica alla vaccinazione nei soggetti di 12 anni è eccellente
- La capillare distribuzione territoriale dei Servizi di Igiene Pubblica in Italia ha reso fattibile l'immunizzazione degli adolescenti

# Italian Strategy of Hepatitis B Universal Vaccination

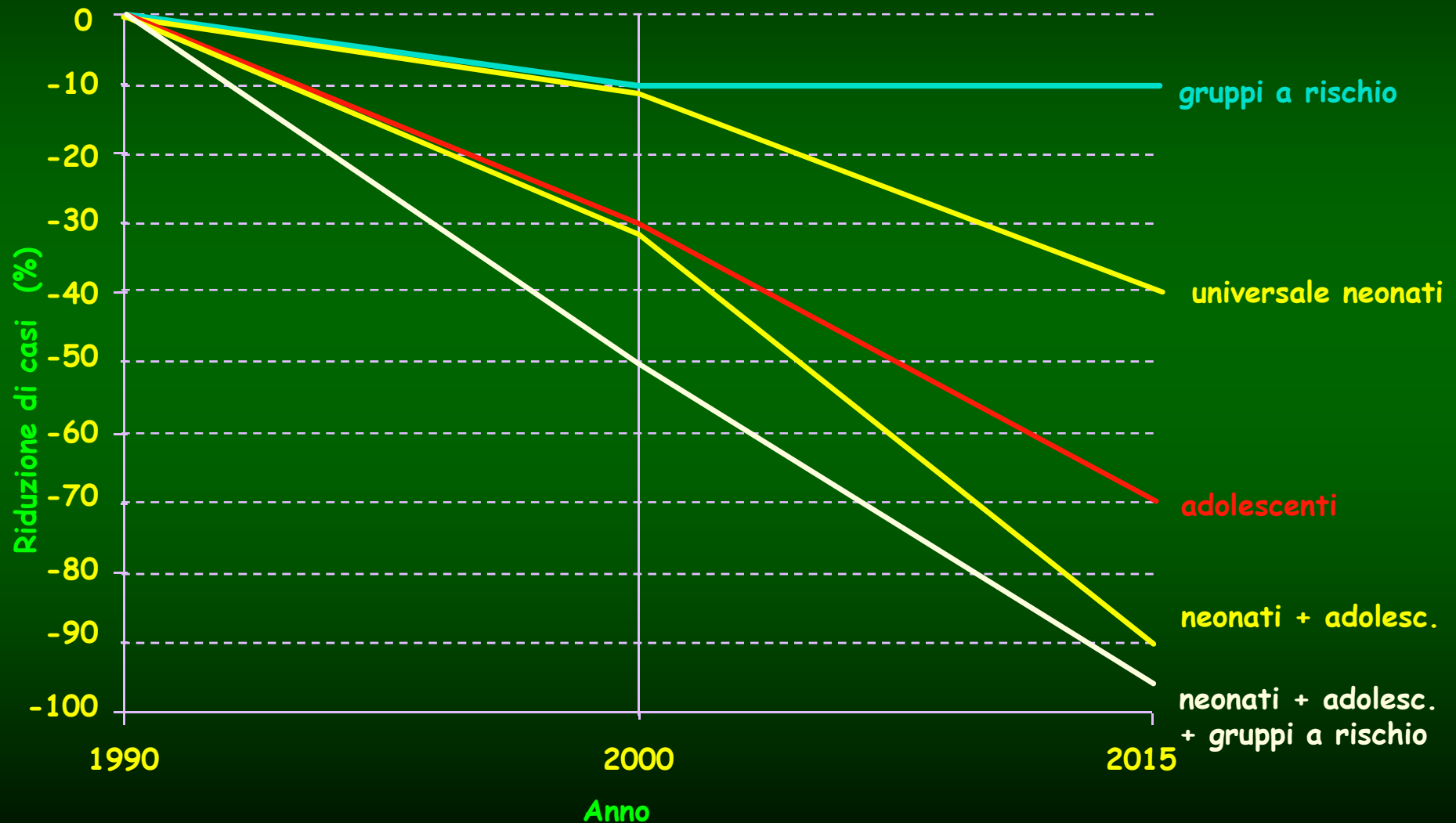
Universal vaccination against HBV infection was recommended for all newborns in Italy in 1991. During the period 1991-2003, vaccination was recommended also for adolescents (11 year of life).



By the end of 2003, the first infant cohort vaccinated in 1991 reached the age (12 years) when adolescent's vaccination takes place. Thus vaccination of adolescents was stopped.

# Proporzioni stimate di casi di infezioni da HBV prevenute in base alle differenti strategie vaccinali

( Margolis H., CDC, 1992)





# HBV vaccination program in Italy

**1983: Vaccination of high risk groups**

**1991: Vaccination of infants and adolescents (12-years old children)**

**(Law No. 165, 27 May 1991)**

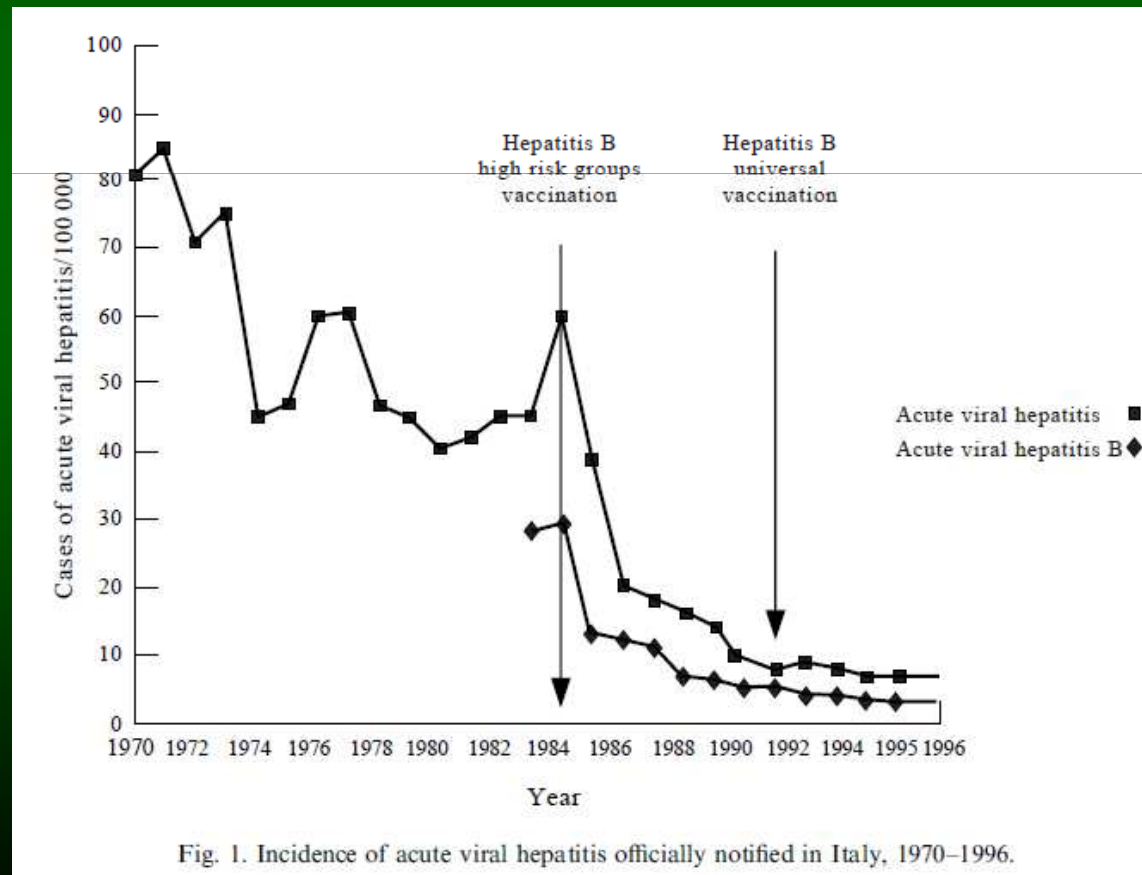


Fig. 1. Incidence of acute viral hepatitis officially notified in Italy, 1970–1996.

## HBV vaccination coverage in Italy (3 doses at 24 months of age): cohort 1991

The Italian Vaccine Coverage Survey Working Group.  
Childhood vaccination coverage in Italy: results of a seven-  
region survey, Bull WHO 1994;72:885–95

**Table 3: Percentage coverage of first and third doses of diphtheria–tetanus, poliovirus, and hepatitis B vaccines, by region, for children aged 12–23 months<sup>a</sup>**

Vaccine <sup>b</sup>	Campania			Lombardy					
	Abruzzi	Naples	Other	Liguria	Milan	Other	Marches	Molise	Tuscany
DT1	99.5 (98.6–100) <sup>c</sup>	98.6 (97.0–100)	99.1 (97.8–100)	99.5 (96.6–100)	100	100	100	100	100
DT3	95.2 (91.1–99.3)	77.1 (71.0–83.2)	87.2 (82.5–91.9)	96.7 (94.1–99.2)	91.0 (85.4–96.6)	94.8 (88.8–100)	98.6 (97.0–100)	95.2 (92.2–98.3)	95.2 (91.6–98.9)
OPV1	99.5 (98.6–100)	98.6 (97.0–100)	98.1 (96.3–99.9)	99.5 (98.6–100)	100	100	100	99.5 (98.6–100)	100
OPV3	97.6 (95.7–99.6)	77.6 (71.5–83.7)	88.2 (83.7–92.6)	96.7 (94.1–99.2)	91.0 (85.4–96.6)	97.6 (95.3–100)	98.6 (97.0–100)	94.3 (90.9–97.7)	95.2 (91.6–98.9)
HBV1	89.2 (80.9–97.4)	84.4 (76.4–92.4)	79.3 (67.5–91.1)	94.0 (88.7–99.3)	96.6 (91.8–100)	99.2 (97.7–100)	95.7 (89.8–100)	82.3 (71.6–93.9)	98.3 (90.7–100)
HBV3	62.5 (51.3–74.8)	62.3 (53.9–70.7)	63.1 (50.4–75.7)	85.9 (78.7–93.2)	79.3 (68.8–89.8)	92.2 (87.9–96.0)	87.1 (78.7–95.6)	68.3 (56.3–80.2)	81.0 (68.3–93.8)

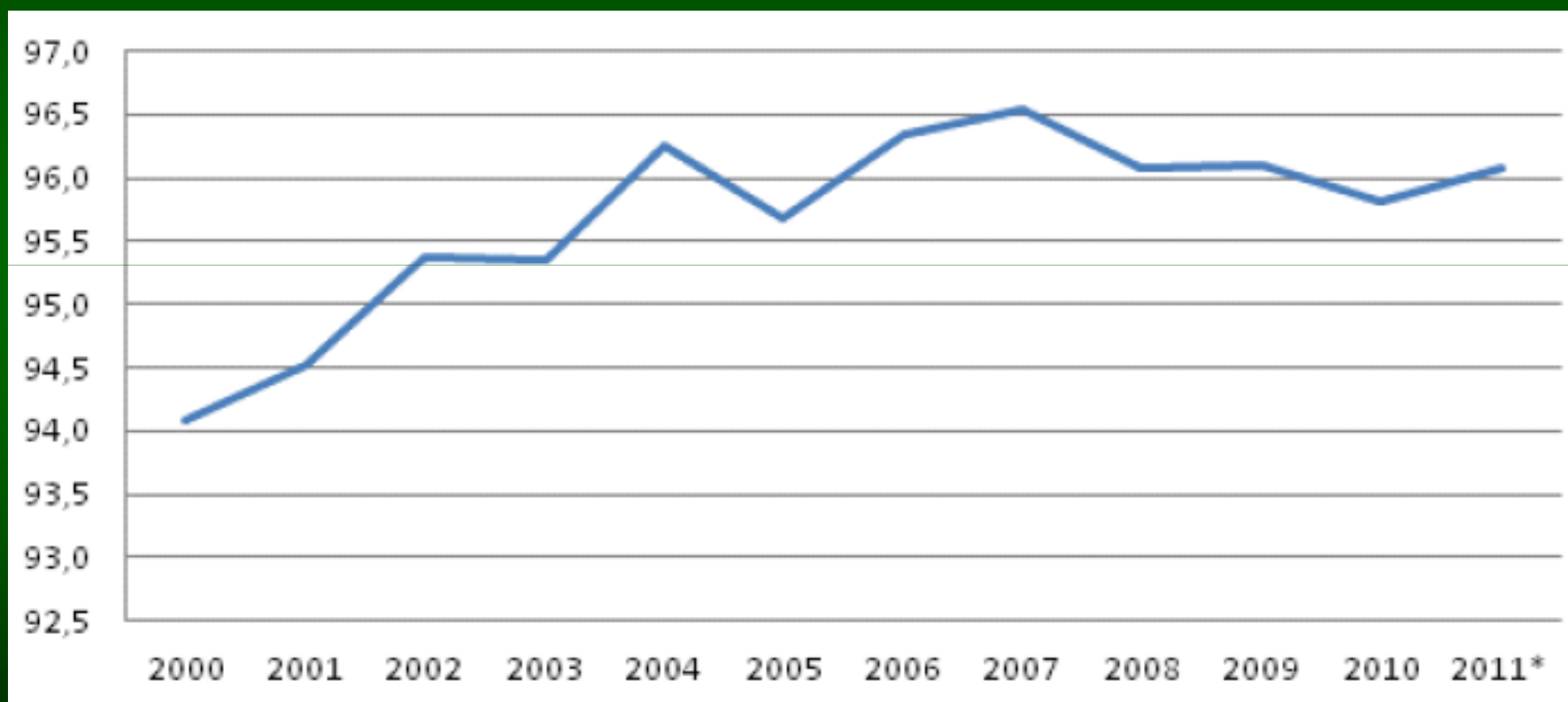
## HBV vaccination coverage in Italy (3 doses at 24 months of age): cohort 1996

Coverage with three doses of hepatitis B vaccine (95% confidence intervals) at 24 months of age in 20 Italian Regions, 1998 (source: 5)

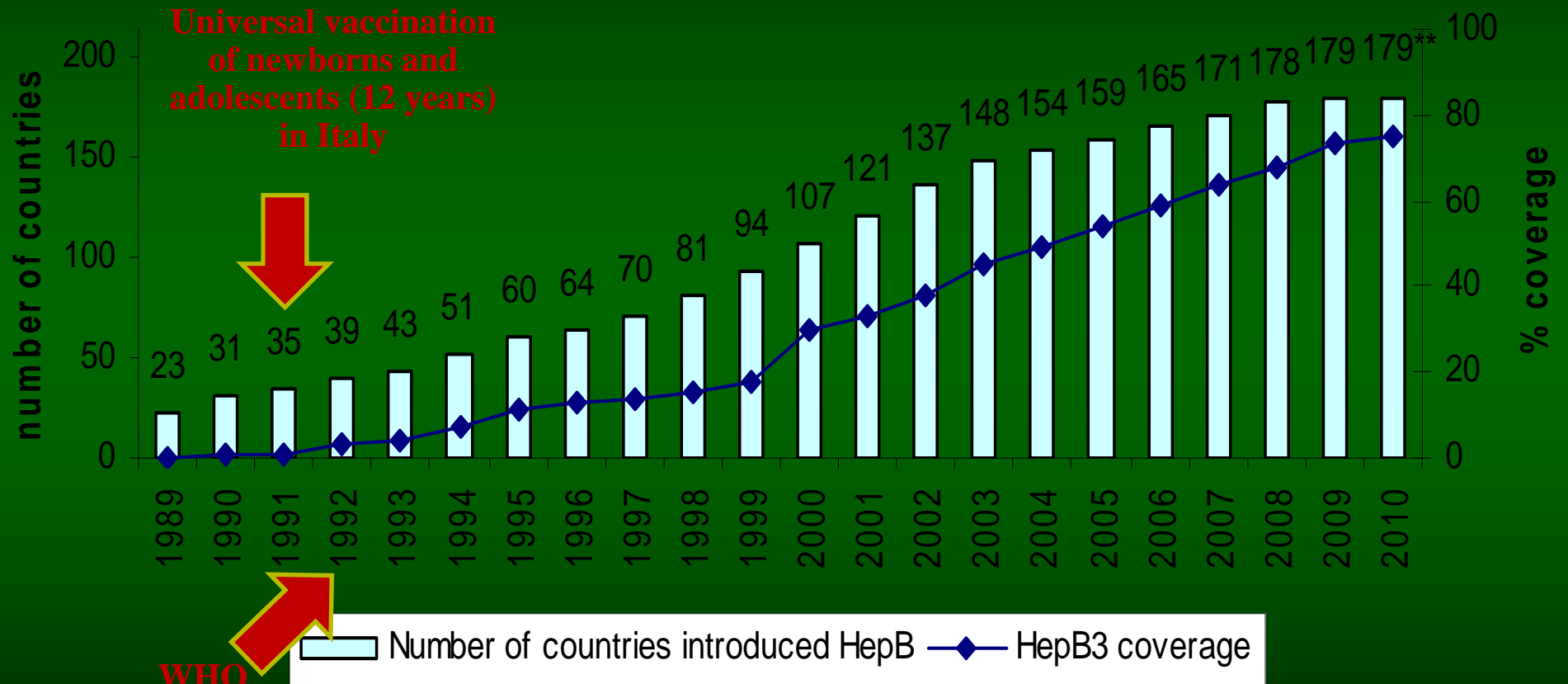
	Mean (95% CI)
Abruzzo	94.8% (91.4–98.2)
Basilicata	99.1% (97.8–100)
Bolzano	85.6% (80.6–90.7)
Calabria	94.8% (91.7–97.9)
Campania	97.6% (81.3–93.9)
Emilia R.	97.6% (95.7–99.6)
Friuli V.G.	97.6% (95.7–99.6)
Liguria	97.6% (95.3–100)
Lombardia	97.6% (95.7–99.6)
Marche	94.8% (90.4–99.1)
Molise	89.1% (82.0–96.3)
Piemonte	98.6% (95.8–100)
Puglia	93.0% (89.1–96.9)
Sardegna	95.2% (92.4–98.0)
Sicilia	91.1% (86.1–96.1)
Toscana	95.2% (92.4–98.0)
Trento	98.1% (96.3–99.9)
Umbria	98.6% (97.0–100)
Val d'Aosta	100
Veneto	97.6% (95.7–99.6)

**Salmaso S, Rota MC, Ciofi degli Atti ML, Tozzi AE, Kreidl P. and the ICONA Study Group: infant immunisation coverage in Italy: estimates by simultaneous EPI cluster surveys of regions. Bull WHO 1999;77:843–51**

## HBV vaccination coverage in Italy (3 doses at 24 months of age): years 2000-2011



# Country introduction HepB\* and global infant HepB3 coverage, 1989-2010

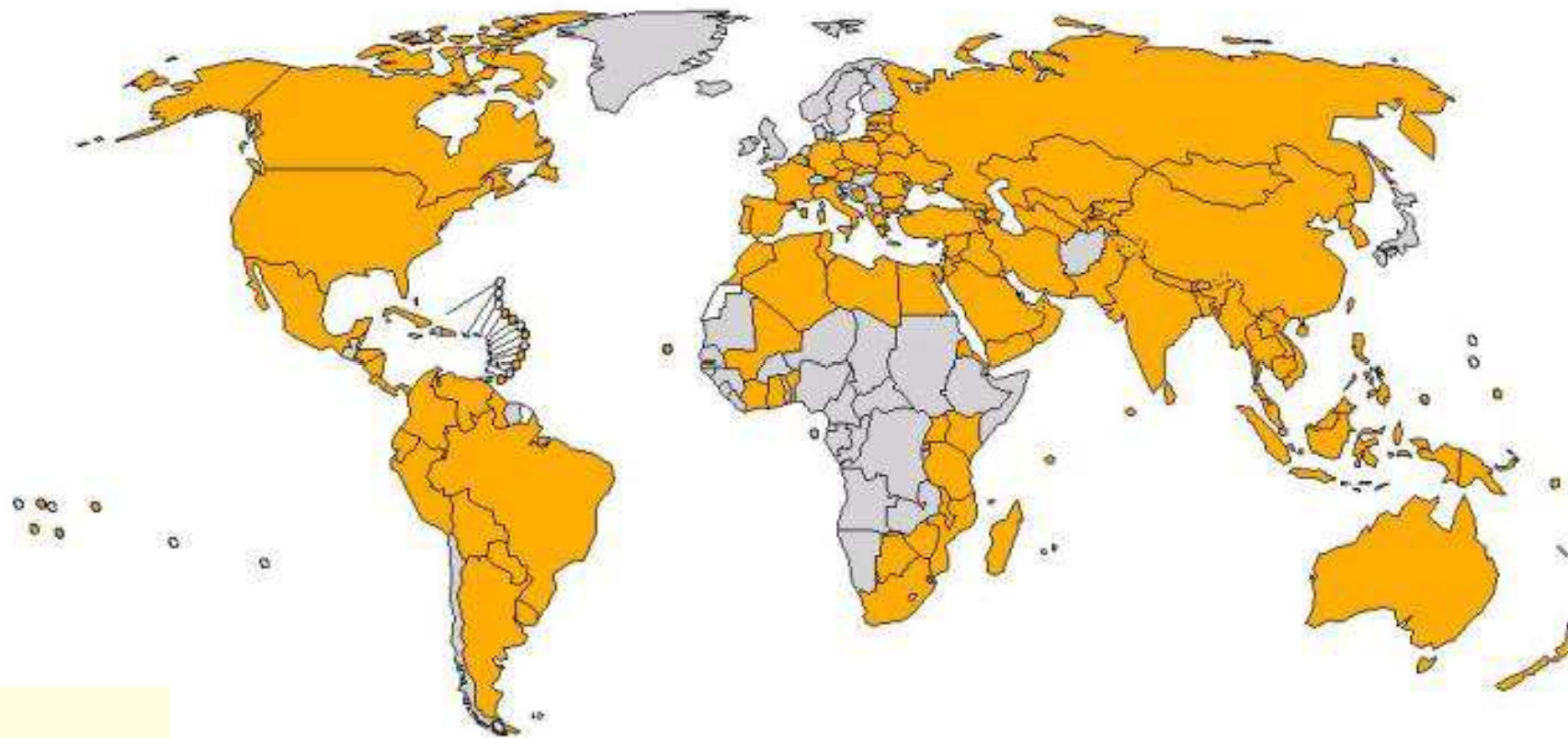


**WHO recommendation by World Health Assembly**

Source: WHO/UNICEF coverage estimates 2010 revision, July 2011; and IVB Database, 193 WHO Member States. Date of slide: 2 August 2011

\* Year of introduction can be the year of partial introduction  
 \*\* Includes India and the Sudan with partial introduction excluding 3 countries where HepB administered for adolescence

# Countries having introduced hepatitis B vaccination into their national immunisation programmes by 2004.



**Implemented (n=168)**

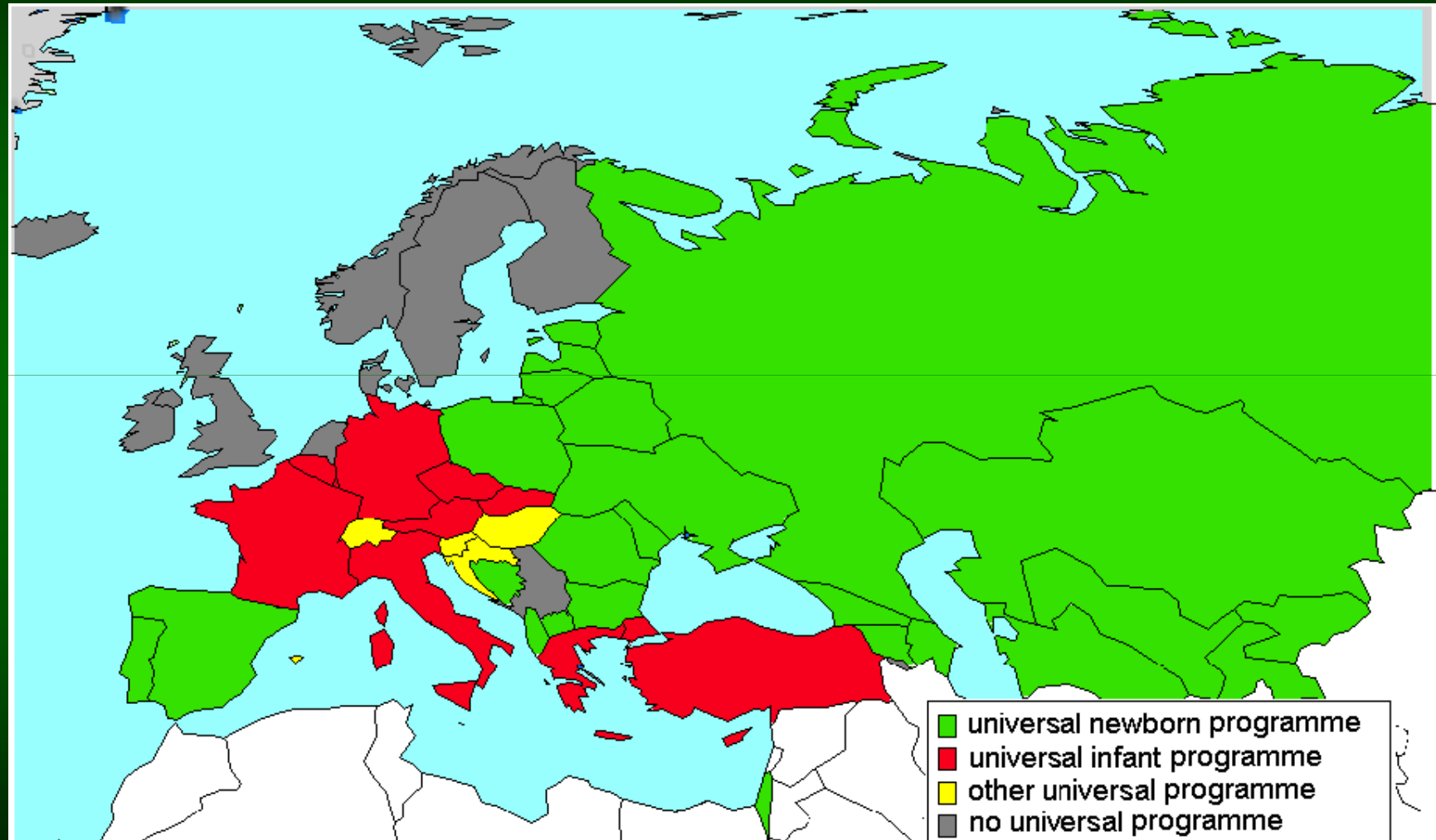
**Not implemented (n=46)**

Source: WHO/UNICEF joint reporting form, 2002

The boundaries and names shown and the information located on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate borders for which there may not yet be full agreement.



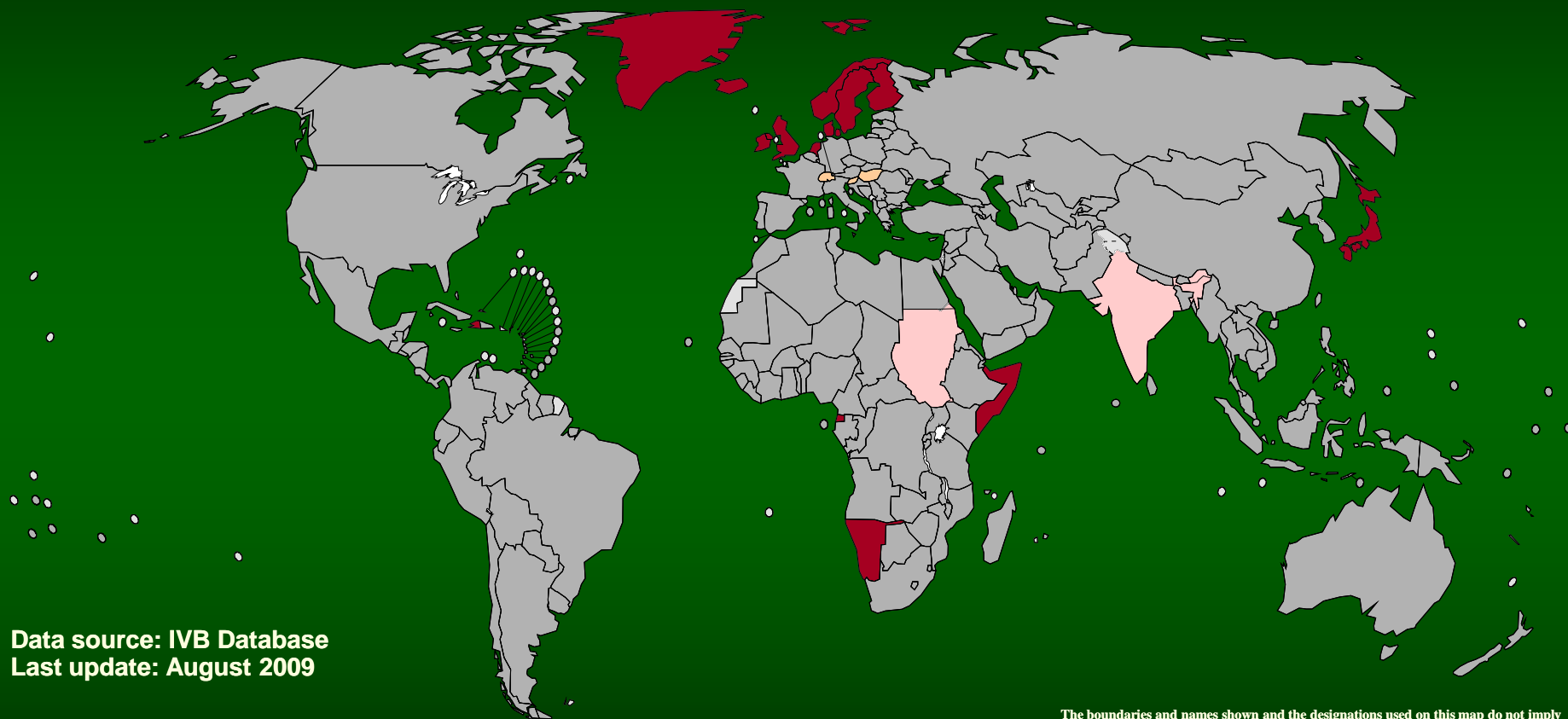
## Universal hepatitis B immunisation programmes in the 52 European Region of the WHO (2004)






**43 countries have implemented hepatitis B vaccination programme**

*Source: VHPB*

# Countries where Hepatitis B is not in routine infant immunization schedule in 2008



Data source: IVB Database  
Last update: August 2009

-  Hepatitis B is in routine adolescent immunization schedule (3 countries)
-  Hepatitis B is partially in routine infant immunization schedule (2 countries)
-  Hepatitis B not in routine infant immunization schedule (16 countries)

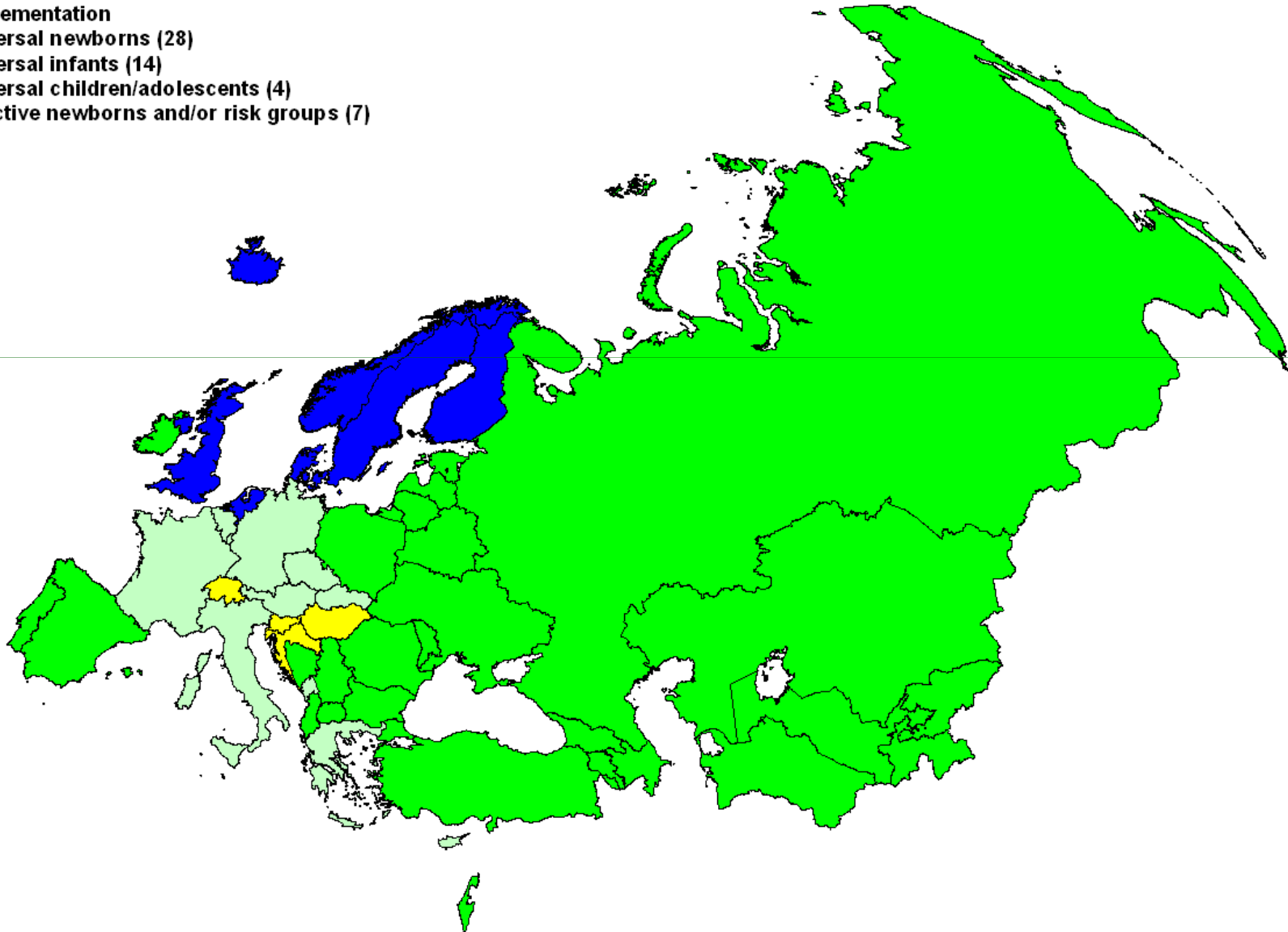
The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.  
© WHO 2009. All rights reserved



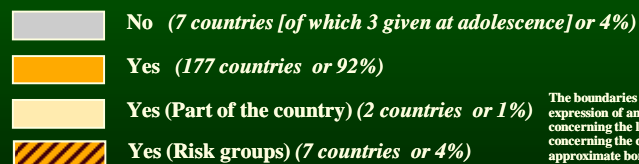
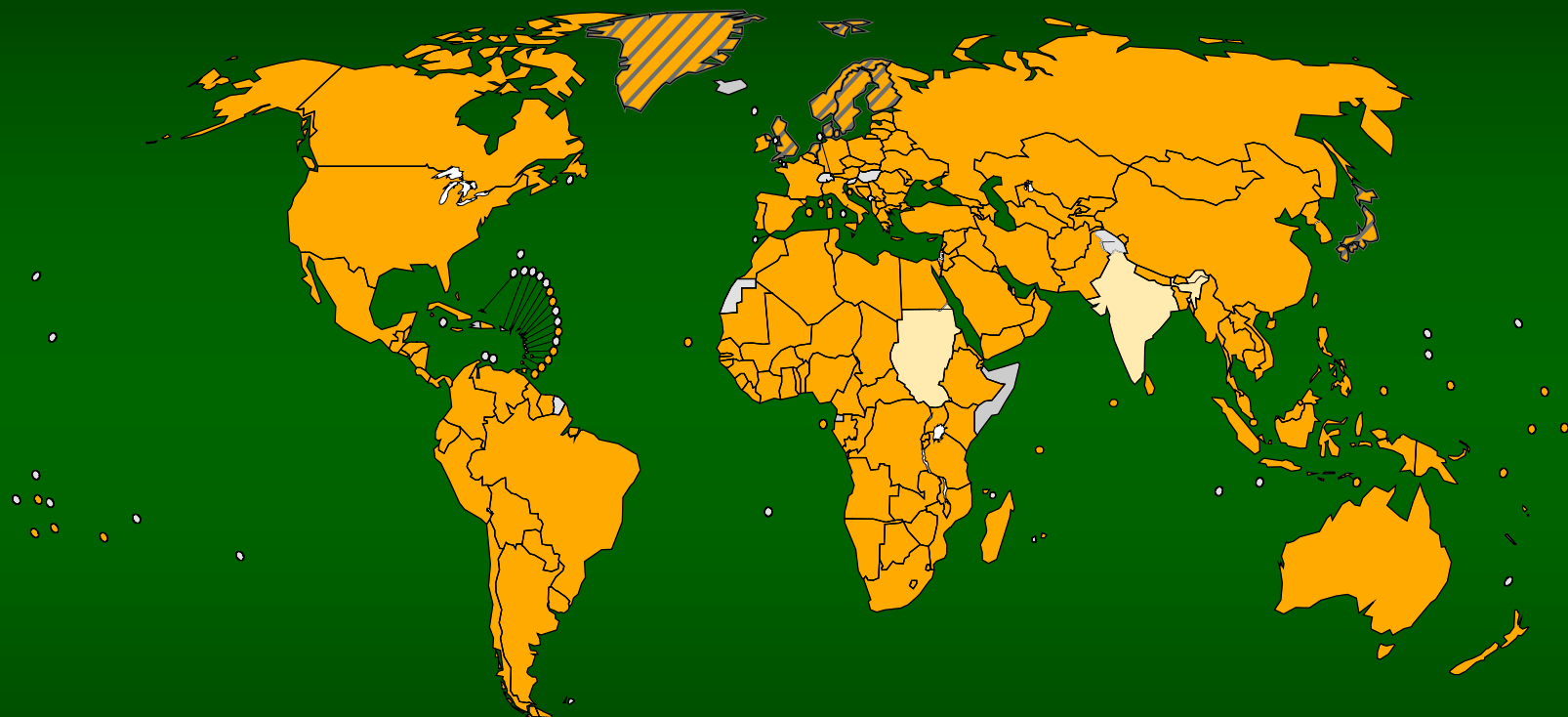
# Hep B vaccine immunization policy WHO European Region, 2009

## HepB Implementation

- Universal newborns (28)
- Universal infants (14)
- Universal children/adolescents (4)
- Selective newborns and/or risk groups (7)



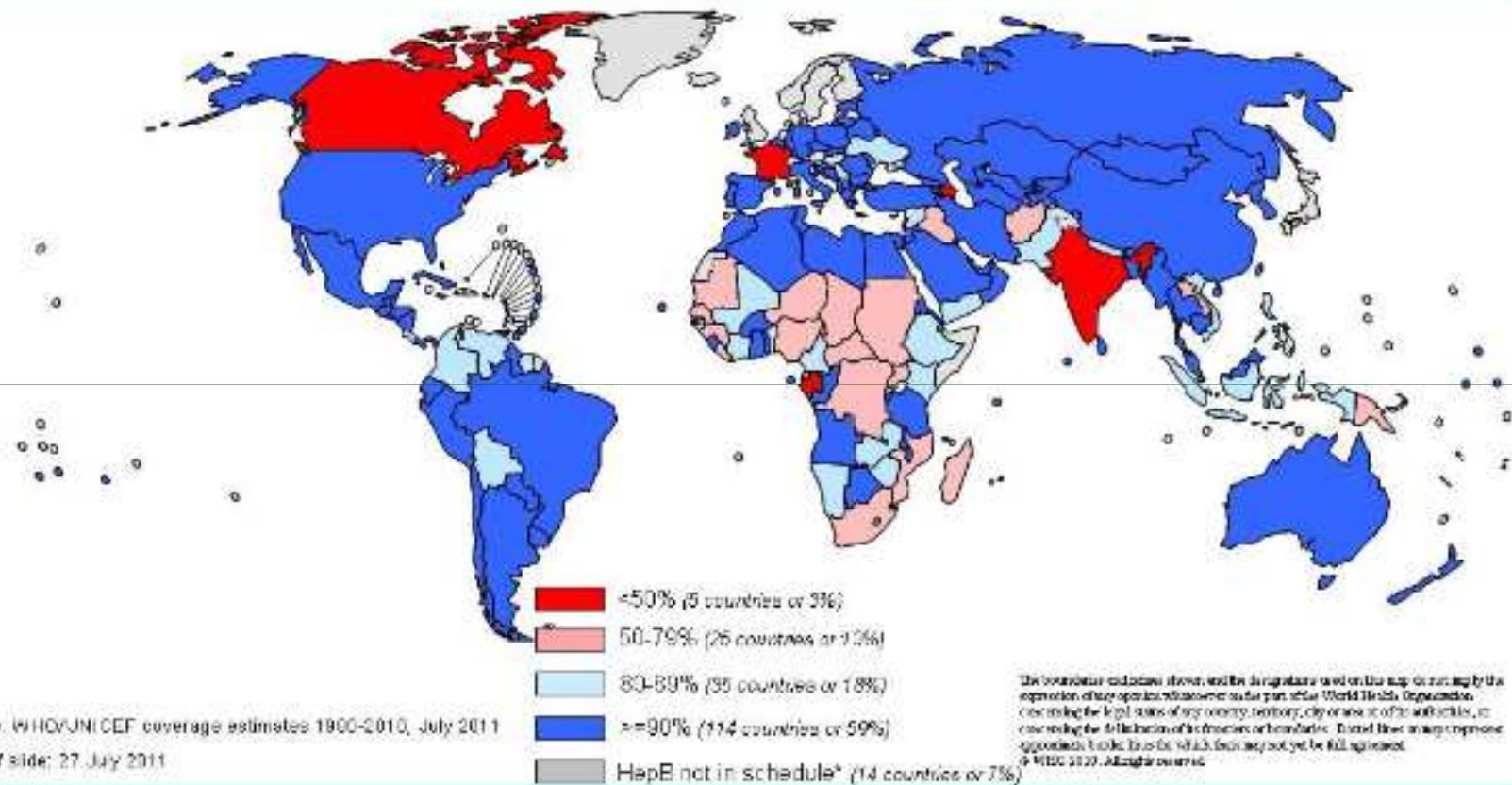
# Countries Using HepB Vaccine in National Immunization Schedule, 2010



Source: WHO/IVB database, 193 WHO Member States. Data as of September 2011. Date of slide: 21 September 2011

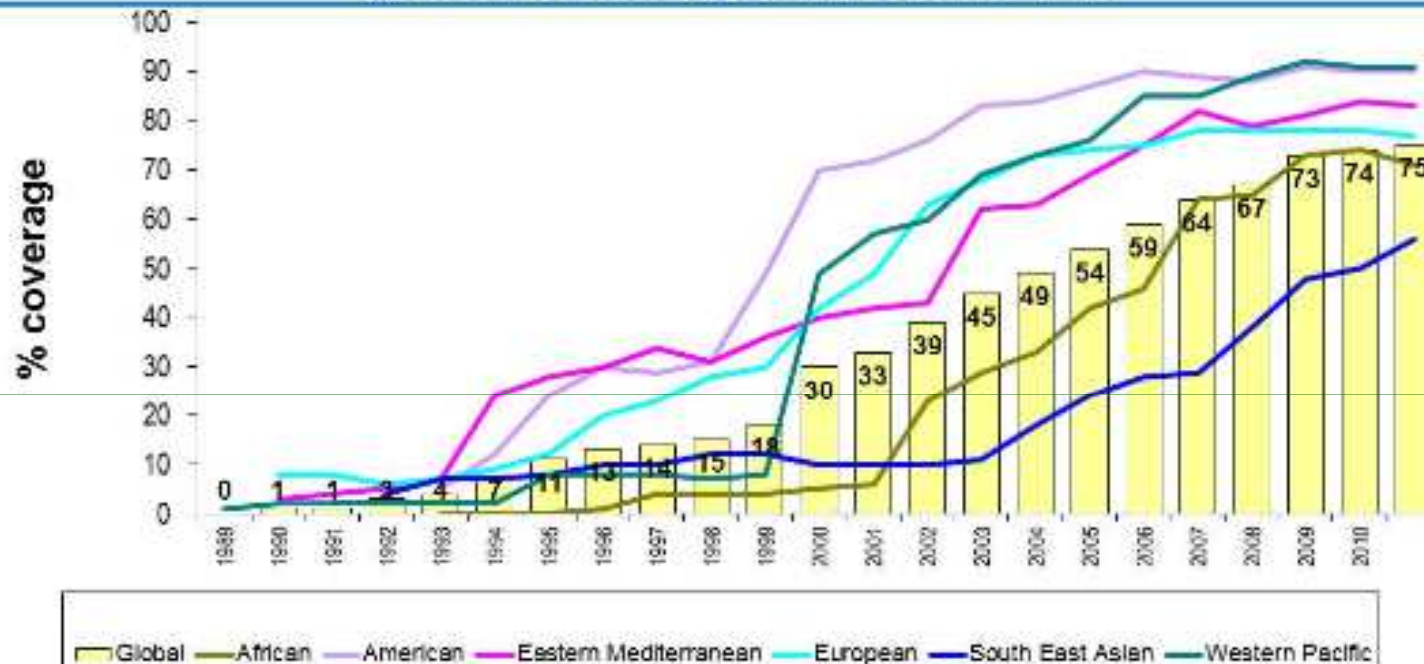
The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. © WHO 2011. All rights reserved

## Immunization coverage with 3rd dose of HepB vaccines in infants, 2010



**93% of countries integrated HepB in routine immunization**

## Global Immunization 1989-2011, 3<sup>rd</sup> dose of Hepatitis B coverage in infants global coverage at 75% in 2011



Source: WHO/UNICEF coverage estimates 2011 revision July 2012

Map producer: Immunization Vaccines and Biologicals (VBI)

World Health Organization

194 0610 Vaccine Atlas December 2011

# Impatto dei programmi di vaccinazione universale sull'epidemiologia dell'HBV

- Non facile da dimostrare nelle coorti pediatriche perché l'epatite B è raramente sintomatica nei bambini
- La sorveglianza sui casi acuti da sola non è sufficiente
- Gli esiti dell'infezione cronica da HBV si verificano parecchie decadi dopo l'esposizione
- La mortalità HBV-correlata si verifica principalmente in età adulta

Nonostante ciò, dovunque siano stati effettuati studi, l'impatto positivo della vaccinazione anti-epatite B è stato dimostrato

# Declino dell'incidenza di epatite B acuta in coorti immunizzate: esempi dall'Italia e da Taiwan

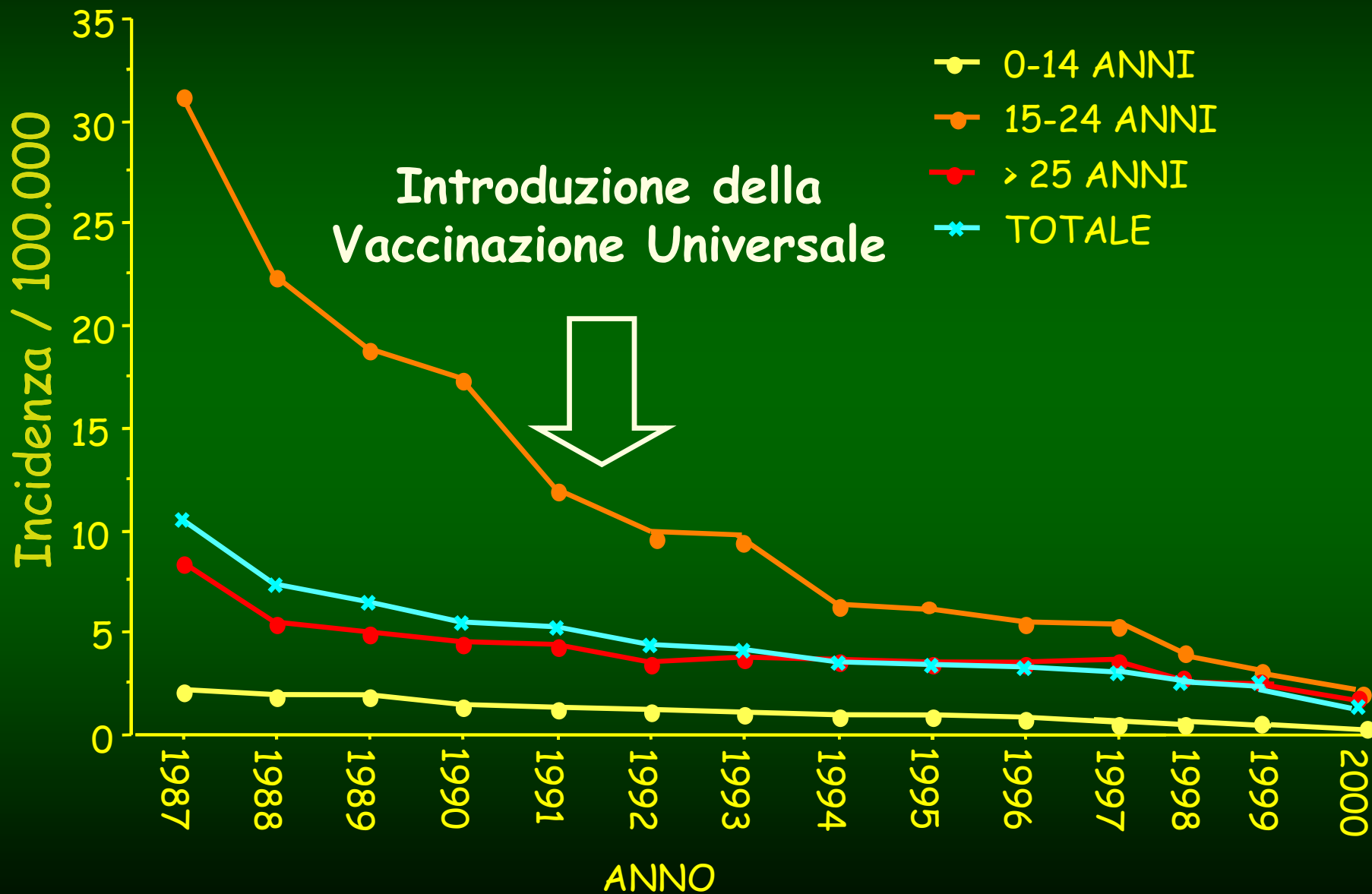
## Italia

- Programma di vaccinazione pilota dei bambini iniziato ad Afragola nel 1983
- Incidenza media : 63/100,000 prima del 1983, 10/100,000 nel 1988; 3/100,000 nel 1993-97 (Da Villa, 1998)

## Taiwan

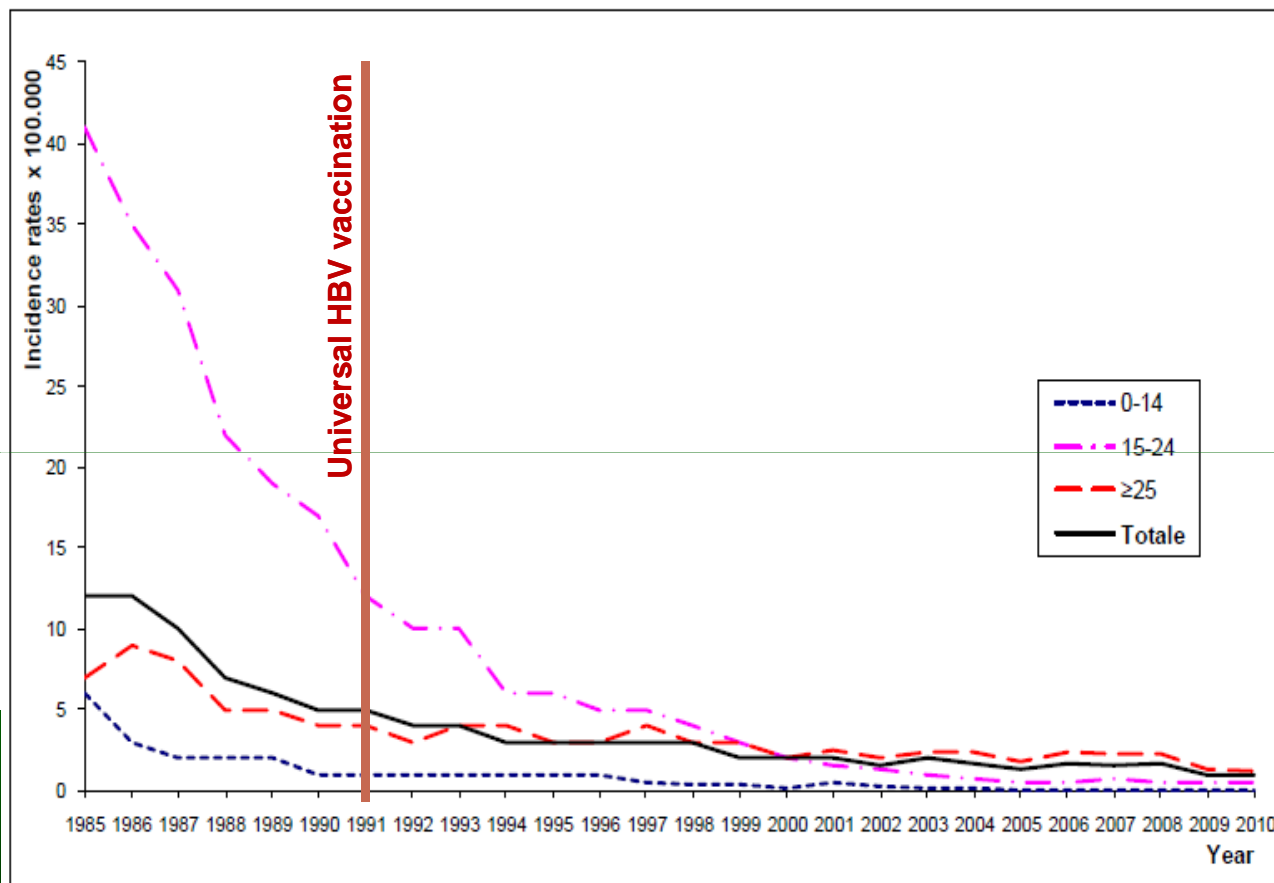
- La mortalità media per epatite fulminante nei bambini <1 anno passa da 5.36/100,000 nel 1975-84 (prima della vaccinazione di massa) a 1.71/100,000 nel 1985-98 (Kao, 2001)

# INCIDENZA DI EPATITE VIRALE B ACUTA IN ITALIA PER FASCIA DI ETA' (Dati SEIEVA)



# Incidence of acute hepatitis B (X 100.000 inhabitants) by age and year of notification (1985-2010) SEIEVA

Year	Age			Tot
	0-14	15-24	≥25	
1985	6	41	7	12
1986	3	35	9	12
1987	2	31	8	10
1988	2	22	5	7
1989	2	19	5	6
1990	1	17	4	5
1991	1	12	4	5
1992	1	10	3	4
1993	1	10	4	4
1994	1	6	4	3
1995	1	6	3	3
1996	1	5	3	3
1997	0,5	5	4	3
1998	0,4	4	3	3
1999	0,3	3	3	2
2000	0,1	2	2	2
2001	0,5	1,5	2,5	2
2002	0,2	1,3	2	1,5
2003	0,1	0,9	2,3	2
2004	0,1	0,7	2,3	1,6
2005	0,02	0,5	1,8	1,3
2006	0,02	0,5	2,3	1,6
2007	0,05	0,7	2,2	1,5
2008	0,05	0,45	2,2	1,6
2009	0,01	0,5	1,3	1
2010	0,0	0,5	1,2	0,9

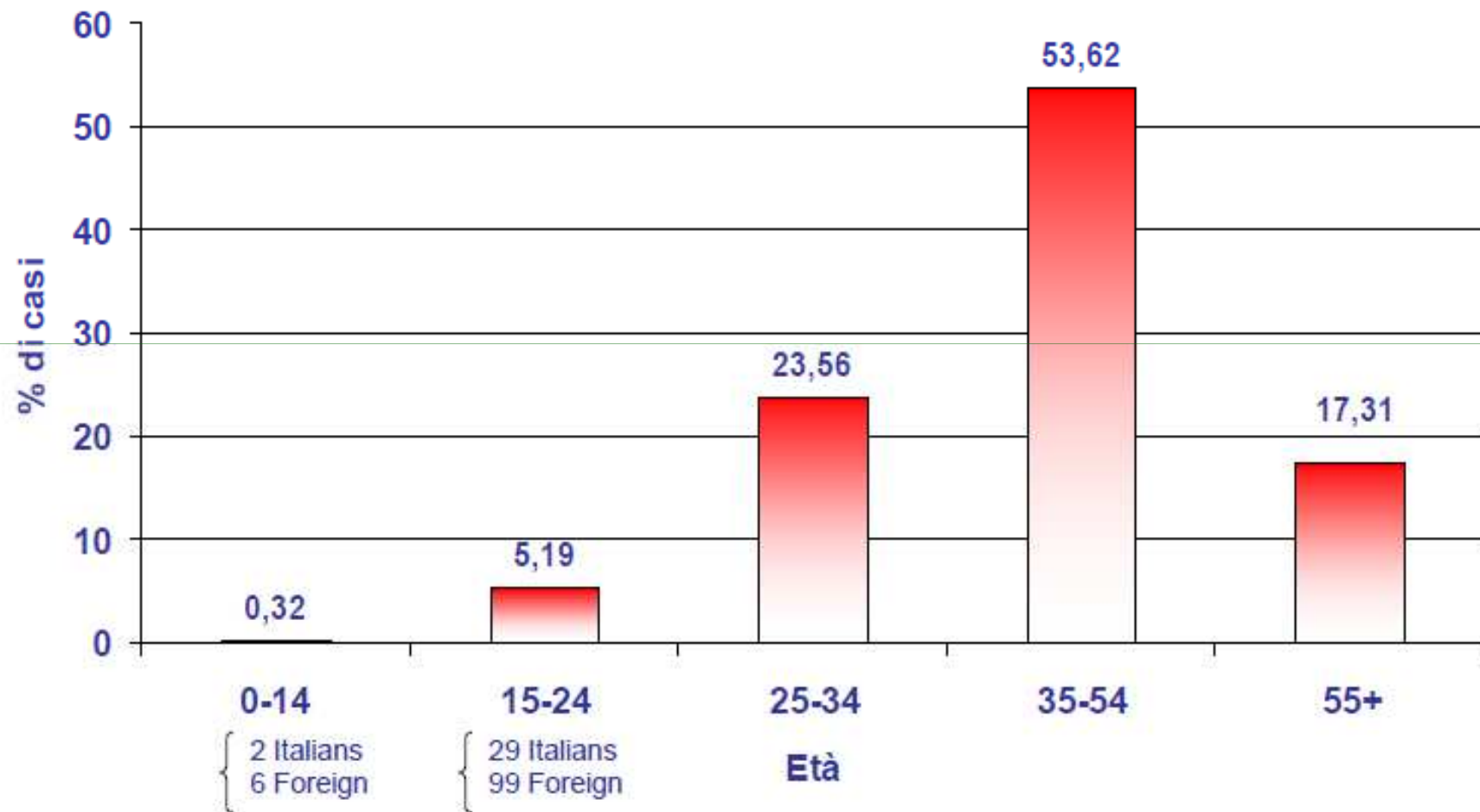


In Italy, between 1985 and 2010, there has been a decline in incidence of hepatitis B. The decrease of incidence interested mainly the age group 15-24 years (mostly exposed to the risk of HBV infection up to 1998).





## Distribution of notified Hepatitis B cases by age SEIEVA 2006-2010



Viral Hepatitis Prevention Board, Milan, Italy, November 17-18, 2011:

Hepatitis B vaccination: a completed schedule enough to control HBV lifelong?

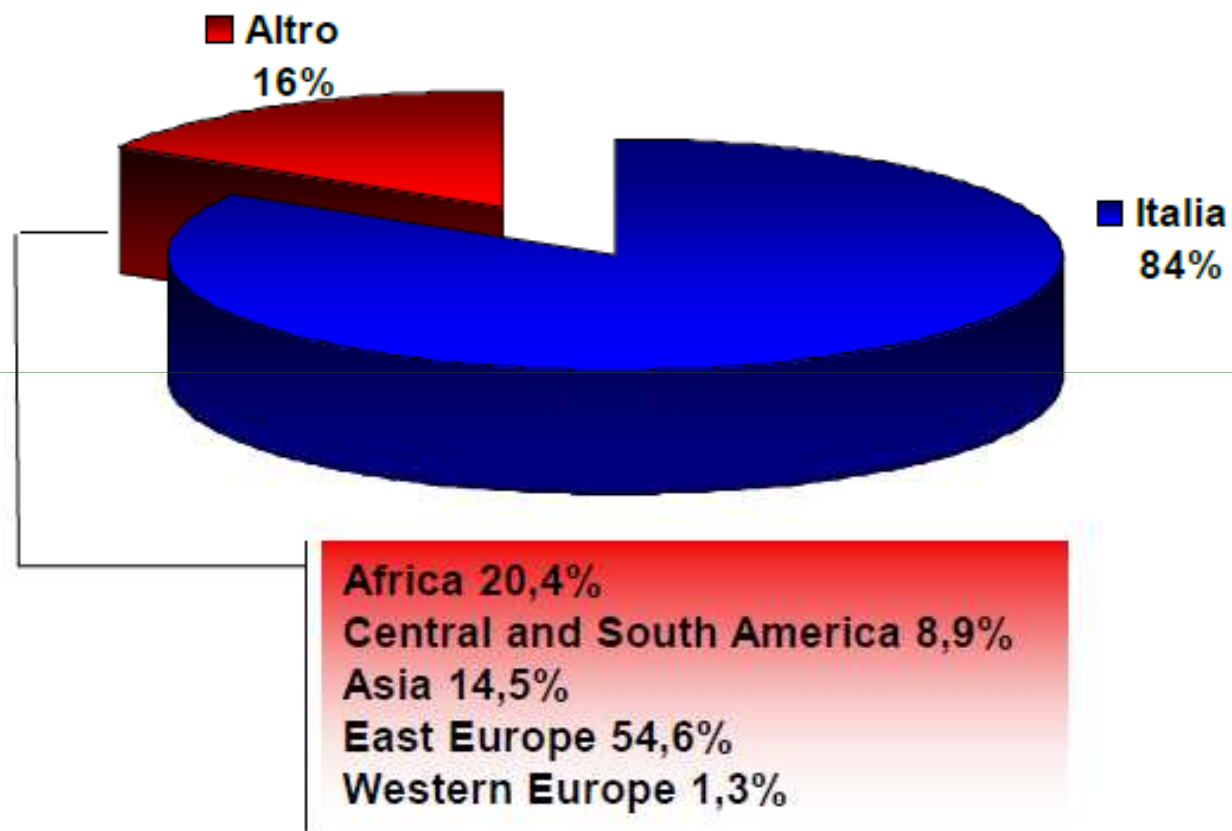
Italy: Impact of universal vaccination programmes on the epidemiology of hepatitis B in Italy (SEIEVA results)

Alfonso Mele (Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italy)

*Alfonso Mele*

*Istituto Superiore di Sanità*

## Cases of notified acute hepatitis B by nationality SEIEVA 2006-2010



Viral Hepatitis Prevention Board, Milan, Italy, November 17-18, 2011:

Hepatitis B vaccination: a completed schedule enough to control HBV lifelong?

Italy: Impact of universal vaccination programmes on the epidemiology of hepatitis B in Italy (SEIEVA results)

Alfonso Mele (Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italy)

*Alfonso Mele*

*Istituto Superiore di Sanità*



## Risk factors for acute hepatitis B SEIEVA 2006 - 2010

Risk factors	O.R.	(C.I.)	P.A.R.
I.V. drug users	2,2	(1,3 - 3,9)	2,1%
Surgical Intervention	1,7	(1,3 - 2,4)	5,5%
Other nosocomial exposures	1,8	(1,2 - 2,8)	4,2%
Other parenteral exposures	2,4	(1,9 - 2,9)	20,1%
Dental Therapy	1,5	(1,2 - 1,8)	9,4%
Household of HBsAg+	6,4	(3,8 - 10,5)	10,1%
Never/occasional condom use	3,2	(2,5 - 4,1)	13,8%

Viral Hepatitis Prevention Board, Milan, Italy, November 17-18, 2011:

Hepatitis B vaccination: a completed schedule enough to control HBV lifelong?

Italy: Impact of universal vaccination programmes on the epidemiology of hepatitis B in Italy (SEIEVA results)

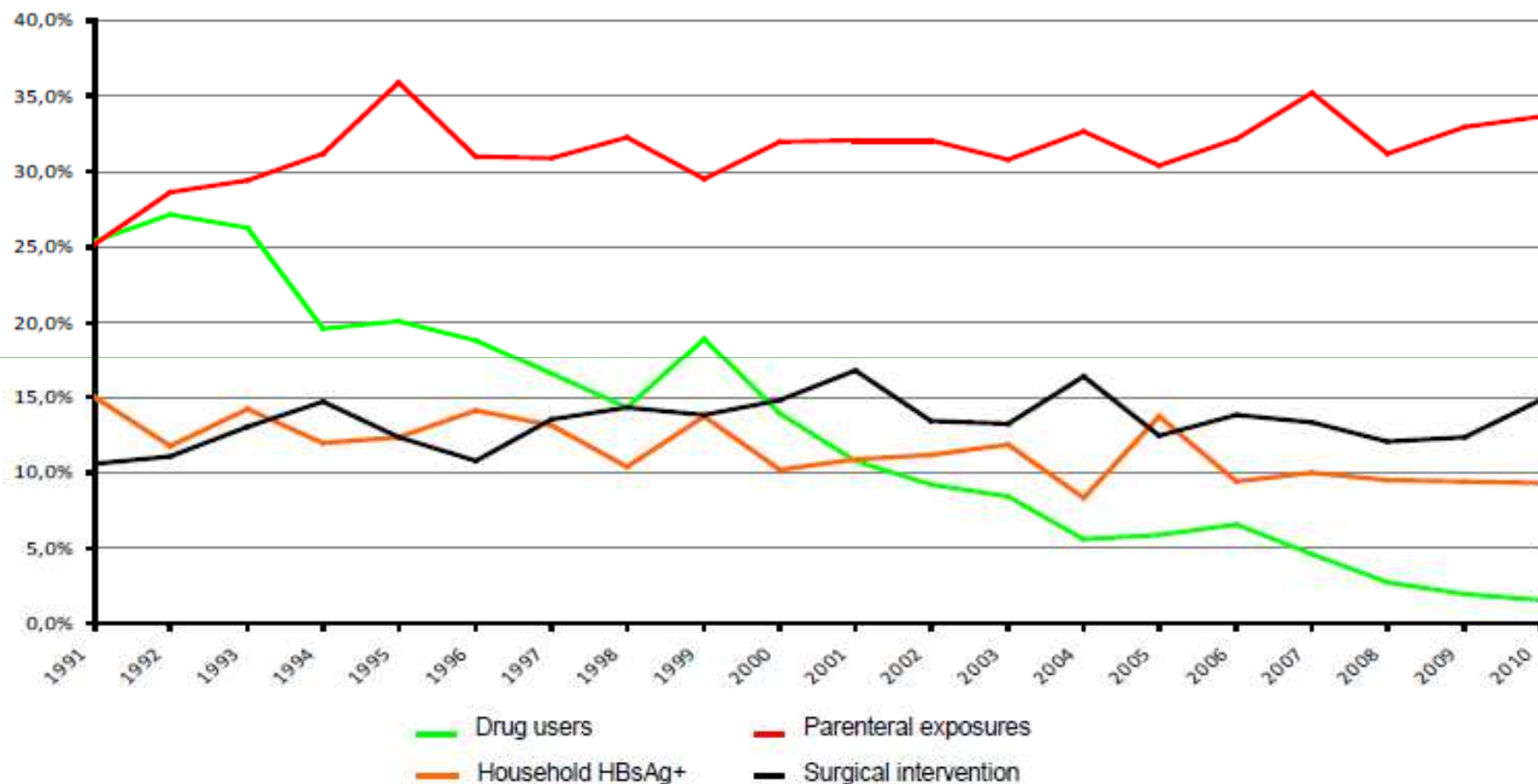
Alfonso Mele (Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italy)

*Alfonso Mele*

*Istituto Superiore di Sanità*



## Frequency of reported risk factors by year SEIEVA 1991-2010



Viral Hepatitis Prevention Board, Milan, Italy, November 17-18, 2011:

Hepatitis B vaccination: a completed schedule enough to control HBV lifelong?

Italy: Impact of universal vaccination programmes on the epidemiology of hepatitis B in Italy (SEIEVA results)

Alfonso Mele (Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italy)

*Alfonso Mele*

*Istituto Superiore di Sanità*

# HBV transmission in Italy, SEIEVA 2009

Tipo di fattore di rischio	Fattore di rischio	Age						Tot	
		0-14		15-24		25 e +		n°	(%)
		n°	(%)	n°	(%)	n°	(%)		
Oro-fecale	Consumo di frutti di mare	0	(0)	6	(30)	149	(41)	155	(40)
	Contatto con itterico nelle sei settimane	0	(0)	0	(0)	8	(2)	8	(2)
	Notte fuori città	0	(0)	6	(32)	114	(31)	120	(31)
Parenterale o sessuale	Trasfusione sangue	0	(0)	0	(0)	8	(2)	8	(2)
	Interventi chirurgici	0	(0)	1	(5)	50	(13)	51	(12)
	Ospedalizzazione	0	(0)	1	(5)	32	(8)	33	(8)
	Altre esposizioni parenterali**	0	(0)	8	(38)	127	(33)	135	(33)
	Terapia odontoiatrica	1	(100)	3	(14)	124	(33)	128	(32)
	Uso di droghe E.V.	0	(0)	3	(14)	6	(2)	9	(2)
	Convivente Tossicodipendente	0	(0)	0	(0)	6	(2)	6	(2)
	Contatto con itterico nei sei mesi	0	(0)	2	(11)	22	(6)	24	(6)
	Partner sessuali (>1 nell'ultimo anno)	0	(0)	6	(33)	128	(38)	134	(38)
	Convivente di soggetto HBsAg+	0	(0)	3	(21)	28	(9)	31	(10)
Convivente di soggetto HCV+	0	(0)	0	(0)	9	(3)	9	(3)	
TOTALE CASI***		1		23		399		424	

\* I casi possono avere più di un fattore di rischio

\*\* Piercing, tatuaggi, agopuntura, manicure/pedicure, rasatura dal barbiere

\*\*\* Per alcuni casi l'informazione relativa ad alcuni fattori di rischio non è disponibile

Parenteral exposure (piercing, tattoos, acupuncture, pedicure, etc.), dental treatments and promiscuous sexual activity are the prevalent risk factors. Subjects most at risk are those who are older than 25 years.



# Declino della prevalenza di portatori di HBsAg in coorti immunizzate: esempi da Italia, Taiwan e USA

## Italia

- Afragola - tassi di prevalenza di HBsAg: 13.4% prima della vaccinazione, 3.7% nel 1997 (diminuzione da 6.8% a 0.7% in bambini ed adolescenti) (Da Villa, 1998)

## Taiwan

- La prevalenza di HBsAg si è ridotta da 9.3% nel 1984 a 1.3% nel 1994, un calo dell'86% (Ni, 2001)

## USA (Alaska)

- HBsAg tra i Nativi dell'Alaska di età <10 anni (cioè bambini nati dopo l'inizio della vaccinazione routinaria) uguale a zero, rispetto al 16% tra i nativi di età 11-30 anni (Harpaz, 2000)

# Vaccinazione universale HBV in Taiwan e incidenza di HCC nei bambini (Chang MH et al New Engl J Med 1997; 336:1855-9)

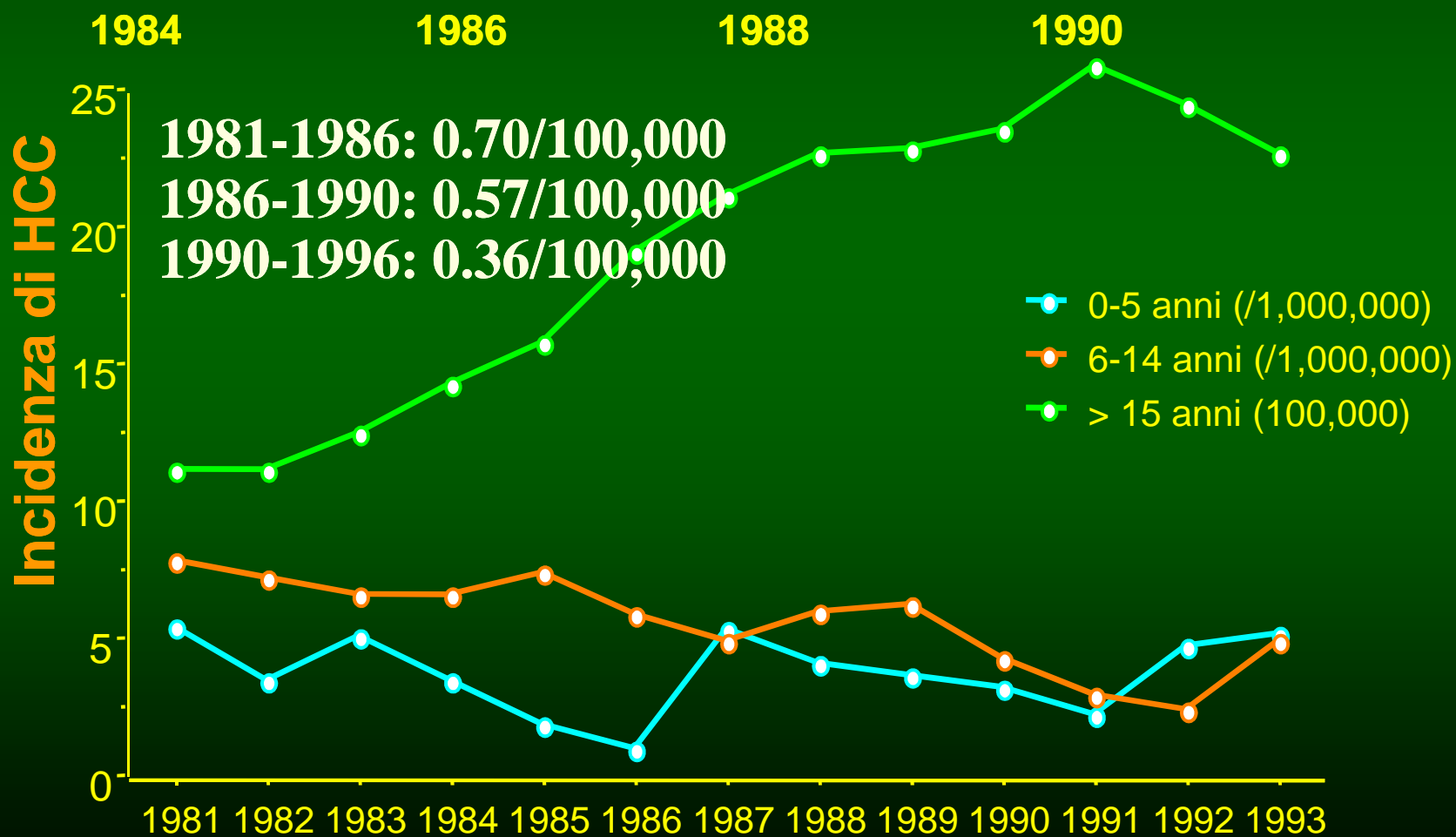
neonati nati da HBsAg +

tutti i neonati

età prescolare

scuola dell'obbligo

adulti



# Richiami vaccinali contro l'epatite B

- Vi è ormai ampio consenso che i richiami non sono necessari nei soggetti rispondenti al ciclo vaccinale di base
- In Europa si è mantenuto in passato un comportamento più cautelativo, consigliando richiami periodici o controllo personalizzato del titolo anti-HBs
- Sono attualmente in corso in Italia studi sulla persistenza della memoria immunologica nei bambini e adolescenti a 12 anni dall'introduzione dell'obbligo vaccinale
- Particolare attenzione andrà posta soprattutto ai soggetti immunodepressi, in quanto non è garantito il funzionamento della memoria immunologica



# Sicurezza dei vaccini anti-epatite B

- HBsAg altamente purificato + sali di alluminio
- Più di un miliardo di dosi utilizzate, eccellente risultato di sicurezza
- Eventi avversi minori già noti nei trial clinici pre-registrazione (dolore locale, sofferenza, eritema, rigonfiamento, febbre)
- Eventi avversi rari (<1/1000) a seguito di vaccinazioni possono essere rinvenuti solo durante la sorveglianza post-marketing (Anthony, 1995)
- La sicurezza del vaccino epatite B sotto attacco: le recenti attribuzioni includono *artrite reumatoide, tiroidite, lupus, diabete, sindrome da affaticamento cronico, malattie demielinizzanti (sclerosi multipla) e leucemia linfoblastica*
- Gran parte delle attribuzioni riguardano patologie croniche ad eziologia incerta
- Thiomersal ed alluminio accusati pure di essere pericolosi

## La vaccinazione anti-epatite B e la sclerosi multipla in Francia: evidenze e lezioni

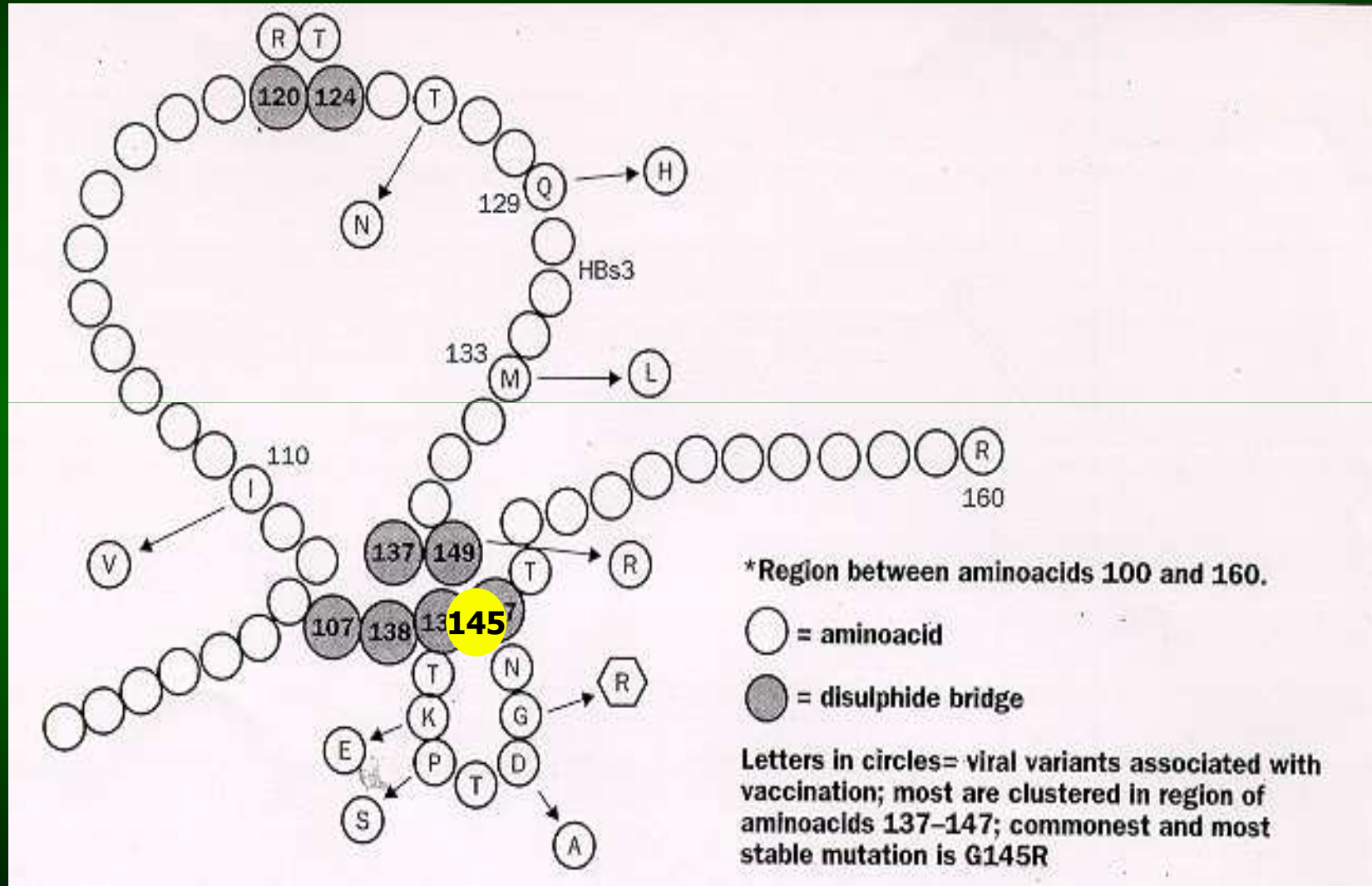
- I vaccinati in Francia erano per lo più adulti (età di insorgenza della sclerosi multipla)
- Nessuno studio ha dimostrato un'associazione statisticamente significativa tra epatite B e sclerosi multipla
- Nessuna plausibilità biologica (distribuzione geografica delle malattie, esacerbazione della sclerosi multipla in pazienti con epatite B)
- Anche nello scenario peggiore (basso RR di SM nei vaccinati), il numero dei casi di epatite fulminante e di cirrosi/HCC evitati supererebbe di gran lunga il numero di malattie demielinizzanti correlate alla vaccinazione epatite B (Levy-Bruhl, 1999)

*IOM: "l'evidenza favorisce il rigetto di una relazione causale tra vaccino epatite B somministrato ad adulti e incidenza o ricaduta di sclerosi multipla"*

# Safety Profile

- More than 200,000 people studied in the clinical trials
- 30% of adults and < 10% of children have sore arm and/or local induration
- one of the safest vaccines ever developed
- > 1,000 million doses used world wide since 1982
- Pain and tenderness in 15% (3%-29%) of vaccinations, fever > 37.7°c in 1%-6%, erythema, swelling and headache 3%
- Fewer reactions in children
- Fever, headache, muscle aches, nausea, vomiting, loss of appetite, and fatigue occur at same rate as in placebo

# Mutanti dell'HBsAg sotto pressione immunologica



## Impatto dei virus mutanti sui programmi di vaccinazione

- I mutanti dell'HBV possono originare naturalmente, o sotto pressione del sistema immunitario dell'ospite, o come reazione contro anticorpi introdotti dall'esterno (Francois, 2001)
- Diversi 'escape mutants' descritti, il più frequente dei quali coinvolge la seconda ansa del determinante 'a' dell'HBsAg (G145R)
- Studio su 522 bambini nati da madre HBsAg positiva in Italia (1985-1994) e trattati con immunoprofilassi passiva/attiva (Mele, 2001)
- A 5-14 anni dall'immunizzazione, 17 bambini (3.3%) anti-HBc positivi, e 3 anche HBsAg positivi. Solo uno di questi portatori aveva una doppia mutazione all'interno del determinante 'a' dell'HBsAg
- Circa il 97% dei bambini in questa coorte aveva evitato l'infezione da HBV.

Al momento, gli HBV mutanti non hanno un impatto sostanziale sull'efficacia sul campo dei programmi di vaccinazione

## Epatite B: attuale situazione epidemiologica in Italia

- circa 500.000 portatori di HBsAg
- Le infezioni da HBV si verificano ancora in soggetti non vaccinati a causa di:
  - uso di droghe per via endovenosa
  - trasmissione sessuale
  - nosocomiale
  - trasfusione (rischio estremamente basso)

# Prospettive future (1)

- L'eliminazione dell'incidenza di nuove infezioni croniche da HBV è un obiettivo raggiungibile
- Per ottenerlo, l'applicazione di programmi di vaccinazione dell'infanzia contro l'epatite B deve essere estesa a tutti i Paesi
- L'immunizzazione con programmi di 'catch-up' degli adolescenti non vaccinati è attualmente una priorità in Italia
- La sorveglianza sull'epidemiologia in via di cambiamento delle infezioni da HBV acute e croniche dovrebbe essere proseguita per monitorare l'impatto della vaccinazione universale

## Prospettive future (2)

- Ulteriori studi potranno far luce sulla possibilità di diminuire il numero delle dosi di vaccino anti-epatite B capaci di indurre memoria immunologica
- 'Last but not least', pratiche iniettive sicure e adeguata sterilizzazione di materiale sanitario riutilizzabile sono complemento essenziale alla vaccinazione per controllare l'infezione da HBV a livello mondiale



# Rischio di infezione da HBV per gli operatori sanitari/pazienti esposti

Il rischio di infezione può essere stimato come segue:

$$R = p \times E \times t \times S$$

R = probabilità di essere infettati

p = prevalenza di soggetti HBsAg positivi tra i pazienti trattati o tra gli operatori sanitari, rispettivamente

E = frequenza di esposizione a sangue infetto o altri fluidi corporei (**precauzioni universali**)

t = probabilità di trasmissione a seguito di una singola esposizione

S = proporzione di operatori sanitari o pazienti suscettibili, rispettivamente (**vaccinazione**)

# Vaccinazione per l'HBV: schedule, vie di somministrazione, livelli protettivi di risposta

- Schedule vaccinali: 0, 1, 6 mesi (routine)  
0, 1, 2, 12 mesi (rapida protezione; post-esposizione)
- Vie di somministrazione:
  - intramuscolare (muscolo deltoide) 10-20 µg/dose
  - sottocutanea 1-3 µg/dose

GMT di anti-HBs inferiore, problemi di tecnica vaccinale
- Seroconversione: 4-8 settimane dopo l'ultima dose  
≥ 10 mIU/ml (≥ 100 mIU/ml)

La gravidanza non è una controindicazione assoluta alla vaccinazione

# Vaccinazione Epatite B: DM 20/11/2000

## Art.4

- Valutare la risposta anticorpale dopo un mese dalla fine del ciclo primario (0,1,6 mesi)
- Controllare all'inizio dell'attività coloro che hanno già ricevuto un ciclo
- Non sono necessarie dosi di richiamo né ulteriori controlli dello stato immunitario per chi ha completato un ciclo di vaccinazione primario e presenta risposta anticorpale
- Nei non rispondenti al ciclo primario deve essere somministrata una quarta dose e ripetuto il controllo dopo un mese
- Nei non vaccinati, in caso di profilassi post-esposizione: immunoglobuline, ciclo vaccinale e controllo anticorpale
- Nei vaccinati "non responders": profilassi post-esposizione con immunoglobuline

# Gestione dei non-responders

(VHPB Recommendations; MMWR 2001, vol. 50, RR-11; Averhoff et al., *Am J Prev Med* 1998; 15: 1-8)

- Fino a 3 dosi aggiuntive per raggiungere titoli di anti-HBs >10 mUI/ml ed indurre la memoria immunologica
- Possono essere somministrate come un secondo ciclo di immunizzazione (0, 1, 6 mesi) o come dosi separate distanziate di 3 mesi
- Tra 178 operatori sanitari 'non responder', 83 (47%) hanno ottenuto la sieroprotezione dopo una dose aggiuntiva. Di 86 'non responder' alla dose supplementare singola, 36 (42%) hanno raggiunto titoli di anti-HBs > 10 mUI/ml dopo altre 2 dosi. Il tasso cumulativo di risposta a un nuovo ciclo di 3 dosi è risultato pari al 69%

Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2012-2014

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

3) Per i bambini nati da madri positive per HBsAg: somministrare entro le prime 12-24 ore di vita, contemporaneamente alle immunoglobuline specifiche antiepatite B, la prima dose di vaccino anti-HBV; il ciclo andrà completato con una seconda dose a distanza di 4 settimane dalla prima, con una terza dose dopo il compimento della ottava settimana e con la quarta dose in un periodo compreso tra l'undicesimo ed il dodicesimo mese di vita, anche in concomitanza con le altre vaccinazioni.

## Vaccinazione contro Epatite B

Oltre alla vaccinazione di tutti i nuovi nati prevista nel calendario vaccinale, per la quale non vi sono dosi di richiamo (booster), si raccomanda l'offerta gratuita ai seguenti soggetti mai vaccinati:

- conviventi e contatti, senza limiti di età, di persone HBsAg positive;
- pazienti politrasfusi, emofilici,
- emodializzati e uremici cronici per i quali si prevede l'entrata in dialisi;
- vittime di punture accidentali con aghi potenzialmente infetti;
- soggetti affetti da lesioni croniche eczematose o psoriasiche della cute delle mani;
- detenuti negli Istituti di prevenzione e pena;
- persone HIV+
- Epatopatia cronica in particolare HCV correlata
- persone che si rechino per motivi di lavoro in aree geografiche ad alta endemia di HBV;
- ~~soggetti dediti alla prostituzione, tossicodipendenti, omosessuali maschi;~~
- **personale sanitario di nuova assunzione nel Servizio sanitario nazionale e personale del Servizio sanitario nazionale già impegnato in attività a maggior rischio di contagio e segnatamente che lavori in reparti di emodialisi, rianimazione, oncologia, chirurgia generale e specialistica, ostetricia e ginecologia, malattie infettive, ematologia, laboratori di analisi, centri trasfusionali, sale operatorie, studi dentistici, medicina legale e sale autoptiche, pronto soccorso, assistenza sanitaria nelle carceri;**
- soggetti che svolgono attività di lavoro, studio e volontariato nel settore della sanità,
- addetti al soccorso e al trasporto di infortunati e infermi;
- personale di assistenza in centri di recupero per tossicodipendenti;
- donatori di sangue appartenenti a gruppi sanguigni rari;
- al personale ed ospiti di istituti per portatori di handicap fisici e mentali
- personale addetto alla lavorazione degli emoderivati,
- personale religioso che svolge attività nell'ambito dell'assistenza sanitaria;.
- Personale della Polizia di Stato, Arma dei Carabinieri, Guardia di Finanza, Corpo degli agenti di custodia, Comandi Provinciali dei Vigili del Fuoco, Comandi Municipali dei Vigili Urbani;
- Addetti alla raccolta, trasporto e smaltimento rifiuti.