

## IMMUNOGENICITÀ A LUNGO TERMINE DEL VACCINO ANTIEPATITE B

Enea Spada

*Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Dall'introduzione nel 1991 della vaccinazione obbligatoria anti-epatite B in Italia ad oggi oltre 17 milioni di soggetti al di sotto dei 30 anni di età sono stati vaccinati con successo contro questa infezione e questo ha contribuito a ridurre sia l'incidenza che la prevalenza dell'epatite B e anche dell'epatite Delta nel nostro Paese.

I vaccini anti-epatite B attualmente in uso sono altamente immunogenici e in grado di conferire protezione a lungo termine. Rimangono tuttavia alcune questioni aperte sulla necessità o meno di somministrare dosi "booster" per mantenere nel tempo l'immunità. Diversi studi hanno evidenziato che gli anticorpi anti-HBs persistono per un lungo periodo di tempo; in aggiunta, si ritiene che la memoria immunologica per HBsAg sia in grado di conferire protezione sia contro l'epatite acuta sia verso lo sviluppo dello stato di portatore cronico, anche dopo la scomparsa degli anticorpi.

Nel 2003 è stato condotto uno studio multicentrico (1), che indagava la persistenza degli anticorpi anti-HBs a più di dieci anni dalla somministrazione del ciclo vaccinale primario nei bambini e negli adolescenti. Le conclusioni di quello studio, condotto su 1212 bambini e 446 reclute vaccinate rispettivamente da neonati e adolescenti indicavano che a più di 10 anni di distanza dalla somministrazione del ciclo vaccinale primario, permane una forte memoria immunologica per cui non sembra necessaria la somministrazione di booster.

In particolare in quello studio furono trovate concentrazioni protettive ( $\geq 10$  mIU/mL) di anti-HBs nel 64% dei bambini e nel 89% delle reclute. Solo un bambino e 4 reclute risultarono anti-HBc positivi, ma HBsAg e HBV DNA negativi. Le medie geometriche dei titoli anticorpali (GMT) erano maggiori nelle reclute che nei bambini. Il 97% dei bambini e il 96% delle reclute che mostrarono titoli anticorpali non protettivi, in seguito alla somministrazione di una dose booster mostrarono una risposta di tipo anamnestic. I bambini e le reclute che non mostravano una risposta anamnestic al booster, dopo due ulteriori dosi di vaccino presentavano titoli anticorpali di anti-HBs  $\geq 10$  mIU/mL.

Nello studio del 2003, si sottolineava comunque la necessità di una osservazione più prolungata per verificare se la vaccinazione possa conferire una protezione "life-long" o se siano necessari booster dopo 10 anni o comunque più tardi nel corso della vita.

571 soggetti dell'originaria coorte di 1212 adolescenti testati nel 2003 e vaccinati nel 1992-93 con tre dosi di vaccino anti-epatite B somministrate secondo la schedula vaccinale standard (3, 5 e 11 mesi di età) hanno accettato di partecipare allo studio. Di questi, 199 soggetti avevano ricevuto una dose booster di vaccino nel 2003 in quanto erano risultati non sierologicamente protetti (anti-HBs  $< 10$  mIU/mL), 372 non avevano ricevuto il booster (344) o lo avevano rifiutato (28) nel 2003. Nel 2010, su tutti i campioni è stata eseguita la determinazione degli anticorpi anti-HBs, anti-HBc e dell'HBsAg mediante test immunoenzimatici. I campioni risultati positivi per HBsAg e/o anti-HBc sono stati ulteriormente esaminati per determinare la presenza di HBV DNA. La concentrazione di anti-HBs è stata determinata attraverso l'uso di una curva di calibrazione.

I vaccinati con titolo di anti-HBs  $\geq 10$  mIU/mL sono stati considerati immuni, mentre ai soggetti con livelli anticorpali  $< 10$  mIU/mL è stata offerta dalle ASL partecipanti una dose

booster di vaccino monovalente anti-epatite B. A distanza di circa due settimane (+/-3 giorni) dalla dose booster è stato quindi raccolto un secondo campione di sangue per determinare il titolo degli anticorpi anti-HBs. Un aumento di almeno quattro volte del titolo anticorpale nel prelievo effettuato dopo la dose booster o la sierconversione degli anti-HBs da negativi a valori  $\geq 10$  mIU/mL, è stata considerata come risposta anamnesticamente positiva. Nei soggetti che dopo il booster mostravano ancora titoli anti-HBs non protettivi è stato offerto il completamento di un ciclo vaccinale completo, cioè ulteriori 2 dosi di vaccino rispettivamente a distanza di 1 e 6 mesi dalla dose booster, e sono stati riesaminati dopo un mese dall'ultima dose.

Complessivamente il 72,9% dei soggetti (416/571) presentava concentrazioni di anti-HBs  $\geq 10$  mIU/mL. La proporzione di soggetti con livelli anti-HBs protettivi era maggiore tra coloro che non avevano ricevuto un booster nel 2003 (282/372; 75,8%) rispetto a coloro che lo avevano ricevuto (134/199; 67,3%). Le medie geometriche delle concentrazioni di anti-HBs in questi due gruppi erano invece simili. Nessun soggetto è risultato anti-HBc positivo.

Il tasso effettivo di siero protezione a 17 anni è stato inferito postulando che i soggetti vaccinati nel 2003 perché non siero protetti sarebbero ancora rimasti con anti-HBs  $< 10$  mIU/mL se non avessero ricevuto il booster. Tale tasso è stato pertanto stimato al 49,4% (272/571). 15 soggetti hanno mostrato evidenze di booster naturale, cioè una sierconversione anti-HBs o un aumento del titolo anticorpale di almeno 4 volte, senza evidenza di infezione (anti-HBc negativi).

96 dei 155 soggetti con anti-HBs  $< 10$  mIU/mL (37 avevano ricevuto il booster nel 2003 e 59 non avevano ricevuto allora il booster) hanno accettato la somministrazione di una dose booster di vaccino. 94 soggetti (97,9%) hanno mostrato una risposta anamnesticamente positiva 15 giorni dopo la somministrazione del booster. Due soggetti hanno sviluppato titoli di anti-HBs protettivi solo un mese dopo la terza dose del ciclo vaccinale completo. La proporzione di individui con risposta anamnesticamente al booster è stata simile nei soggetti con livelli anti-HBs negativi e in quelli con valori  $< 10$  mIU/mL ma positivi, mentre la GMT era significativamente più alta in questi ultimi. Non vi erano differenze significative, per quanto riguardava tasso di risposta anamnesticamente e GMT dopo il booster somministrato nel 2010, tra coloro che non erano siero protetti nel 2003 e avevano ricevuto il booster quell'anno e coloro che non erano siero protetti nel 2003 e che non avevano ricevuto il booster quell'anno. Il tasso di risposta anamnesticamente e la GMT è stato significativamente più elevato in coloro che non avevano ricevuto il booster nel 2003 perché allora siero protetti.

I risultati di questo studio indicano che non è necessaria alcuna somministrazione di dosi booster di vaccino fino a 17 anni dalla vaccinazione primaria.

## Bibliografia

1. Zanetti AR, Mariano A, Romanò L, D'Amelio R, Chironna M, Coppola RC, *et al.* Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicentre study. *The Lancet* 2005;366:1379-84.