



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN SCIENZE DELLE PROFESSIONI
SANITARIE DELLA PREVENZIONE

***Ruolo della dose di richiamo del vaccino contro il
virus dell'epatite B, in soggetti a rischio per
esposizione professionale.***

Relatore: Prof.ssa Sticchi Laura

Correlatore: Dott.ssa Ida Giorgia Iavarone

Candidato: MURGIA FABIANA
Matr.4695880

Anno accademico 2019/2020

Sommario

1. Introduzione	6
2. Il virus dell'Epatite B	7
2.1. Epidemiologia	7
2.2 Trasmissione	10
2.3 Manifestazioni cliniche.....	10
2.4Markers diagnostici e screening.....	11
2.5 Rischio lavorativo per infezione da HBV.....	14
3. Il vaccino contro l'Epatite B	19
3.1. La schedula vaccinale	20
3.1.1.Efficacia vaccinale.....	20
3.1.2. Profilo di tollerabilità e sicurezza della vaccinazione	21
3.1.3. La vaccinazione nei lavoratori a rischio	21
3.1.4.La procedura post infortunio a rischio	23
4. Lo studio	26
4.1 Introduzione allo studio	26
4.2 Scopo dello studio	26
4.3 Materiali e Metodi.....	27
4.4. Risultati.....	28
4.5. Discussione	36
Bibliografia.....	39

Indice delle Figure

<i>Figura 1. Incidenza età specifica (n casi x 100.000 ab) di epatite B in Italia. Figura tratta da dati SEIEVA 1985-2002.</i> ¹ ..	8
<i>Figura 2. Incidenza età specifica (n casi x 100.000 ab) di epatite B in Italia. Figura tratta da dati SEIEVA 2009-2019</i> ¹	9
<i>Figura 3. Andamento sierologico dei marcatori in corso di infezione acuta da HBV ad evoluzione cronica. Tratta da</i> <i>" www.microbiologiaitalia.it/virologia/epatite-b/"</i> ¹⁰	12
<i>Figura 4. Popolazione generale distinta per sesso e per categoria</i>	28
<i>Figura 5. Categoria lavorativa</i>	29
<i>Figura 6. Stratificazione della popolazione di soggetti che hanno accettato di sottoporsi al test sierologico almeno un</i> <i>mese dopo l'immunizzazione per categoria professionale.</i>	29
<i>Figura 7. Flow Chart dello studio</i>	31
<i>Figura 8. Proporzioni di soggetti con titolo anti-HBs <10 mIU/mL, tra 10-100 mIU/mL e >101 mIU/mL dopo la quarta</i> <i>dose di vaccino, stratificati per gruppi (Gruppo 1: soggetti vaccinati durante l'adolescenza, Gruppo 2: soggetti vaccinati</i> <i>durante l'infanzia, Gruppo 3: soggetti vaccinati in età adulta).</i>	35
<i>Figura 9. Proporzioni di soggetti con titolo anti-HBs <10 mIU/mL, e >10 mIU/mL dopo la quarta dose di vaccino,</i> <i>stratificata per genere.</i>	35

Indice delle Tabelle

<i>Tabella 1. Interpretazione dei risultati dei test sierologici per HBV</i>	12
<i>Tabella 2. Categoria professionale e percentuale di esposizione professionale a rischio biologico, tratto da "Rischio</i> <i>biologico e punture accidentali negli operatori sanitari" GdS PHASE, Milano, 2001"</i> ¹⁶	16
<i>Tabella 3. Gruppo 1, soggetti vaccinati durante l'adolescenza.</i>	32
<i>Tabella 4. Gruppo 2, soggetti vaccinati durante l'infanzia.</i>	33
<i>Tabella 5. Gruppo 3, soggetti vaccinati in età adulta.</i>	34

SEZIONE I

1. Introduzione

Il rischio di infezione da patogeni a trasmissione ematica in ambiente sanitario è un fenomeno ben riconosciuto. Tra questi, nello specifico si annoverano i reparti chirurgici, i centri di emodialisi e di ematologia per le strutture di degenza, ed i servizi endoscopici e gli studi odontoiatrici per quelle ambulatoriali.¹

In questo contesto ed in ottica preventiva, assume un ruolo centrale la vaccinazione anti-epatite B di tutti i lavoratori a rischio di infezione da HBV (in particolare gli operatori sanitari).²

2. Il virus dell'Epatite B

L'epatite virale B è un'infezione del fegato causata da un virus a DNA appartenente al genere degli Orthohepadnavirus della famiglia degli Hepadnaviridae può variare da una forma asintomatica e inapparente a un quadro acuto fulminante e fatale, così come da una forma persistente subclinica a un'epatopatia cronica rapidamente progressiva verso la cirrosi o anche il carcinoma epatocellulare.³

2.1. Epidemiologia

L'epatite B è molto diffusa a livello globale, secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità sono circa 400 milioni i portatori del virus in tutto il mondo e circa 600.000 persone muoiono ogni anno per le conseguenze della malattia. La prevalenza dell'HBV non è globalmente uniforme e le aree geografiche sono così classificate:

- Aree ad alta endemia: (persone positive a HBsAg $\geq 8\%$; e con anticorpi anti-HBc: 70-90%) Africa Sub-Sahariana; Repubbliche del centro Asia, Cina e Mongolia, Sud-Est Asiatico, Isole del Sud Pacifico, bacino amazzonico, parte della Groenlandia, Alaska dell'Ovest e Canada del nord (nelle popolazioni native).⁴
- Aree ad endemia intermedia: (persone positive a HBsAg: 2-7%; e con anticorpi anti-HBc: 20-55%): Medio Oriente, Europa Meridionale e Paesi del bacino del mediterraneo, Russia, Europa dell'Est, India, Asia Sudoccidentale, aree del sud-America contigue al bacino amazzonico e parte dell'America centrale (Haiti, Repubblica Dominicana, Honduras).⁴
- Aree a bassa endemia: (persone positive a HBsAg $< 20\%$; e con anticorpi anti-HBc $< 20\%$) Europa settentrionale, occidentale e centrale, la maggior parte del Nord America, parte dell'America Latina, Australia e Nuova Zelanda.⁴

Come si vede dalla classificazione precedente quindi, la prevalenza del virus dell'epatite B più alta si riscontra nelle regioni del pacifico occidentale e in Africa, dove si stima che rispettivamente il 6,2% e il 6,1% della popolazione sia infetto. Nella regione orientale del mediterraneo, nella zona del sud est asiatico e in Europa si stima che la percentuale di persone infette scenda rispettivamente al 3,3%, 2%, 1,6%, per arrivare ad un 0,7% di popolazione infetta in America.⁴

Si stima che nel 2019, la prevalenza di infezione cronica da virus dell'epatite B in Europa sia di 4,7 milioni di persone.⁵

Allo scopo di descrivere l'epidemiologia dell'epatite acuta in Italia, differenziandola per tipo specifico, con particolare riferimento all'incidenza e ai fattori di rischio associati alla malattia, nasce nel 1985 il Sistema Epidemiologico Integrato delle Epatiti Virali Acute-SEIEVA, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità.

Analizzando i dati relativi al bollettino SEIEVA Marzo 2020 "Epidemiologia delle epatiti virali acute in Italia" si può notare come attraverso il confronto con i dati del 2004 (fig.1) emerga una sostanziale diminuzione dei casi, dal 1991 in avanti.¹ Questo dato è riconducibile, oltre alle migliorate condizioni di vita e alle strategie di prevenzione dell'HIV, all'introduzione della vaccinazione per persone appartenenti a gruppi ad alto rischio di infezione da virus HBV e alla definizione dell'obbligatorietà della vaccinazione, nel 1991, per tutti i nuovi nati e per i dodicenni (fino al 2003); fatti che hanno condotto ad una riduzione costante del tasso di nuove infezioni.¹

Gli stessi dati del SEIEVA riportano che nel 2015 sono stati registrati 0,6 casi ogni 100.000 abitanti, di cui 0,1/100.000 per la fascia d'età compresa tra 0-14 anni, 0,3/100.000 per la fascia d'età compresa tra 15-24 anni e 0,8/100.000 per la fascia d'età maggiore di 25 anni.¹

Nello specifico la diminuzione di casi è presente nelle coorti d'età inferiore a 24 anni mentre oltre l'80% della popolazione di età più avanzata, rimanendo esposta al rischio di infezione in quanto non vaccinata, non mostra sostanziali deflessioni di curva.⁶ (fig.1)

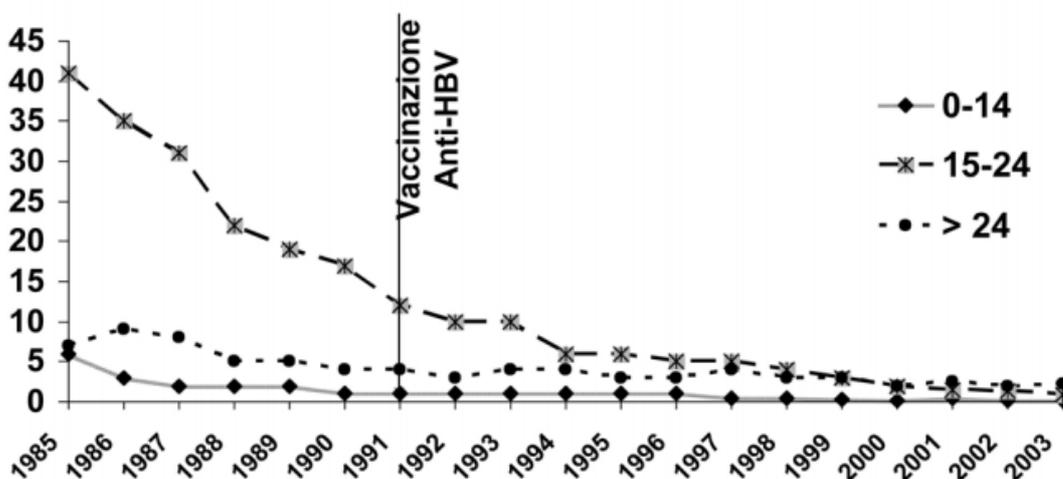


Figura 1. Incidenza età specifica (n casi x 100.000 ab) di epatite B in Italia. Figura tratta da dati SEIEVA 1985-2002.¹

La stessa analisi, vede che in Italia sono stati segnalati 197 nuovi casi di epatite B acuta, con un'incidenza che rimane invariata rispetto al 2018 e che risulta essere pari a 0,4 per 100.000 abitanti.¹

Citando il bollettino SEIVA "I soggetti più colpiti restano quelli di età compresa fra i 35 e i 54 anni (fig. 2), fascia di età in cui l'incidenza di malattia nel 2019 raggiunge un valore di 0,7 per 100.000. Le regioni che hanno segnalato la maggior parte dei casi sono: Lombardia, Emilia-Romagna, Toscana, Veneto e Lazio. Il fattore di rischio più frequentemente riportato è l'esposizione a trattamenti di bellezza quali manicure, piercing e tatuaggi (38,2% dei casi) e l'esposizione nosocomiale (ospedalizzazione, intervento chirurgico, emodialisi o trasfusione di sangue) riportata dal 22,9% dei casi. Si riduce rispetto al 2018 il numero di casi di epatite B acuta con esposizione sessuale come fattore di rischio, passando dal 28,0% al 19,9%".¹

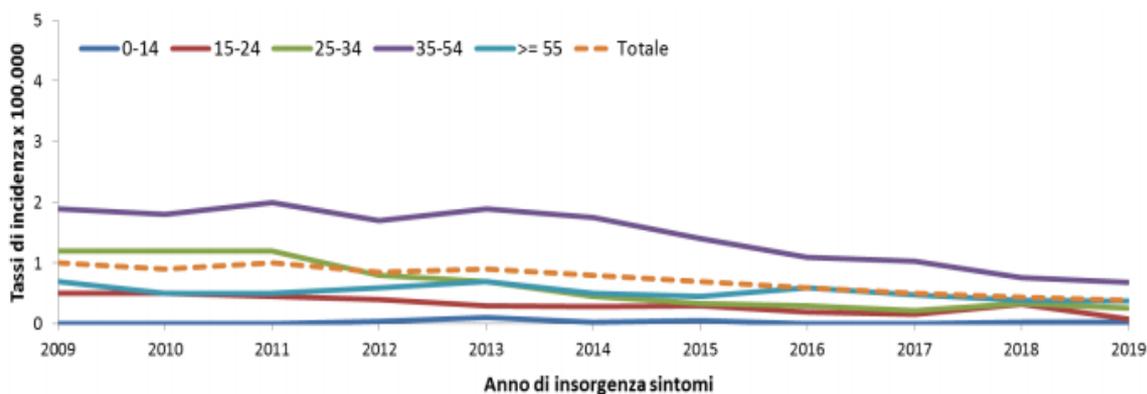


Figura 2. incidenza età specifica (n casi x 100.000 ab) di epatite B in Italia. Figura tratta da dati SEIEVA 2009-2019¹

L'infezione da virus dell'Epatite B, se non trattata, può essere causa di cirrosi ed epatocarcinoma, che ogni anno risulta responsabile di circa 1 milione di decessi.¹

2.2 Trasmissione

Il virus dell'epatite B è molto resistente e si trasmette tramite il contatto con liquidi biologici, quali sangue e suoi derivati (con trasfusioni di sangue o emoderivati contaminati dal virus, o più frequentemente mediante siringhe, aghi, strumenti e apparecchiature sanitarie non adeguatamente o anche con uso di spazzolini da denti, rasoi, forbici contaminati), sperma e liquidi vaginali infetti; la trasmissione può avvenire per via verticale, da madre infetta al bambino al momento del parto.^{7,8}

2.3 Manifestazioni cliniche

Il virus dell'Epatite B provoca un'infezione acuta del fegato ed in base alle condizioni immunitarie del paziente ne viene determinata l'evoluzione, per la stragrande maggioranza dei casi (circa il 90%) si assiste ad una completa guarigione con acquisizione dell'immunità; nel 5-10% dei casi la malattia ha un andamento cronico e può compromettere la funzionalità epatica nel giro di 10-30 anni con l'eventuale insorgenza di cirrosi epatica; si può verificare anche uno stato di portatore inattivo o di epatite fulminante, quest'ultima potrebbe necessitare di un trapianto di fegato.^{7,8}

Citando fonti ministeriali: "L'incubazione della malattia dura 2-6 mesi dall'infezione. I sintomi caratteristici possono esordire in modo più o meno grave. La manifestazione iniziale della malattia vede la comparsa di inappetenza, malessere generale, dolore muscolare, febbre e nausea."^{7,8}

A seguito della diminuzione della funzionalità del fegato, e quindi dell'aumentata concentrazione di bilirubina nel sangue, si assiste alla comparsa di ittero e una variazione del colore delle urine, che assumono il caratteristico color marsala.^{7,8}

Citando fonti ministeriali: "In un certo numero di casi, però, per fattori non ancora chiariti, il virus continua a replicarsi, gli anticorpi protettivi non si formano, e in tale situazione il soggetto può trasmettere l'infezione ad altre persone, la sua malattia può cronicizzare ed evolvere verso quadri clinici di grave compromissione epatica. In questi casi è importante eseguire periodicamente, sotto controllo medico, esami della funzionalità epatica. Non sono rari i casi in cui un soggetto scopra di essere positivo per gli anticorpi anti-HBV (indice di guarigione) o per gli antigeni (indice di replicazione virale e di potenziale infettività) e non ricordi di aver mai avuto l'epatite virale B. Ciò è possibile perché, per fattori non ancora chiariti, l'epatite virale B non sempre si manifesta con i classici sintomi e decorre in modo asintomatico."^{7,8}

2.4 Markers diagnostici e screening

La diagnosi di epatite B si affida soprattutto al reperimento di marcatori specifici (antigeni/anticorpi) attraverso un esame sierologico.

Tra questi, troviamo antigeni:

- *L'antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg)*, molecola specifica del virus che si trova sulla sua superficie (rivestimento esterno) è il primo ad essere determinabile, compare in media 5-6 settimane dopo l'esposizione al virus e da 2 a 8 settimane prima dell'esordio dell'epatite acuta.^{9,10}
- *L'Antigene "e" (HbeAg)* rappresenta un indice di attiva replicazione del virus che si moltiplica e si trova in grandi quantità nel sangue e nei fluidi biologici, altamente infettanti. Compare circa 7-10 giorni dopo HBsAg e scompare dopo 2-3 settimane, con la formazione del rispettivo anticorpo.^{9,10}
- *L'antigene core (HbcAg), non rilevabile in circolo.*^{9,10}

Anticorpi:

- *Anticorpi per l'antigene core dell'epatite B (anti-HBc)* che possono essere rispettivamente di classe IgM, che compare precocemente, indica un'attiva replicazione del virus e persiste quando HbsAg scompare e non sono comparsi gli anti-HBs, oppure di classe IgG, che persiste per anni senza indicare replicazione in atto.^{9,10}
- *Anticorpi Anti-HBe.*^{9,10}

E marker virali:

- *HBV-DNA*, che indica la presenza del virus nel sangue, generalmente è correlato alla positività per HbeAg indice di elevata replicazione del virus.^{9,10}

Si parla di infezione cronica quando l'HBsAg persiste per un periodo superiore a 6 mesi, in presenza di anticorpi anti-HBc di classe IgG.⁹

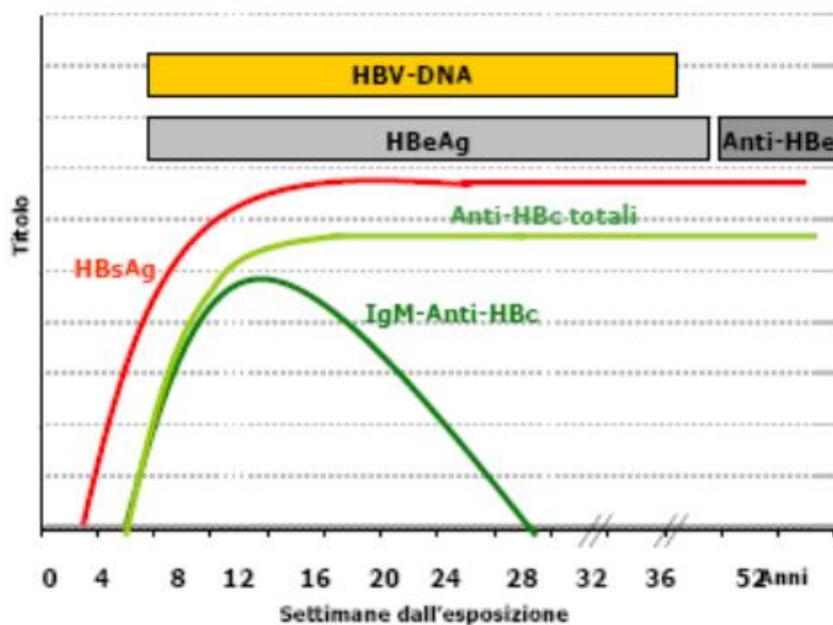


Figura 3. Andamento sierologico dei marcatori in corso di infezione acuta da HBV ad evoluzione cronica. Tratta da " www.microbiologiaitalia.it/virologia/epatite-b/"¹⁰

Sierologia				
HBsAg	HBsAb	HBcAbIgM	HBcAb Totali	Interpretazione
Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Nessuna evidenza di infezione da HBV
Positiva	Negativa	Negativa	Negativa	Infezione Acuta precoce
Positiva	Negativa	Positiva	Positiva	Infezione Acuta
Negativa	Positiva	Positiva	Positiva	Infezione Acuta in fase di risoluzione
Negativa	Positiva	Negativa	Negativa	Soggetto vaccinato

Tabella 1. Interpretazione dei risultati dei test sierologici per HBV.

Complessivamente, l'analisi sierologica viene eseguita:

- per identificare i soggetti che hanno contratto l'infezione ed inviarli alle strutture sanitarie competenti per il management ed il trattamento;
- come screening nei contatti a rischio (tutte le persone esposte all'infezione da HBV);
- prima della vaccinazione.

Nella prevenzione dell'epatite B un ruolo cardine è rivestito dalla vaccinazione. L'Organizzazione Mondiale della Sanità a tal fine raccomanda che tutti i nuovi nati ricevano il vaccino anti epatite B il prima possibile dopo la nascita.¹¹ In Italia la vaccinazione contro HBV è obbligatoria per tutti i nuovi nati dal 1991.

La malattia può essere inoltre prevenuta adottando corretti comportamenti, quali:

- Utilizzo del preservativo durante rapporti sessuali con partner sconosciuti o positivi all'HBsAg;
- Evitando lo scambio di siringhe usate;
- Evitando lo scambio di oggetti personali quali spazzolino da denti, forbicine, rasoi, tagliaunghie, siringhe riutilizzabili;
- in caso di effettuazione di tatuaggi, piercing, o pratiche estetiche che prevedano l'uso di aghi, accertarsi che vengano garantiti gli standard igienici del locale in cui vengono eseguiti e la corretta pratica igienica attraverso l'utilizzo di aghi usa e getta.¹²

In particolare, per gli operatori sanitari, è fondamentale adottare comportamenti specifici nell'assistenza ai pazienti, per evitare il contatto con il sangue ed i liquidi biologici eventualmente infetti.

Nell'ambito della prevenzione nei confronti dell'epatite B è utile ricordare lo screening dei donatori di sangue, che ha ridotto la probabilità di contrarre l'infezione attraverso la trasfusione ematica.¹²

2.5 Rischio lavorativo per infezione da HBV

Alcune categorie professionali che lavorano a contatto con soggetti e/o con materiali potenzialmente infetti, sono a rischio di esposizione a malattie infettive, come l'epatite B.

Tra le categorie professionali a rischio, indicate sul PNPV 2017-2019¹³, ricordiamo:

- *“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;*
- *Persone che si rechino per motivi di lavoro in aree geografiche ad alta endemia di HBV;*
- *Addetti al soccorso e al trasporto di infortunati e infermi;*
- *Personale di assistenza in centri di recupero per tossicodipendenti;*
- *Personale di istituti che ospitano persone con disabilità fisiche 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, appartenenti al Corpo Forestale dello Stato;*
- *Addetti alla raccolta, trasporto e smaltimento rifiuti;*
- *Tatuatori e body piercers;*
- *Addetti al lavaggio di materiali potenzialmente infetti;*
- *Addetti ai servizi cimiteriali e funebri;*
- *Lavoratori incaricati della gestione dell'emergenza e del pronto soccorso aziendale.”¹³*

Per tali categorie professionali, vi è la raccomandazione alla vaccinazione per ridurre sia il rischio di infezioni occupazionali sia di trasmettere patogeni ad altri lavoratori e soggetti con cui i lavoratori possono entrare in contatto (ad esempio bambini nelle scuole o pazienti nelle strutture sanitarie).

2.5.1. Rischio in ambito Sanitario

L'esposizione occupazionale al rischio biologico è un evento grave e relativamente frequente che riguarda, nel mondo, milioni di lavoratori del comparto sanitario. Gli operatori sanitari, nell'ambito delle loro mansioni sono esposti al contatto accidentale con sangue, e con altri materiali biologici potenzialmente infetti, con una frequenza largamente superiore a quella osservabile nella popolazione generale (esposizione occupazionale).

Dall'articolo di Petrosillo et al. *"Molecular Epidemiology of an Outbreak of Fulminant Hepatitis B"* emerge quanto segue: *"l'Organizzazione Mondiale della Sanità stima che ogni anno più di 3 milioni di operatori sanitari si ferisca, nell'adempimento delle loro mansioni, con un oggetto pungente/tagliante (esposizione percutanea) sicuramente contaminato con almeno uno dei virus dell'HIV (circa 170.000 esposizioni), dell'epatite B (circa 2.000.000 di esposizioni) e dell'epatite C (circa 900.000 esposizioni); da tali esposizioni percutanee (in larga misura, punture accidentali) si stima che siano attese, ogni anno, 66.000 sieroconversioni HBV, 16.000 sieroconversioni HCV e 1.000 sieroconversioni HIV."*¹⁴

Il rischio di infezione da patogeni a trasmissione ematica in ambiente sanitario è attribuibile alle seguenti modalità:

- nosocomiale propriamente detta (dall'ambiente ai pazienti oppure da paziente a paziente);
- da operatore sanitario infetto a paziente;
- occupazionale (da paziente infetto ad operatore sanitario).¹⁴

Dagli *"Aggiornamenti in tema di epidemiologia delle malattie infettive occupazionali trasmesse per via ematica"* (Giornale Italiano di Medicina del Lavoro Erg 2010) emerge che:

*"In Italia gli operatori sanitari dipendenti del SSN sono circa 450.000 (di cui 111.000 medici e 276.000 infermieri). L'esposizione al rischio biologico rappresenta l'infortunio occupazionale più frequentemente segnalato tra gli operatori sanitari (41% di incidenza) seguito dai traumi (30%). Delle esposizioni accidentali segnalate una su tre coinvolge materiale biologico derivante da un paziente affetto da una patologia infettiva trasmissibile per via ematica."*¹⁵

Tra i principali tessuti e liquidi biologici potenzialmente infetti troviamo: sangue, intero o frazionato; liquido peritoneale; liquido pleurico; liquido pericardico; liquido sinoviale; liquido amniotico; sperma; secrezioni vaginali; latte materno; tessuti solidi prelevati durante l'attività chirurgica o a scopo di biopsia.¹⁶

Dallo studio del Gruppo Collaborativo dello Studio Italiano sul Rischio Occupazionale da HIV e Altri Patogeni a Trasmissione Ematica (SIROH)¹⁷ si evince che stratificando la popolazione degli operatori sanitari per categoria professionale e percentuale di esposizione si evidenzia come la categoria degli infermieri sia, tra tutte, quella più esposta all'esposizione percutanea (58%) e all'esposizione muco-cutanea (51%).

Categoria Professionale	Esposizioni percutanee (% sul totale)	Esposizioni muco-cutanee (% sul totale)
<i>Infermieri</i>	58	51
<i>Medici</i>	17	15
<i>Ausiliari/addetti alle pulizie</i>	9	7
<i>Tecnici di laboratorio</i>	2	5
<i>Ostetriche</i>	1	2
<i>Personale in formazione</i>	10	10
<i>Altri</i>	3	10

*Tabella 2. Categoria professionale e percentuale di esposizione professionale a rischio biologico, tratto da "Rischio biologico e punture accidentali negli operatori sanitari" GdS PHASE, Milano, 2001"*¹⁶

Dallo studio di: *Di Bari et al.*, «[Prevention of accidental needle sticks before the Directive 2010/32/EU in a sample of Italian hospitals]»¹⁷, emerge quanto segue:

A seconda della tipologia di esposizione (lesione e contatto) al materiale biologico, viene eseguita un'analisi del rischio in: alto, medio, basso o nessun rischio.

- *Alto rischio di infezione:*
 - *Lesione Profonda (causante sanguinamento) da ago cavo pieno di sangue*
 - *Contatto diretto con virus concentrato in laboratorio di ricerca*
 - *Puntura con ago curvo chirurgico visibilmente contaminato da sangue*
- *Medio rischio di infezione:*
 - *Puntura o Ferita (causante sanguinamento)*
 - *Esposizione di cute lesa o della congiuntiva a sangue o liquidi biologici visibilmente contaminati da sangue*

- *Basso rischio di infezione:*
 - *Lesione superficiale (senza sanguinamento)*
 - *Esposizione di lesione in fase di cicatrizzazione o di mucosa, diversa dalla congiuntivale, a sangue o a liquidi biologici visibilmente contaminati da sangue*
 - *Contatto prolungato di una vasta area cutanea con sangue*
 - *Ferita da morso*
- *Nessun rischio documentato:*
 - *Contaminazione di cute integra (piccola superficie) con sangue*
 - *Lesioni con presidi non visibilmente contaminati da sangue*

Vi sono infine, fattori che aggravano qualsiasi livello di rischio:

- *Ferita profonda*
- *Puntura con ago cavo utilizzato per prelievo*
- *Presenza di sangue in quantità visibile sulla superficie del presidio implicato nell'incidente*
- *Contaminazione congiuntivale*

Facendo riferimento allo studio sopracitato emerge che più del 40% degli infortuni professionali segnalati dagli operatori sanitari derivano da esposizione al rischio biologico.¹⁷

Da questi dati sembrerebbe che il 63% delle esposizioni percutanee sia riferibile a puntura accidentale con ago cavo, il 33% a puntura/ferita con altri dispositivi pungenti/taglienti, il restante 4% a ferite inferte da altri oggetti/dispositivi.¹⁷

Le esposizioni percutanee che hanno dato luogo a sieroconversione ad almeno uno dei virus HIV, HBV e/o HCV sarebbero avvenute durante l'esecuzione di un prelievo ematico (nel 42% dei casi), durante l'inserimento/la manipolazione di un catetere i.v. (nel 42% dei casi), nell'espletamento di altre pratiche mediche (nel 16% dei casi).¹⁷

Il gruppo di lavoro dello Studio Italiano Rischio Occupazionale da HIV e da altri patogeni a trasmissione ematica (SIROH) si occupa di un progetto di ricerca che da 25 anni, realizza studi e analisi sugli incidenti occupazionali a rischio biologico con un significativo impatto in termini di prevenzione.

Secondo lo studio *“Esposizione nelle diverse categorie professionali, Gennaio1994-Luglio2002, SIROH”*, relativo a 35.000 esposizioni di operatori sanitari avvenute in Italia, in 100 ospedali, nel periodo 1990-2002, è stata stimata una probabilità di infezione a seguito di esposizione percutanea del 6-30% e solo una sieroconversione HBV in operatore non vaccinato in seguito ad esposizione percutanea è stata registrata.¹⁸

Vista la dimensione del problema, in Italia, a seguito della direttiva europea 2010/32/UE, è stato emanato il decreto legislativo 19/2014 in materia di prevenzione delle ferite da taglio o da punta nel settore ospedaliero e sanitario. Tale decreto prevede, per i datori di lavoro, l’obbligo di pianificare e attuare iniziative di prevenzione, sensibilizzazione, informazione, formazione, del proprio personale oltre ad attività di monitoraggio al fine di valutare il grado di incidenza delle ferite da taglio o da punta nei luoghi di lavoro interessati.¹⁹

3. Il vaccino contro l'Epatite B

Lo strumento principe che abbiamo a disposizione per la prevenzione dell'infezione è la vaccinazione.²⁰

Il vaccino simula il primo contatto con l'agente infettivo evocando una risposta immunologica (immunità umorale e cellulare) simile a quella causata dall'infezione naturale, senza però causare la malattia e le sue complicanze. Il principio alla base di questo meccanismo è la memoria immunologica: la capacità del sistema immunitario di ricordare quali microrganismi estranei hanno attaccato il nostro organismo in passato e di rispondere velocemente.²¹

Si può dire che il vaccino: "insegna" al nostro sistema immunitario a rispondere, adeguatamente e in breve tempo, quando si è attaccati dallo stesso virus o dal batterio, potenzialmente pericoloso, presente nell'ambiente. Dopo la vaccinazione il nostro organismo "ricorda" in maniera specifica questi virus o batteri. Pertanto, nel caso in cui si venga a contatto con il virus o il batterio presente nell'ambiente, gli anticorpi, prodotti a seguito della vaccinazione, rapidamente riconoscono e distruggono il microrganismo prima che lo stesso abbia la possibilità di sviluppare la malattia nell'ospite.²²

Il vaccino anti-HBV è una sospensione sterile contenente particelle dell'antigene di superficie del virus dell'epatite B (HBsAg)²³; è prodotto utilizzando la tecnologia del DNA ricombinante.

Il vaccino è disponibile in formulazione singola, a posologia per adulti o pediatrica, e in formulazione combinata con il vaccino contro l'epatite A e anche nelle formulazioni pediatriche, come l'esavalente.

3.1. La schedula vaccinale

Il ciclo vaccinale, come da calendario vaccinale, consiste in tre somministrazioni, al 3°, 5° e 11° mese di vita del bambino senza la necessità di ulteriori richiami. Per i nuovi nati di solito viene utilizzato il vaccino esavalente, che, oltre a proteggere dall'epatite B, previene anche la difterite, la poliomielite, il tetano, la pertosse e le infezioni invasive da *Haemophilus influenzae* di tipo B.

Nei neonati da madre HBsAg positiva, essendo fortemente a rischio, la prima dose viene somministrata entro le prime 12-24 ore di vita, contemporaneamente alle Ig specifiche. Il ciclo va completato con la seconda dose a distanza di 4 settimane dalla prima; a partire dalla terza dose, che deve essere effettuata dal 61° giorno, seguendo quindi il calendario vaccinale utilizzando il vaccino combinato esavalente al 5° e 11° mese.²⁴

Negli adolescenti e negli adulti si somministrano tre dosi al tempo 0 e dopo 1 e 6 mesi.

La vaccinazione contro l'epatite B è stata resa obbligatoria per tutti i nuovi nati con la legge del 1991, può essere effettuata a qualsiasi età a partire dalla nascita.²⁴

3.1.1.Efficacia vaccinale

Il ciclo completo di vaccinazione induce livelli di anticorpi protettivi in oltre il 95% dei neonati, bambini e giovani adulti; fornisce inoltre immunità di lunga durata.²⁵

Dall'introduzione, nel 1991, della vaccinazione obbligatoria contro l'epatite B per tutti i nuovi nati e per gli adolescenti al 12° anno, emerge un importante impatto clinico ed economico nei primi 20 anni della sua applicazione.

Citando il PNPV 2017-2019:

*“Nel ventennio trascorso sono state evitate 127.000 infezioni, 14.600 casi di epatite acuta, 4.100 casi di epatite cronica, 70 cirrosi compensate, 5 cirrosi scompensate, 64 epatocarcinomi primitivi e 17 trapianti di fegato.”*¹³

3.1.2. Profilo di tollerabilità e sicurezza della vaccinazione

La vaccinazione contro l'epatite B è generalmente molto ben tollerata.

Secondo il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) Engerix B: una reazione locale (arrossamento, dolore, gonfiore) nel punto dell'iniezione può apparire a 1 persona su 10. Reazioni come mal di testa, stanchezza o febbre sono più rare e scompaiono in 1-3 giorni.²⁶

Una grave reazione allergica a un componente del vaccino è rarissima (1-2 persone per milione di dosi di vaccino somministrate) e più di 55 milioni di persone sono state vaccinate nel mondo senza complicazioni.²⁶

In seguito ad alcune segnalazioni avvenute in Francia negli anni 2000, sono stati eseguiti numerosi studi tra il 1996 e il 2004 per accertare se la vaccinazione contro l'epatite B aumentasse il rischio di malattie autoimmuni come la sclerosi multipla. Gli studi di Ascherio et al. E De Stefano et al.^{27,28} così come altri studi più recenti di Mouchet et al. E Mailand e Frederiksen,^{29,30} non hanno mostrato alcun aumento del rischio di malattie autoimmuni nelle persone vaccinate contro l'epatite B, quindi la vaccinazione contro l'epatite B è raccomandata in tutto il mondo.

3.1.3. La vaccinazione nei lavoratori a rischio

Come indicato nel Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019, alcune categorie professionali che, lavorando a contatto con soggetti e/o con materiali potenzialmente infetti, sono a rischio di esposizione a malattie infettive prevenibili con vaccinazione. Per tali categorie professionali, sono raccomandate alcune vaccinazioni, che mirano a ridurre in modo sostanziale i rischi e le infezioni occupazionali, oltre che la trasmissione di agenti patogeni ad altri lavoratori e soggetti con cui i lavoratori possono entrare in contatto (ad esempio bambini nelle scuole o pazienti nelle strutture sanitarie).³¹

La vaccinazione nei lavoratori a rischio è normata nel Decreto Legislativo 9 aprile 2008, n. 81, che all' articolo 279 recita:³²

“1. I lavoratori addetti alle attività per le quali la valutazione dei rischi ha evidenziato un rischio per la salute sono sottoposti alla sorveglianza sanitaria.

2. Il datore di lavoro, su conforme parere del medico competente, adotta misure protettive particolari per quei lavoratori per i quali, anche per motivi sanitari individuali, si richiedono misure

speciali di protezione, fra le quali: - la messa a disposizione di vaccini efficaci per quei lavoratori che non sono già immuni all'agente biologico presente nella lavorazione, da somministrare a cura del medico competente [...]”.

Il medico competente dell'azienda della quale l'operatore è dipendente è, pertanto, responsabile dell'identificazione dei lavoratori a rischio, delle informazioni sul controllo sanitario e sui vantaggi e inconvenienti della vaccinazione e della non vaccinazione, dell'esecuzione delle vaccinazioni stesse.³¹

Per quanto riguarda gli operatori sanitari, in particolare, la vaccinazione contro l'infezione da HBV rappresenta la strategia principale raccomandata dai Centri per Controllo e prevenzione delle malattie (CDC) e OMS.^{29,30} In particolare è indispensabile che la vaccinazione sia effettuata a tutti, possibilmente prima di iniziare le attività a rischio, dal momento che l'immunizzazione attiva riveste un ruolo non soltanto di protezione del singolo operatore, ma soprattutto di garanzia nei confronti dei pazienti, ai quali l'operatore potrebbe trasmettere l'infezione determinando gravi danni e persino casi mortali. Anche per gli studenti dei corsi di laurea dell'area sanitaria sono fortemente raccomandate le medesime vaccinazioni indicate per gli operatori sanitari.^{31,32}

Al lavoratore sono somministrate 3 dosi di vaccino ai tempi 0, 1 e 6-12 mesi.

Una volta completato il ciclo vaccinale è necessario verificare l'avvenuta sieroconversione (presenza di anticorpi anti-HBs) un mese dopo l'esecuzione dell'ultima dose (secondo quanto disposto dal D.M 20/11/2000, art.4), per avere certezza dell'instaurazione della memoria immunologica.³³

Citando il PNPV 2017-2019:

“Ai lavoratori a rischio nati dal 1980 in poi, che si presume siano stati sottoposti a vaccinazione anti-epatite B al dodicesimo anno di età, così come ai lavoratori a rischio nati dopo il 1991, che si presume siano stati vaccinati nel primo anno d'età, si raccomanda l'esecuzione del test per verificare il livello di anti-HBs misurando gli anticorpi sierici contro l'HBsAg (anti-HBs) al fine di verificare la presenza di sieroprotezione prima di iniziare le attività a rischio^{32,33}. Un risultato positivo testimonia la presenza della memoria immunologica e non necessita di ulteriori interventi.”^{31,34}

Al contrario, ai soggetti che risultano negativi al test anti-HBs (<10 mIU/mL) e che nel passato hanno ricevuto un ciclo completo, si raccomanda l'effettuazione di una sola dose di vaccino (*booster*) ed un nuovo controllo anticorpale a distanza di almeno un mese. Se il test è ancora negativo, vengono somministrate fino a due dosi di vaccino per concludere il secondo ciclo vaccinale allo scopo di ottenere una protezione immunologica.³¹

A distanza di almeno un mese dall'ultima dose di vaccino andrà eseguita nuovamente la sierologia per verificare se il soggetto è sieroprotetto.

Se, anche dopo il secondo ciclo, il soggetto vaccinato presenta un titolo negativo con anti-HBs (<10 mIU/mL), viene considerato vero non-responder e non si prosegue con la somministrazione di ulteriori dosi.

3.1.4. La procedura post infortunio a rischio

Dal punto di vista legislativo, il DM 20 novembre 2000³⁴ e la Circolare del 30 novembre 2000, n.19³³, hanno dato indicazioni relativamente all'esecuzione della vaccinazione e per la profilassi post-esposizione. Questo decreto è stato recepito nel *"Protocollo di gestione degli infortuni professionali legati al rischio biologico a trasmissione parenterale"* del gruppo ligure della medicina del lavoro.

La procedura di profilassi post-esposizione è diversa a seconda che i lavoratori infortunati siano stati, o meno, vaccinati in precedenza contro l'epatite virale B:

In caso di operatore "responder" (titolo HbsAb \geq 10 mIU/mL) dopo un ciclo vaccinale completo, venuto a contatto con paziente fonte negativo non si esegue nessun trattamento; viene eseguita la medesima procedura se il paziente fonte è positivo o con stato sierologico non noto.³¹

In caso di operatore non vaccinato o che non abbia completato il ciclo vaccinale, venuto a contatto con un paziente fonte negativo è indicato iniziare o completare il primo ciclo vaccinale. Se il paziente fonte è positivo o con stato sierologico non noto è indicata la somministrazione di immunoglobuline al più presto in co-somministrazione con la dose di vaccino. Si esegue lo schema di immunizzazione con somministrazione delle dosi di vaccino ai tempi: 0, 1, 2 mesi e successiva somministrazione di una dose di rinforzo a distanza di 12 mesi (Center for Disease Control, CDC) o 0, 2, 6 settimane e 12 mesi (PNPV 2017-19).³¹

In caso di operatore vaccinato *no responder* (titolo di HbsAb<10 mIU/mL dopo 2 cicli completi) venuto a contatto con paziente fonte negativo non si esegue nessun trattamento. Se il paziente fonte è positivo oppure con stato sierologico non noto, viene indicata la somministrazione di due dosi di immunoglobuline a distanza di circa 1 mese l'una dall'altra.³¹

Inoltre, dal Protocollo per l'esecuzione della vaccinazione contro l'epatite virale B, troviamo:

*“Per i soggetti pur vaccinati in precedenza, di cui non si conosca la risposta anticorpale al ciclo di immunizzazione primaria, è indicata la somministrazione di immunoglobuline specifiche insieme ad una dose di vaccino e l'esecuzione di un test per la ricerca degli anticorpi anti-HBs a distanza di almeno un mese”.*³⁴

In caso di mancanza delle immunoglobuline specifiche per via intramuscolare, è possibile utilizzare, a scopo profilattico, anche le immunoglobuline specifiche per via endovenosa, conformemente a quanto riportato nei foglietti illustrativi di ogni singolo prodotto.³³

SEZIONE II

4. Lo studio

4.1 Introduzione allo studio

Dal 1980 sono disponibili vaccini che consentono la prevenzione dell'infezione da HBV³⁵; nel 1991, la *Global Advisory Group* dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) ha raccomandato che tutti i paesi integrassero il vaccino contro l'epatite B nei loro programmi nazionali di immunizzazione entro il 1997.^{36,37}

L'Italia che è stato uno dei primi paesi a introdurre la vaccinazione obbligatoria contro l'HBV per tutti i neonati e gli adolescenti di 12 anni a seguito della legge del 1991, dopo l'implementazione ha riscontrato una significativa riduzione delle nuove infezioni da epatite B.

4.2 Scopo dello studio

Lo scopo dello studio è valutare quale sia l'efficacia della dose booster di vaccino anti-HBV in lavoratori a rischio con livelli non protettivi anti-HBs (<10 mIU/mL) nonostante avessero ricevuto un ciclo primario (3 dosi) durante l'infanzia, l'adolescenza o l'età adulta.

4.3 Materiali e Metodi

Sono stati raccolti i dati di 1148 soggetti con rischio occupazionale all'Epatite B che nel periodo fra gennaio 2015 e dicembre 2019 avevano ricevuto una dose booster di vaccino anti HBV presso l'*Ambulatorio Prevenzione Malattie Trasmisibili, Vaccinazioni e Sperimentazioni Cliniche* dell'UO Igiene dell'Ospedale Policlinico San Martino di Genova (Genova, Italia).

Gli operatori sanitari, ecologici e gli studenti di discipline sanitarie durante la visita medica di idoneità lavorativa sono stati sottoposti presso il reparto di medicina preventiva ad un prelievo ematico che comprendesse esami sierologici per le principali malattie infettive (HBV, HCV, HIV).

Sul campione ematico del lavoratore è stato quindi dosato il titolo anticorpale anti HBV e in caso di valore non protettivo ($HbsAb < 10$), il soggetto veniva inviato all'ambulatorio vaccinazioni per ricevere una dose di richiamo di vaccino anti-HBV.

Sulla base della storia vaccinale e dell'anamnesi del singolo soggetto, il personale sanitario dell'Ambulatorio valutava se somministrare un ciclo completo di vaccinazione, qualora il paziente non fosse mai stato vaccinato prima, o se procedere alla somministrazione di una singola dose di vaccino (*booster*) seguito da un nuovo prelievo ematico a distanza di almeno un mese al fine di valutare se era stata ottenuta una risposta immunologica (titolo $HbsAb > 10$) o se erano necessarie ulteriori dosi vaccinali, per completare il secondo ciclo.

4.4. Risultati

Presso l'Ambulatorio Prevenzione Malattie Trasmissibili, Vaccinazioni e Sperimentazioni Cliniche dell'Ospedale Policlinico San Martino di Genova afferiscono lavoratori per i quali, secondo la loro mansione lavorativa, sono raccomandate le vaccinazioni. In particolare, gli operatori sanitari e gli operatori ecologici, esposti al rischio biologico. Nell'analisi abbiamo inserito i dati di 85 operatori ecologici prestanti servizio presso l'azienda multiservizi e d'igiene urbana del comune di Genova (AMIU). Questi lavoratori sono stati inviati presso l'ambulatorio, in quanto risultavano avere un titolo anticorpale anti-HBS non protettivo (nonostante avessero già ricevuto il ciclo primario di vaccinazione) nel corso della visita presso il medico competente della struttura.

Tutti i soggetti inseriti nello studio, avevano ricevuto, già in precedenza, un ciclo di vaccinazione primaria contro l'HBV (durante l'infanzia, l'adolescenza o l'età adulta); avendo successivamente riscontrato un titolo anticorpale non protettivo ($\text{anti-HBs} < 10 \text{ mIU/mL}$), sono stati sottoposti alla somministrazione di una dose *Booster* di vaccino anti-HBV.

L'analisi è stata condotta su 1148 soggetti con rischio di infezione occupazionale di HBV: 592 femmine (pari al 51.6%) e 556 maschi (pari al 48.4%) con un'età media (non distribuita per sesso) pari a 28.68 con deviazione standard di 4.81. (Figura4)

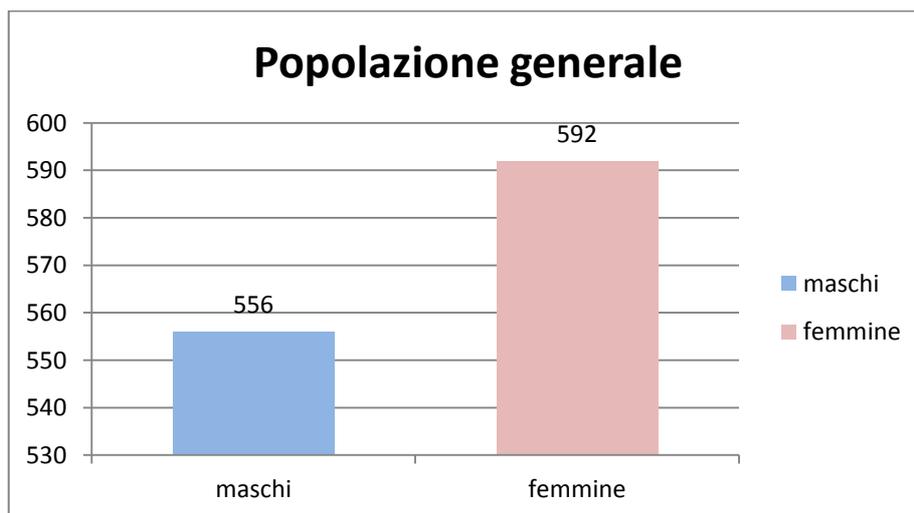


Figura 4. Popolazione generale distinta per sesso e per categoria

Di questi 1148 soggetti, 1063 (92,6%) sono studenti e professionisti sanitari, indicati come Categoria 2, mentre 85 (7,4%) sono operatori ecologici, indicati come Categoria 1. (Figura 5)

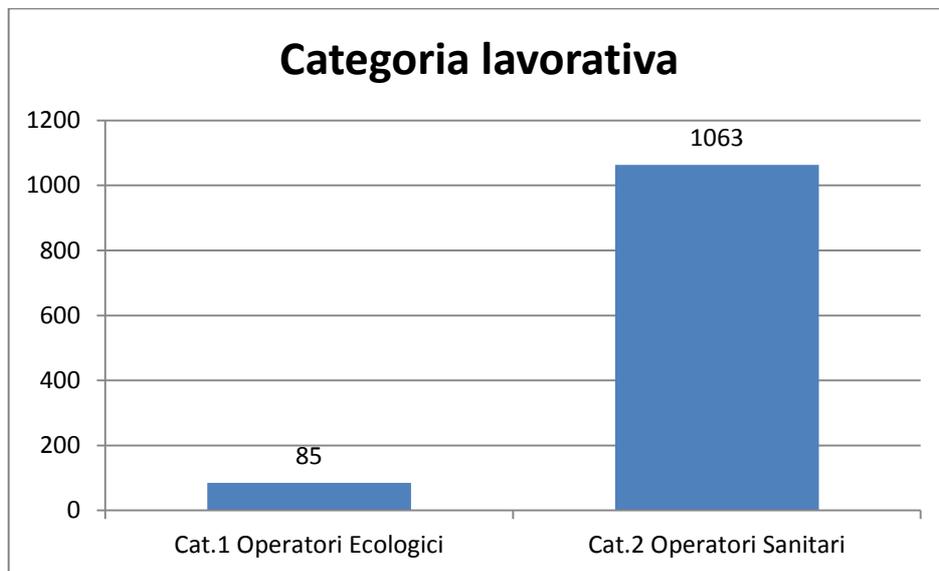


Figura 5. Categoria lavorativa

Di questi, solo 694 soggetti (60,4%) ha accettato di sottoporsi al test sierologico almeno un mese dopo aver ricevuto la dose booster (Figura 6).

I 694 soggetti, sono suddivisi in 409 femmine (58,93%) e 285 maschi (41,06%).

Suddividendo la popolazione di 694 soggetti che hanno accettato di sottoporsi al test sierologico almeno un mese dopo l'immunizzazione per categoria professionale troviamo:

1. *Categoria 1 (operatori ecologici)*, composta da 56 soggetti (8,6%) di cui 50 di sesso maschile e 6 di sesso femminile, con età media di 50,23, dv std 11,01.
2. *Categoria 2 (operatori sanitari)*, composta da 638 soggetti (91,93%) 402 di sesso femminile e 236 di sesso maschile, con età media di 26,79, dv std 4,27.

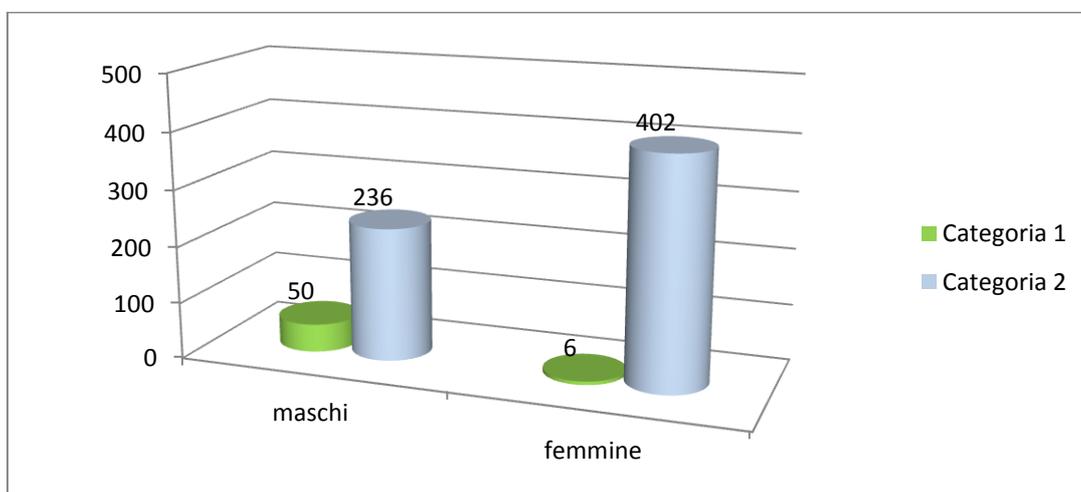


Figura 6. Stratificazione della popolazione di soggetti che hanno accettato di sottoporsi al test sierologico almeno un mese dopo l'immunizzazione per categoria professionale.

In base all'esito del test sierologico effettuato ad almeno un mese dalla dose *booster*, e in accordo con gli attuali standard internazionali, sono stati classificati i pazienti in tre categorie, come segue:

- Valore di HbsAb \geq 101 mIU/ml, persone considerate *good responders* al vaccino.
- Valore di HbsAb \geq 10 mIU/mL, persone considerate *responder* ovvero protette nei confronti dell'infezione da HBV.
- Valore di HbsAb $<$ 10 mIU/mL, persone con titolo non protettivo contro HBV; questi soggetti necessitano di completare il secondo ciclo vaccinale.

L'85.2% (591/694) dei pazienti con test sierologico disponibile è risultato siero protetto (HbsAb \geq 10 mIU/mL). Di questi il 79.4% (469/591) è risultato *good responders* con un titolo di HbsAb \geq 101 mIU/ml.

Il restante 14.8% (103/694) della popolazione non ha sviluppato un titolo anticorpale protettivo a distanza di almeno un mese dalla dose *booster*.

Nel caso in cui il soggetto non avesse sviluppato un titolo anticorpale protettivo (HbsAb \geq 10 mIU/mL) a distanza di almeno un mese dalla dose *booster*, si procedeva con la somministrazione di altre due dosi di vaccino allo scopo di indurre risposta immunologica nei soggetti in cui la vaccinazione primaria non era stata efficace.

Concluso il secondo ciclo vaccinale, a distanza di almeno un mese dall'ultima dose, si procedeva sottoponendo il soggetto ad un ulteriore test sierologico per valutare se il ciclo vaccinale era stato efficace con un titolo anticorpale protettivo (HbsAb \geq 10 mIU/mL).^{31,32}

Solo il 69% (71/103) di coloro che erano persistentemente sieronegativi dopo la dose *booster* ha accettato di ricevere la quinta dose di vaccino.

Solo il 65% (46/71) di quelli persistentemente sieronegativi dopo la dose *booster* ha accettato di ricevere la sesta dose di vaccino.

Il 71.7% (33/46) dei soggetti che hanno completato il secondo ciclo di vaccinazione ha accettato di sottoporsi a prelievo ematico per valutare il proprio stato sierologico post-immunizzazione e di questi, il 75.6% (25/33) ha risposto alla vaccinazione (HbsAb $>$ 10) (*fig.7*).

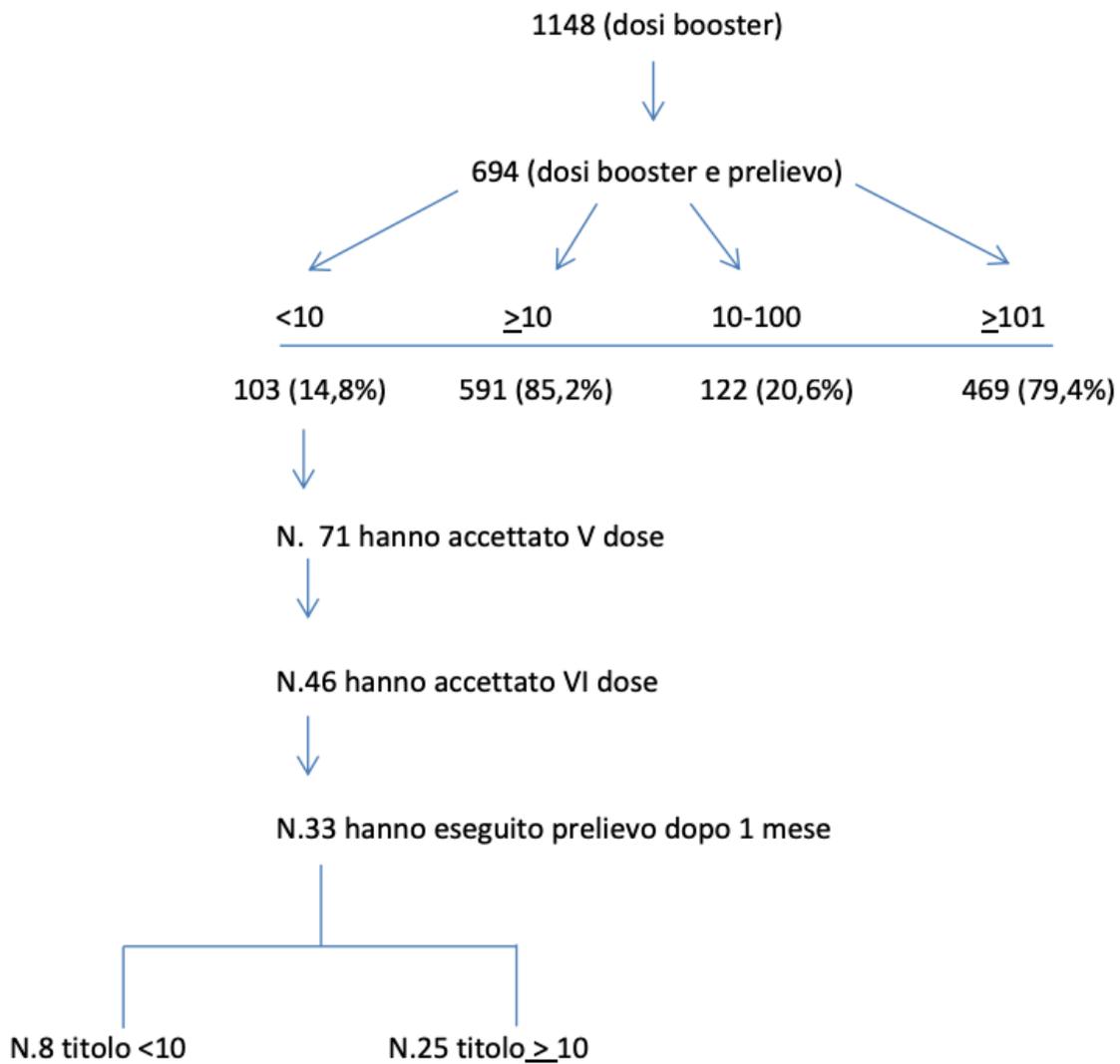


Figura 7. Flow Chart dello studio

Per eseguire un'ulteriore analisi, i soggetti sono stati classificati in gruppi, a seconda del periodo (infanzia, adolescenza, o età adulta) in cui avevano ricevuto il primo ciclo di vaccinazione, come segue:

Gruppo 1: vaccinati in adolescenza (nati tra 1980/1991). (Tabella 3)

Gruppo 2: vaccinati in infanzia (nati tra 1991/2002). (Tabella 4)

Gruppo 3: vaccinati in età adulta (nati prima del 1980). (Tabella 5)

Per ogni anno di nascita successivamente è stata analizzata la risposta anticorpale alla dose booster.

Ottantasei persone, nate tra il 1980 e il 1991, sono state sottoposte a ciclo primario di vaccinazione in adolescenza (gruppo 1) (12.4%). Di questi, 13 (15,1%) non hanno sviluppato un titolo anticorpale protettivo a distanza di almeno un mese dalla dose booster, mentre 73 (84.9%), hanno sviluppato un titolo anticorpale protettivo (HbsAb ≥ 10 mIU/mL). Tra coloro che possono essere definiti *responder* alla dose *booster*, 61 soggetti (70.9%) con titolo ≥ 100 (*good responder*), e 12 soggetti (13.9%) con un titolo anticorpale anti HBV, compreso tra 10-100. (Tabella 3)

gruppo 1 N. pz 1980-1991	anno di nascita	N sogg	Titolo anti-HBS			
			<10	10-100	> 101	>10
vaccinati in adolescenza	1981	4	0	2 (50.0)	2 (50.0)	4 (100.0)
	1983	9	0	4 (44.4)	5 (55.5)	9 (100.0)
	1984	6	1 (16.6)	0	5 (83.3)	5 (83.3)
	1985	6	0	0	6 (100.0)	6 (100.0)
	1986	4	1 (0.25)	0	3 (75.0)	3 (75.0)
	1987	14	4 (28.6)	1 (7.1)	9 (64.3)	10 (71.4)
	1988	15	2 (13.3)	1 (6.6)	12 (80.0)	13 (86.7)
	1989	15	5 (33.3)	0	10 (66.6)	10
	1990	11	0	3 (27.3)	8 (72.7)	11 (100.0)
	1991	2	0	1 (50.0)	1 (50.0)	2 (100.0)
totale	1980-1991	86	13 (15.1)	12 (13.9)	61 (70.9)	73 (84.9)

Tabella 3. Gruppo 1, soggetti vaccinati durante l'adolescenza.

Quattrocentosessanta persone (66.3%) nate tra il 1991 e il 2002 sono state sottoposte a ciclo primario di vaccinazione durante l'infanzia (gruppo 2). Di questi, 61 (13.3%) non hanno sviluppato un titolo anticorpale protettivo a distanza di almeno un mese dalla dose booster, mentre 399 (86.7%), avevano titolo (HbsAb ≥ 10 mIU/mL). Trecentoquindici soggetti (68.5%) avevano titolo HbsAb ≥ 100 (*good responder*), e 84 soggetti (18.3%) con un titolo anticorpale anti-HBV, ad almeno un mese di distanza dalla dose *booster* compreso tra 10-100. (Tabella 4)

La ragione che spiega la sovrapposizione della leva 1991, tra il gruppo 1 e il gruppo 2 è dovuta al fatto che la legge sull'obbligatorietà vaccinale nei confronti dell'epatite B, in Italia, risale all'ottobre 1991. Di conseguenza, i soggetti nati nel 1991 rappresentavano una popolazione mista riguardo all'età di somministrazione della vaccinazione. Per quest'analisi, sono stati valutati i singoli certificati vaccinali, assegnando ciascuno alla propria coorte di vaccinazione in base all'età in cui vi si erano sottoposti.

gruppo 2 N. pz 1991-2002	anno di nascita	N <u>sogg</u>	Titolo anti-HBS			
			<10	10-100	> 101	>10
vaccinati in infanzia	1991	24	9 (37.5)	3 (12.5)	12 (50.0)	15 (62.5)
	1992	25	4 (16.0)	6 (24.0)	15 (60.0)	21 (84.0)
	1993	42	4 (9.5)	5 (11.9)	33 (78.6)	38 (90.5)
	1994	68	8 (11.7)	18 (26.5)	42 (61.7)	60 (88.2)
	1995	86	9 (10.5)	17 (19.7)	60 (69.8)	77(89.5)
	1996	64	8 (12.5)	10 (15.6)	46 (61.8)	56 (87.5)
	1997	63	9 (14.3)	7 (11.1)	47 (74.6)	54 (85.7)
	1998	56	5 (8.9)	10 (17.9)	41 (73.2)	51 (91.1)
	1999	28	2 (7.1)	8 (28.6)	18 (64.3)	26 (92.8)
	2000	3	2 (66.6)	0	1 (33.3)	1 (33.3)
	2002	1	1 (100.0)	0	0	0
totale	1991-2002	460	61 (13.3)	84 (18.3)	315 (68.5)	399 (86.7)

Tabella 4. Gruppo 2, soggetti vaccinati durante l'infanzia.

148 persone (21.3%), nate tra il 1980 e il 1991 sono state sottoposte a ciclo primario di vaccinazione in età adulta (gruppo 3). Di queste, 28 (18,9%) non hanno sviluppato un titolo anticorpale protettivo a distanza di almeno un mese dalla dose booster, mentre 120 (81.1%), hanno sviluppato un titolo anticorpale protettivo (HbsAb ≥ 10 mIU/mL). Tra coloro che possono essere definiti responder alla dose *booster*, 91 soggetti (61.5%) avevano un titolo anti-HBS ≥ 100 (*good responder*), e 29 soggetti (19.6%) un titolo anticorpale anti HBV, ad almeno un mese di distanza dalla dose *booster*, compreso tra 10-100. (Tabella 5)

gruppo 3 N. pz <1980	anno di nascita	N sogg	Titolo anti-HBS			
			<10	10-100	> 101	>10
	1939	1	1 (100.0)	0	0	0
	1950	1	0	0	1 (100.0)	1 (100.0)
	1952	1	1 (100.0)	0	0	0
	1955	1	0	0	1 (100.0)	1 (100.0)
	1956	3	0	0	3 (100.0)	3 (100.0)
	1957	3	0	0	3 (100.0)	3 (100.0)
	1958	5	1 (20.0)	1 (20.0)	3 (60.0)	4 (80.0)
	1959	2	0	0	2 (100.0)	2 (100.0)
	1960	9	1 (11.1)	0	8 (88.8)	8 (88.8)
	1961	6	1 (16.7)	3 (50.0)	2 (33.3)	5 (83.3)
	1962	4	1 (25.0)	0	3 (75.0)	3 (75.0)
	1963	7	2 (28.6)	0	5 (71.4)	5 (71.4)
	1964	11	2 (18.2)	6 (54.5)	3 (27.3)	9 (81.8)
	1965	8	1 (12.5)	0	7 (87.5)	7 (87.5)
	1966	9	3 (33.3)	1 (11.1)	5 (55.5)	6 (66.6)
	1967	10	2 (20.0)	3 (30.0)	5 (50.0)	8 (80.0)
	1968	11	4 (36.4)	1 (9.1)	6 (54.5)	7 (63.6)
	1969	6	0	1 (16.6)	5 (83.3)	6 (100.0)
	1970	7	1 (14.3)	2 (28.6)	4 (57.1)	6 (85.7)
	1971	6	1 (16.6)	2 (33.3)	3 (50.0)	5 (83.3)
	1972	4	1 (25.0)	3 (75.0)	0	3 (75.0)
	1973	9	2 (22.2)	3 (33.3)	4 (44.4)	7 (77.7)
	1974	4	0	1 (25.0)	3 (75.0)	4 (100.0)
	1975	9	2 (22.2)	1 (11.1)	6 (66.6)	7 (77.7)
	1976	3	0	0	3 (100.0)	3 (100.0)
	1977	1	0	1 (100.0)	0	1 (100.0)
	1978	4	0	0	4 (100.0)	4 (100.0)
	1979	3	1 (33.3)	0	2 (66.6)	2 (66.6)
totale	1979-1939	148	28 (18.9)	29 (19.6)	91 (61.5)	120 (81.1)

Tabella 5. Gruppo 3, soggetti vaccinati in età adulta.

Complessivamente, 86 soggetti (12.4%) sono stati vaccinati durante l'adolescenza (gruppo 1), 460 (66.3%) durante l'infanzia (gruppo 2) e 148 (21.3%) durante l'età adulta (gruppo 3). La maggioranza (85.2%) di coloro che hanno accettato il test sierologico a distanza di almeno un mese dalla dose *booster* hanno sviluppato una risposta anticorpale (Anti-HBs > 10 mIU/mL).

È stata quindi analizzata la relazione tra il titolo di HbsAb <math><10\text{ mIU/mL}</math> non protettivo dopo la quarta dose di vaccino e l'età al momento del ciclo di vaccinazione primaria. (figura 8)

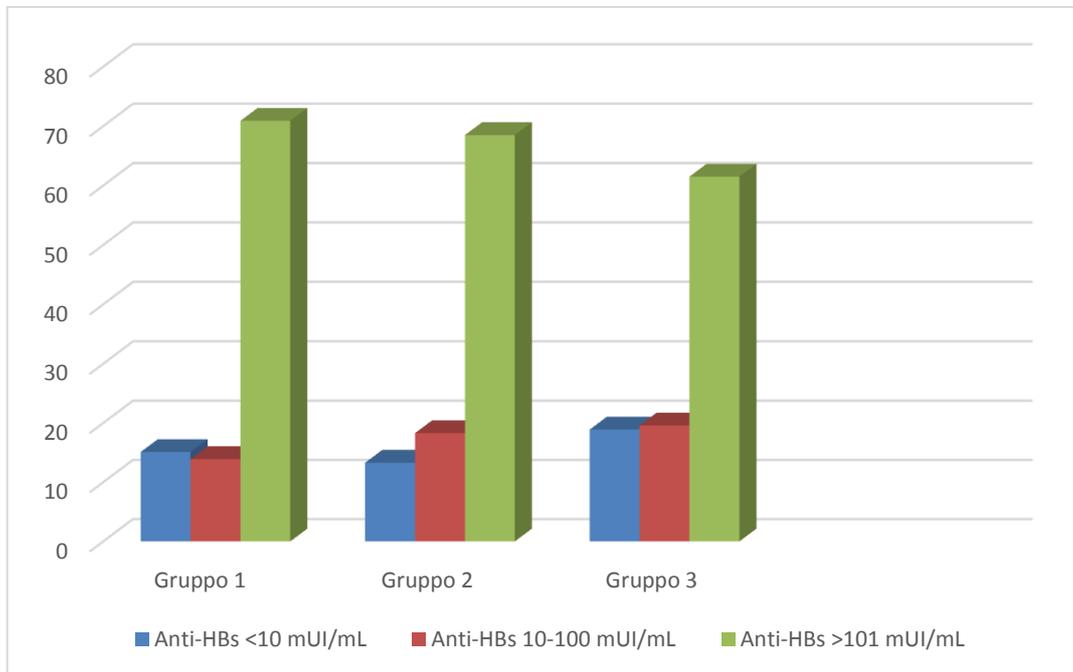


Figura 8. Proporzioe di soggetti con titolo anti-HBs <math><10\text{ mIU/mL}</math>, tra $10-100\text{ mIU/mL}$ e $>101\text{ mIU/mL}$ dopo la quarta dose di vaccino, stratificati per gruppi (Gruppo 1: soggetti vaccinati durante l'adolescenza, Gruppo 2: soggetti vaccinati durante l'infanzia, Gruppo 3: soggetti vaccinati in età adulta).

È stato infine valutato se la risposta anticorpale alla dose *booster* di vaccino potesse essere influenzata dal genere del soggetto. Dall'analisi che è stata condotta sembrerebbe che il genere femminile si associ al titolo anti-HBs $\geq 10\text{ mIU/mL}$ (figura 9).

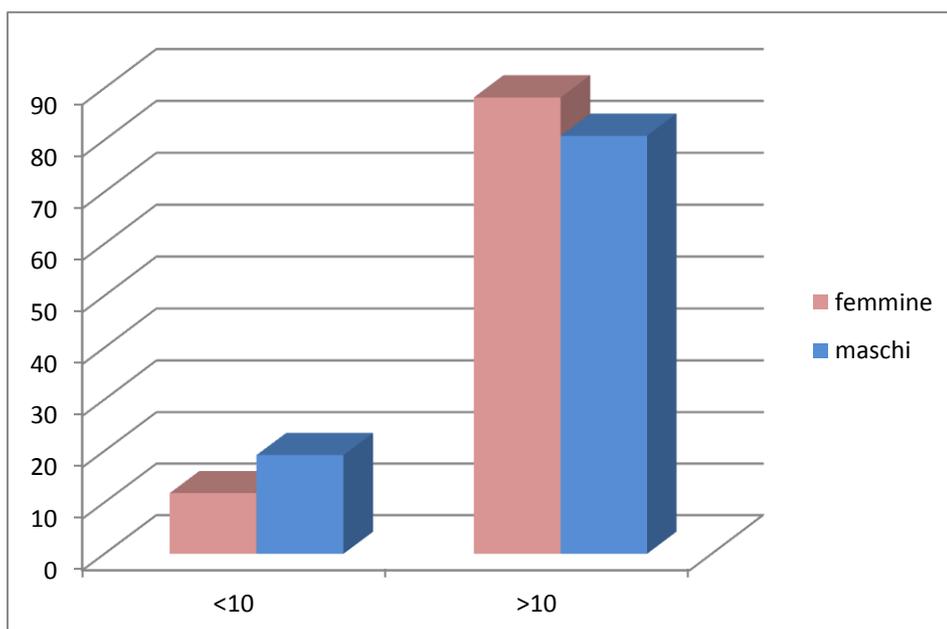


Figura 9. Proporzioe di soggetti con titolo anti-HBs <math><10\text{ mIU/mL}</math>, e $>10\text{ mIU/mL}$ dopo la quarta dose di vaccino, stratificata per genere.

L' 85.2% (591/694) dei pazienti con test sierologico disponibile è risultato sieroprotetto (HbsAb \geq 10 mIU/mL).

AL restante 14.8% (103/694) della popolazione non avendo sviluppato un titolo anticorpale protettivo a distanza di almeno un mese dalla dose *booster* è stato raccomandato di concludere il secondo ciclo vaccinale con altre due dosi di vaccino.

Solamente 33 soggetti su 46 (71.7%) hanno completato il secondo ciclo di vaccinazione e hanno accettato di sottoporsi a prelievo ematico. Di questi, il 24.2% (8/33) non avendo sviluppato un titolo anticorpale protettivo è stato classificato come *non responder*.

4.5. Discussione

In un documento del CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), pubblicato nel 2018 con il titolo di “*Prevenzione dell'infezione da virus dell'epatite B negli Stati Uniti: raccomandazioni del comitato consultivo sulle pratiche di immunizzazione*”, riguardante la prevenzione dell'infezione da HBV, e concordante con il quadro italiano, si evidenzia che il test sierologico per valutare se la vaccinazione è stata efficace, non è raccomandata universalmente ai bambini e agli adolescenti.^{38,39}

Al contrario, in categorie specifiche ad alto rischio di infezione da HBV, come ad esempio, gli operatori sanitari, è raccomandato sottoporre il soggetto a test per valutare il titolo anti-HBs dopo la vaccinazione.³⁸

Questa modalità consente di verificare il livello di anti-HBs prima di iniziare le attività a rischio.³¹

I soggetti con livelli di anti-HBs \geq 10 mIU/mL dopo la vaccinazione primaria sono considerati protetti, coloro che hanno un titolo anti-HBs <10 mIU/mL richiedono un secondo ciclo.³¹

I soggetti che risultano persistentemente negativi dopo aver completato il secondo ciclo di vaccinazione vengono classificati *non responder* andrebbero sottoposti ad adeguato *counselling* inerente le precauzioni per prevenire l'infezione da HBV e la necessità di profilassi in caso di esposizione accidentale ad un paziente che sia HbsAg positivo o con uno stato sierologico sconosciuto.

In questo studio abbiamo voluto analizzare la risposta alla dose *booster* del vaccino anti HBV, in un ampio gruppo di soggetti (operatori sanitari, studenti di discipline sanitarie e operatori ecologici), che non avevano un titolo anticorpale protettivo pur avendo ricevuto un ciclo primario di vaccinazione nel passato.

Analogamente agli studi di BiniC. et al.⁴⁰ e Grazzini et al.⁴¹, in questo studio abbiamo evidenziato che l'85.2% (n.591/694) della nostra popolazione ha risposto efficacemente alla dose *challenge*, mostrando un titolo anticorpale anti HBs \geq 10 mIU/mL, confermando che nella maggior parte dei casi il ciclo di vaccinazione primaria era stato efficace.

Peraltro, la percentuale di soggetti con titolo anticorpale non protettivo dopo la dose *booster*, (14.8%), era più alta nei soggetti che avevano ricevuto il primo ciclo di vaccinazione in età adulta (18.9%), rispetto a coloro che erano stati vaccinati durante l'adolescenza (15.1%), e a coloro che erano stati vaccinati durante l'infanzia (13.3%).

Già lo studio pubblicato da DiniG. et al.⁴², condotto su studenti del corso di laurea in assistenza sanitaria al fine di valutare la persistenza della sieroprotezione alla vaccinazione di richiamo, aveva evidenziato risultati simili. Sono stati raccolti e analizzati i dati di 717 soggetti sottoposti a test sierologici che valutavano HBsAg, HbsAb e HbCabe sottoposti a una dose di richiamo del vaccino anti-HBV quando il titolo non era protettivo (<10 mIU/mL). La maggior parte degli studenti (74,6%) inclusi nello studio, età media 24,8 anni (\pm 4,6 DS), aveva ricevuto il ciclo di vaccinazione primaria durante il primo anno di vita (3-5-11 mesi). Complessivamente, 507 studenti (70,7%) hanno mostrato titoli anticorpali protettivi. Lo studio ha dimostrato la persistenza a lungo termine della protezione del vaccino contro l'HBV, oltre 20 anni dopo l'immunizzazione primaria.⁴²

In letteratura, molti fattori (ad es. sesso maschile, fumo, obesità, immunodeficienza ecc.) sembrerebbero essere correlate ad una risposta immunologica al vaccino inferiore.⁴³

In questo studio, abbiamo valutato il ruolo del genere nella risposta immunologica alla dose *challenge* di vaccino anti-HBV, osservando che il genere femminile si associa ad un più alto tasso di risposta con titolo anti- HBs \geq 10mIU/mL.

E' da sottolineare il fatto che soltanto 33 soggetti su 46 hanno completato il secondo ciclo di vaccinazione accettando di sottoporsi a prelievo ematico finale. Di questi, il 75.8% (25/33) ha sviluppato un titolo anticorpale protettivo, mentre il 24.2% (8/33), non sviluppando un titolo anticorpale protettivo è stato classificato come *non responder*.

Nello studio da noi condotto⁴⁴, come in quello di Grazzini et al.⁴¹ non è stato possibile trarre conclusioni definitive visto il basso numero di coloro che sono arrivati al termine del percorso vaccinale proposto.

Dallo studio di Grazzini et al.⁴¹, analizzando i tassi medi di risposta anticorpale dopo la quarta e quinta dose, è ragionevole stimare una risposta immunitaria protettiva all'HBV nell'98.8% di coloro che abbiano accettato di sottoporsi ad altre tre dosi di vaccino.⁴¹

Tutto ciò, rafforza l'importanza di sensibilizzare i lavoratori a rischio che abbiano un titolo anticorpale contro l'HBV non protettivo dopo la dose *booster*, all'accettazione delle ulteriori due dosi vaccinali proposte, e, nel caso di non risposta anche al secondo ciclo vaccinale, al rispetto di specifici metodi di protezione individuale in considerazione del rischio di infezione nel caso di esposizione al virus dell'Epatite B.

Con il nostro studio non sono state indagate le ragioni circa la scarsa adesione al secondo ciclo di vaccinazione. Negli ultimi anni sono stati pubblicati molti articoli che valutavano le incertezze ed i dubbi della popolazione circa l'efficacia e la sicurezza dei vaccini; questi potrebbero in parte aiutare a capire come migliorare la comunicazione e come agire per riuscire a sensibilizzare più efficacemente la popolazione target.^{44,45,46,47}

Bibliografia

1. AGGIORNAMENTO 2019, BOLLETTINO SEIEVA EPIDEMIOLOGIA DELLE EPATITI VIRALI ACUTE IN ITALIA, Marzo 2020.
2. Vincenzo Puro, Gabriella De Carli, Fabio Soldani, Stefania Cicalini, Giuseppe Ippolito. Raccomandazioni per la gestione delle esposizioni occupazionali a virus dell'epatite B e C negli operatori sanitari. *Giornale Italiano delle Infezioni Ospedaliere*.
3. Bellentani S, Tiribelli C. The spectrum of liver disease in the general population: lesson from the Dionysos study. *J Hepatol*. 2001;35(4):531-537. doi:10.1016/S0168-8278(01)00151-9
4. WHO. Geographical distribution of hepatitis B. Published online July 18, 2019.
5. ECDC. Monitoring the responses to hepatitis B and C epidemics in the EU/EEA Member States, 2019. Published online May 19, 2020.
6. Fabris P, Baldo V, Baldovin T, et al. Changing Epidemiology of HCV and HBV Infections in Northern Italy: A Survey in the General Population. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(5):527-532. doi:10.1097/MCG.0b013e318030e3ab
7. <http://www.salute.gov.it/portale/malattieInfettive/dettaglioSchedeMalattieInfettive.jsp?lingua=italiano&id=8&area=Malattie%20infettive&menu=indiceAZ&tab=1>.
8. <https://www.humanitas.it/malattie/epatite-virale>.
9. Segat L. Lavorare in sicurezza: la gestione del rischio biologico.
10. <https://www.microbiologiaitalia.it/virologia/epatite-b/>.
11. WHO. Prevention of Hepatitis B. Published online July 19, 2019.
12. Epatite B. <https://www.infovac.ch/it/vaccinationi/per-le-malattie/epatite-b>
13. Italian Ministry of Health. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017–2019. *Gazz. Uff. n. 41, l. 18 febbraio 2017*. Available at: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf.
14. Petrosillo N, Ippolito G, Solforosi L, Varaldo PE, Clementi M, Manzin A. Molecular epidemiology of an outbreak of fulminant hepatitis B. *J Clin Microbiol*. 2000;38(8):2975-2981.
15. Puro V., De Carli G., Segata A., Piccini G., Argentero P.A., Signorini L., Daglio M., Penna C., Marchegiano P., Miniero M., Cinti G., Tavanti L., Maggiore A., Sossai D., Micheloni G., Ippolito G. per SIROH. Aggiornamenti in tema di epidemiologia delle malattie infettive occupazionali trasmesse per via ematica. *G Ital Med Lav Erg* 2010: 32:3, 235,239.
16. “Rischio biologico e punture accidentali negli operatori sanitari” GdS PHASE, Milano, 2001.

17. Di Bari V, De Carli G, Puro V, Gruppo Collaborativo dello Studio Italiano sul Rischio Occupazionale da HIV e Altri Patogeni a Trasmissione Ematica (SIROH). [Prevention of accidental needle sticks before the Directive 2010/32/EU in a sample of Italian hospitals]. *Med Lav*. 2015;106(3):186-205.
18. Esposizione nelle diverse categorie professionali, studioSIROH (gennaio 1994 - luglio 2002).
19. Decreto legislativo 19 febbraio 2014, n. 19. Attuazione Direttiva 2010/32/UE, in materia di prevenzione delle ferite da taglio o da punta nel settore ospedaliero e sanitario.
20. Hoofnagle J. Therapy of acute and chronic hepatitis B. *Adv. Intern. Med*. 1994; 39: 241-275.
21. <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/VacciniCosaSono>.
22. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_opuscoliPoster_365_ulterioriallegati_ulterioreallegato_0_alleg.pdf.
23. Ceccherini V., Taddei C., Bonanni P., Pastore F. Vaccino anti-Epatite B (HBV). Published November 30, 2019. <https://www.vaccinarsi.org/scienza-conoscenza/vaccini-disponibili/vaccino-anti-epatite-b>
24. Italian Ministry of Health. Ministerial Circular n.20, 4 October 1991. Disposizioni relative all'applicazione della legge 27 maggio 1991, n.165. *Gazz.Uff.* n. 251, 25 ottobre 1991.
25. World Health Organization (WHO). Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. Published April 10, 2019. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?ua>
26. Glaxosmithkline. RCP Engerix B. Published online 2016.
27. Ascherio A, Zhang SM, Hernán MA, et al. Hepatitis B Vaccination and the Risk of Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2001;344(5):327-332. doi:10.1056/NEJM200102013440502
28. DeStefano F, Verstraeten T, Chen RT. Hepatitis B vaccine and risk of multiple sclerosis. *Expert Rev Vaccines*. 2002;1(4):461-466. doi:10.1586/14760584.1.4.461
29. Mailand MT, Frederiksen JL. Vaccines and multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol*. 2017;264(6):1035-1050. doi:10.1007/s00415-016-8263-4
30. World Health Organization (WHO). Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. Published April 10, 2019. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?ua>
31. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale PNPV 2017-2019.
32. Articolo 279, Prevenzione e controllo. D.lgs. 9 aprile 2008, n. 81 Testo coordinato con il D.Lgs. 3 agosto 2009, n. 106.
33. Circolare n. 19 del 30 novembre 2000 Protocollo per l'esecuzione della vaccinazione contro l'epatite virale B (D.M. 20 novembre 2000).

34. Il Decreto Ministeriale del 20/11/2000 "Protocollo per l'esecuzione della vaccinazione antiepatite B"
35. Lemon SM, Thomas DL. Vaccines to Prevent Viral Hepatitis. Wood AJJ, ed. *N Engl J Med.* 1997;336(3):196-204. doi:10.1056/NEJM199701163360307
36. World Health Organization (WHO). Expanded programme on immunization global advisory group. Published online 1992.
37. Van Damme P, Kane M, Meheus A. Integration of hepatitis B vaccination into national immunisation programmes. *BMJ.* 1997;314(7086):1033-1033. doi:10.1136/bmj.314.7086.1033
38. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. In: Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, editors. Chapter 10, Hepatitis B. 13th. Washington (DC): Public Health Foundation; 2015. p. 149–174. Available at. <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hepb.html>.
39. Centers for disease control and prevention Immunization of health-care personnel: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR.* 2011;60(RR-7):1–45. PMID: 22108587 Available at <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6007.pdf>.
40. Bini C, Grazzini M, Chellini M, et al. Is hepatitis B vaccination performed at infant and adolescent age able to provide long-term immunological memory? An observational study on healthcare students and workers in Florence, Italy. *Hum Vaccines Immunother.* 2018;14(2):450-455. doi:10.1080/21645515.2017.1398297
41. Grazzini M, Arcangeli G, Mucci N, et al. High chance to overcome the non-responder status to hepatitis B vaccine after a further full vaccination course: results from the extended study on healthcare students and workers in Florence, Italy. *Hum Vaccines Immunother.* 2020;16(4):949-954. doi:10.1080/21645515.2019.1680082
42. Dini G, Toletone A, Barberis I, et al. Persistence of protective anti-HBs antibody levels and anamnestic response to HBV booster vaccination: A cross-sectional study among healthcare students 20 years following the universal immunization campaign in Italy. *Hum Vaccines Immunother.* 2017;13(2):440-444. doi:10.1080/21645515.2017.1264788
43. Zuckerman JN. Protective efficacy, immunotherapeutic potential, and safety of hepatitis B vaccines. *J Med Virol.* 2006;78(2):169-177. doi:10.1002/jmv.20524
44. Sticchi L, Iavarone IG, Durando P, et al. The role of hepatitis B vaccine challenge dose in patients with underlying health conditions. *Hum Vaccines Immunother.* Published online July 2, 2020:1-5. doi:10.1080/21645515.2020.1777058.
45. Petek D, Kamnik-Jug K. Motivators and barriers to vaccination of health professionals against seasonal influenza in primary healthcare. *BMC Health Serv Res.* 2018;18(1):853. doi:10.1186/s12913-018-3659-8

46. Lorenc T, Marshall D, Wright K, Sutcliffe K, Sowden A. Seasonal influenza vaccination of healthcare workers: systematic review of qualitative evidence. *BMC Health Serv Res.* 2017;17(1):732. doi:10.1186/s12913-017-2703-4
47. Topuridze M, Butsashvili M, Kamkamidze G, Kajaia M, Morse D, McNutt LA. Barriers to Hepatitis B Vaccine Coverage among Healthcare Workers in the Republic of Georgia: An International Perspective. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(2):158-164. doi:10.1086/649795