

## Attualità in tema di vaccinazione Anti-HBV nei pazienti celiaci



Ogni scelta implica, di per sé, l'abbandono di tutte le alternative.

Andrea Domenico Praticò

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA  
DIPARTIMENTO DI PEDIATRIA



## Vaccino anti-HBV

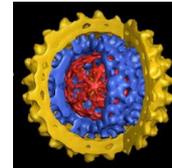
Il primo vaccino anti-HBV è stato preparato dal virologo Alfred Prince nel 1968, alcuni anni dopo l'identificazione dell' antigene "Australia".

Era ricavato da sieri umani contenenti HBsAg, opportunamente filtrati con pepsina, urea e formaldeide. Ebbe **scarsissimo** successo.

Fu soppiantato dal **primo vaccino ricombinante** della storia, commercializzato dal 1986 e tuttora in uso.



"through the preparation of vectors carrying the DNA sequence for HBsAg and antigen expression in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*"



McAleer, Buynak e coll, *Nature* 1984; **307**, 178 - 180

## Vaccinazione HBV e Celiachia

Nel corso degli ultimi 25 anni è stato osservato che nei pazienti celiaci la risposta al vaccino contro l'HBV è minore rispetto alla popolazione normale. Il motivo non è chiaro.

- Sistema HLA dei soggetti celiaci (HLA-DQ2)
- Assunzione di glutine durante e dopo la vaccinazione

Zingone e coll, *Vaccine* 2011; 29, 1005-1008

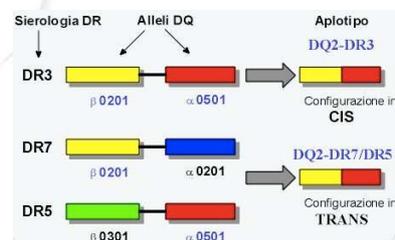
3

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA  
DIPARTIMENTO DI PEDIATRIA

## HLA: HBV e Celiachia

■ I soggetti (sani) portatori di omozigosi per HLA DQ2 – DR7 e DR3, hanno una più alta incidenza di mancata risposta al vaccino anti-HBV

■ L'HLA-DQ2 è presente nel 90-95% dei pazienti celiaci. [DQ2 associato a DR3 (aplotipo DQ2-DR3) e in soggetti con aplotipo DQ2-DR7/DR5]



Desombere I e coll, *Tissue Antigens* 1998; 51, 593-604

4

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA  
DIPARTIMENTO DI PEDIATRIA

## Hepatitis B vaccination failure in celiac disease: Is there a need to reassess current immunization strategies?

S. Leonardi\*, M. Spina, L. Spicuzza, N. Rotolo, M. La Rosa

Broncho-Pneumology & Cystic Fibrosis Unit, Department of Pediatrics, University of Catania, Catania, Italy

**Table 1**  
Demographic characteristics, HBs antibody titre and number of responders or non-responders between celiac disease (CD) patients and healthy controls.

|                                 | CD patients   | Healthy Controls | p value              |
|---------------------------------|---------------|------------------|----------------------|
| Number                          | 60            | 60               |                      |
| Sex (M/F)                       | 20/40         | 25/35            | 0.34 <sup>†</sup>    |
| Age (years) (mean ± SD)         | 9.32 ± 4.43   | 10.1 ± 5.1       | 0.35 <sup>**</sup>   |
| Mean antiHBs titre (µg/ml) ± SD | 216.1 ± 315.8 | 277.3 ± 308.1    | 0.39 <sup>**</sup>   |
| Responders/non-responders       | 30/30         | 53/7             | <0.0001 <sup>†</sup> |

<sup>†</sup> Fisher exact test.

<sup>\*\*</sup> Mann-Whitney U-test.

**Table 2**  
Demographic characteristics and years of gluten intake between responder and non-responder patients before CD diagnosis.

|                                    | HBV responders | HBV non-responders | p value            |
|------------------------------------|----------------|--------------------|--------------------|
| Sex (M/F)                          | 7/23           | 13/17              | 0.10 <sup>**</sup> |
| Age (years)                        | 8.60 ± 4.57    | 9.95 ± 4.31        | 0.25 <sup>**</sup> |
| Gluten intake (years) <sup>†</sup> | 3.70 ± 3.55    | 4.25 ± 3.82        | 0.59 <sup>**</sup> |

<sup>†</sup> Before diagnosis.

<sup>\*\*</sup> Fisher exact test.

<sup>\*\*</sup> Mann-Whitney U-test.

**Table 3**  
Response to HBV vaccine and age of patients at diagnosis of CD.

|                         | Responders | Non-responders | p value                |
|-------------------------|------------|----------------|------------------------|
| <18 months <sup>†</sup> | 16         | 4              | p = 0.021 <sup>†</sup> |
| >18 months <sup>†</sup> | 14         | 26             |                        |
| >14 years <sup>†</sup>  | 5          | 15             | p = 0.027 <sup>†</sup> |
| <14 years <sup>†</sup>  | 23         | 17             |                        |

<sup>†</sup> Age of diagnosis.

<sup>†</sup> Fisher exact test.



Scand J Gastroenterol, 2008;43(4):465-72.

### A low-dose intradermal hepatitis B vaccine programme in health-care workers and students is highly effective and cost saving: a retrospective follow-up survey in the clinical setting.

Sangfelt P, Uhnoo I, Reichard O, Weiland O.

In a logistic regression model, **younger age** (odds ratio 0.73 (95% CI: 0.65-0.82, p<0.001)) and **female gender** (odds ratio 2.16 (95% CI: 1.67-2.80; p<0.001)) were predictive of response.



Vaccine, 2009 Mar 13;27(12):1777-86. Epub 2009 Feb 4.

### Intradermal hepatitis B vaccination: a systematic review and meta-analysis.

Sangaré L, Manhart L, Zehrung D, Wang CC.

#### Meta-Analisi condotta su 757 soggetti.

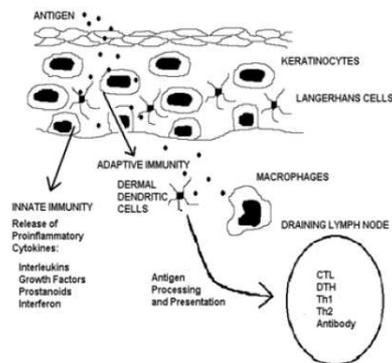
La vaccinazione intradermica è risultata del 14% meno efficace della vaccinazione intramuscolare. (Risk Ratio 0.86)

Necessità di studi randomizzati, prospettici e non retrospettivi

Sieroprotezione derivante dalla vaccinazione intradermica più alta nelle donne e nei bambini.

## Intradermal Vaccination as a Dose-sparing Strategy

- Skin an excellent immune organ
- High density of Langerhans cells
  - Specialised dendritic cells
- More efficient antigen uptake
- Less antigen needed.



## Immunization by ID injection

Literature support this route for dose-reduction

- Rabies (recommended route)
- Hepatitis B (~90)
- Influenza (~12)
- Polio (IPV)(~7)
- Hepatitis A (2)
- Cholera (2)
- Meningococcal A (1)
- Diphtheria-Tetanus-Pertussis (1)
- Tetanus-Diphtheria (1)

Campaigns performed using ID delivery

- Smallpox
  - Bifurcated needle
  - Ped-O-Jet jet-injectors
- BCG
  - Billions of doses (primary route)
- Yellow fever
  - West Africa 1940-50s (French neurotropic virus (FNV) strain)
- Polio
  - Denmark, mid-1950s

3 | GVRF | 5 Dec 2006



World Health Organization

9

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA  
DIPARTIMENTO DI PEDIATRIA



[Am J Gastroenterol. 2010 Sep;105\(9\):2117-9.](#)

### Hepatitis B vaccine administered by intradermal route in patients with celiac disease unresponsive to the intramuscular vaccination schedule: a pilot study.

Leonardi S, Del Giudice MM, Spicuzza L, Spina M, La Rosa M.

78  
Table 1: Characteristics of non-responsive Celiac Disease individuals (anti-HBs titres < 10 mIU/ml (n=20) and response to 1,2,3 or 4 IDRVs

| Case | Sex | Age | Age at Diagnosis (y) | Time between last IMRV and 1 IDRV (y) | AntiHBs titre* 1 IDRV | AntiHBs titre* 2 IDRV | AntiHBs titre* 3 IDRV | AntiHBs titre* 4 IDRV |
|------|-----|-----|----------------------|---------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 1    | F   | 4   | 2                    | 3                                     | neg                   | 180                   |                       |                       |
| 2    | M   | 4   | 2                    | 3                                     | 20                    |                       |                       |                       |
| 3    | M   | 11  | 1                    | 10                                    | 124                   |                       |                       |                       |
| 4    | F   | 13  | 4                    | 12                                    | 1000                  |                       |                       |                       |
| 5    | F   | 8   | 4                    | 7                                     | 1000                  |                       |                       |                       |
| 6    | F   | 11  | 8                    | 10                                    | neg                   | 175                   |                       |                       |
| 7    | M   | 16  | 13                   | 15                                    | 3                     | 4                     | neg                   | neg                   |
| 8    | F   | 17  | 2                    | 16                                    | 1000                  |                       |                       |                       |
| 9    | F   | 7   | 2                    | 6                                     | 1000                  |                       |                       |                       |
| 10   | M   | 11  | 1                    | 10                                    | 128                   |                       |                       |                       |
| 11   | F   | 10  | 1                    | 9                                     | 1000                  |                       |                       |                       |
| 12   | M   | 11  | 7                    | 10                                    | 140                   |                       |                       |                       |
| 13   | M   | 16  | 13                   | 15                                    | 1000                  |                       |                       |                       |
| 14   | M   | 4   | 2                    | 3                                     | neg                   | 157                   |                       |                       |
| 15   | F   | 13  | 9                    | 12                                    | 2                     | 2                     | neg                   | neg                   |
| 16   | F   | 15  | 4                    | 14                                    | 65                    |                       |                       |                       |
| 17   | F   | 12  | 2                    | 11                                    | 65                    |                       |                       |                       |
| 18   | F   | 5   | 2                    | 4                                     | 120                   |                       |                       |                       |
| 19   | F   | 11  | 2                    | 10                                    | 1000                  |                       |                       |                       |
| 20   | F   | 10  | 5                    | 9                                     | 1000                  |                       |                       |                       |

(mIU/mL)\*  
IDRV=Intradermal recombinant vaccine dose  
IMRV=Intramuscular recombinant vaccine dose

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA  
DIPARTIMENTO DI PEDIATRIA



[Am J Gastroenterol](#). 2010 Sep;105(9):2117-9.

### **Hepatitis B vaccine administered by intradermal route in patients with celiac disease unresponsive to the intramuscular vaccination schedule: a pilot study.**

Leonardi S, Del Giudice MM, Spicuzza L, Spina M, La Rosa M.

## **Risultati**

Of 20 non responders to IMRV 8/20 (40%) achieved anti-HBs titres  $\geq$  1000 mIU/mL, 4/20 (20%) achieved anti-HBs titres between 100 and 1000 mIU/mL and 3/20 (15%) achieved anti-HBs titres between 10 and 99 mIU/mL after the first ID dose.

Further three non responders showed an antiHBs titre between 100 and 1000 mIU/mL after the 2nd ID dose.

The remaining 2 non responders performed the third and the fourth dose at interval of 4 weeks but both remained without antibodies against HB surface antigen.



[Am J Gastroenterol](#). 2010 Sep;105(9):2117-9.

### **Hepatitis B vaccine administered by intradermal route in patients with celiac disease unresponsive to the intramuscular vaccination schedule: a pilot study.**

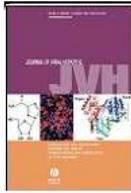
Leonardi S, Del Giudice MM, Spicuzza L, Spina M, La Rosa M.

## **Conclusioni**

The intradermal vaccine schedule route seems to be an effective and safe option for re-vaccinating celiac disease non responders to recombinant hepatitis B vaccine administered by intramuscular route. A 2 ugr dose of antigen up a maximum of two doses of IDRVs seems the best strategy.

It would be best practice to test for anti-HBs at least one month after the 1st IDRV before performing the second dose. Adverse reactions related to IDRV in celiac patients seems to be very mild and only local.





J Viral Hepat. 2011 Oct;18(10):730-7. doi: 10.1111/j.1365-2893.2010.01354.x. Epub 2010 Aug 31.

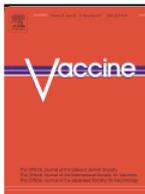
**Intradermal vs intramuscular vaccine against hepatitis B infection in dialysis patients: a meta-analysis of randomized trials.**

Fabrizi F, Dixit V, Messa P, Martin P.

Meta-Analisi (14 studi) condotta su 718 dializzati da più di 5 anni.

La vaccinazione intramuscolare è risultata meno efficace della vaccinazione intradermica. (Odds Ratio 0.45)

L'immunità non si mantiene nel tempo; nessun vantaggio significativo nel lungo termine.



Vaccine. 2011 Apr 5;29(16):2962-7. Epub 2011 Feb 15.

**Randomized study of intradermal compared to intramuscular hepatitis B vaccination in HIV-infected children without severe immunosuppression.**

Bunupuradah T, Ananworanich J, Pancharoen C, Petoumenos K, Prasitsuebsai W, Wongngam W, Ubolyam S, Sriheara C, Lange J, Phanuphak P, Puthanakit T.

Soggetti da 1-18 anni, HbsAB negativi affetti da HIV

Titolo medio dopo IM: 141 IU/L

Titolo medio dopo ID: 112,5 IU/L

Percentuale di High Responders maggiore nei soggetti sottoposti a vaccinazione I.M.

However, high antibody titers to HBV were more common with i.m.; therefore, i.m. administration is preferred.



## Il nostro studio

- Abbiamo selezionato 58 pazienti affetti da celiachia seguiti presso il nostro Dipartimento.
- Tutti questi soggetti avevano effettuato la vaccinazione PRIMA dell'inizio dei sintomi, con iniezioni intramuscolari del vaccino a 3,5,11 mesi di vita. Tutti i pazienti praticavano dieta priva di glutine da almeno un anno.
- Scopo del nostro studio è comparare l'efficacia delle due vie di somministrazione delle dosi booster (intradermica o intramuscolare)

## Caratteristiche dei due gruppi

|                              | Intradermo | Intramuscolo | Valore P |
|------------------------------|------------|--------------|----------|
| Numero pazienti              | 30         | 28           | Ns**     |
| Età (anni)                   | 10.45±6.7* | 9.3±5.9*     | ns**     |
| Genere (Maschi/totale)       | 10/20      | 9/19         | ns***    |
| Durata della malattia (anni) | 6.15 ±4.1* | 7.5 ±4.6*    | ns**     |
| Apporto di glutine (anni)    | 5.3 ±3.7*  | 4.6 ±3.2*    | ns**     |

NS= non significativo; \* Media, deviazione standard; \*\* Test di Mann Withney; \*\*\* Test esatto di Fisher



## Modalità di somministrazione del Booster

### ■ INTRAMUSCOLO

■ 10 µg di Vaccino Anti-HBV – Regione laterale del muscolo deltoide

### ■ INTRADERMICA

■ 2 µg di Vaccino Anti-HBV – Superficie flessoria dell'avambraccio.

17

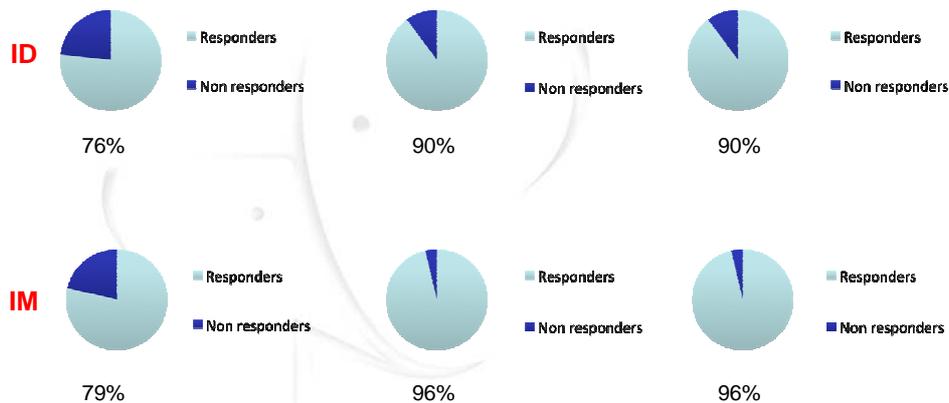
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA  
DIPARTIMENTO DI PEDIATRIA

## Numero totale dei responders dopo le diverse dosi booster

Dopo la prima dose

Dopo la seconda dose

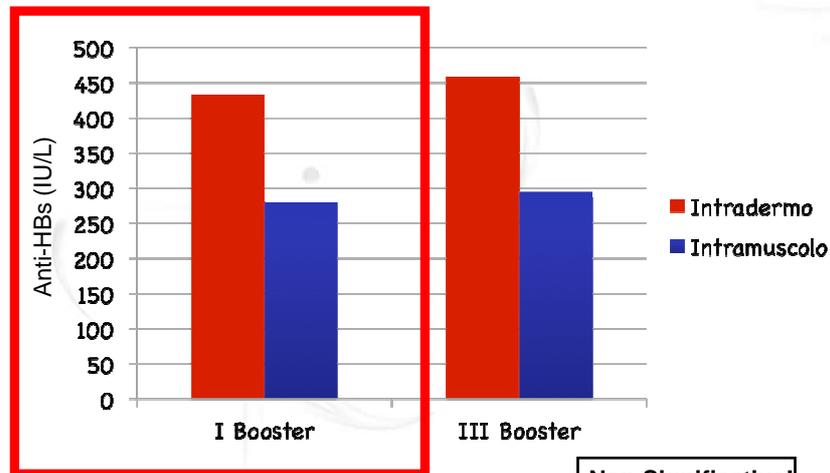
Dopo la terza dose



Non Significativo

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA  
DIPARTIMENTO DI PEDIATRIA

## Titolo anti-HBs medio dopo la 1<sup>a</sup> e la 3<sup>a</sup> dose booster

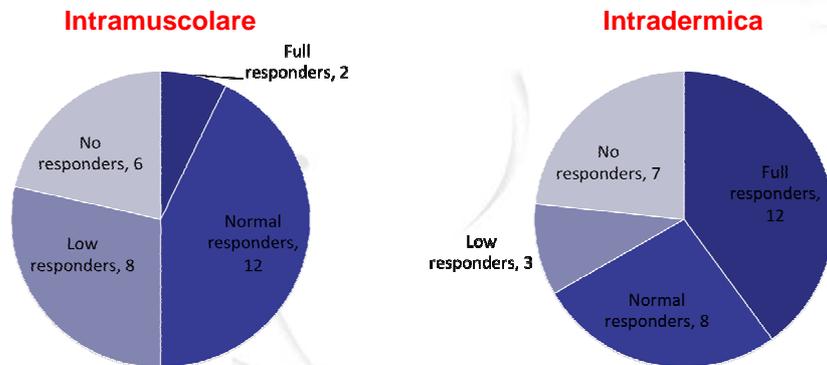


UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA  
DIPARTIMENTO DI PEDIATRIA

Non tutti i soggetti rispondono con la stessa quantità di titolo anticorpale

- Full Responders: titolo anticorpale > 1000 IU/L
- Normal Responders: 101-999 IU/L
- Low Responders: 10-100 IU/L
- Non Responders: <10 IU/L

## Differenti risposte alla prima dose “booster”



Numero di “full responders”:  $P < 0,01$  (Test di Fisher)  
ID: 40% - IM: 7%

## World Journal of Gastroenterology

Leonardi S, Praticò AD, Miraglia del Giudice M,  
Lionetti E, Vitaliti G, La Rosa M

IN PRESS

## Costi

- La vaccinazione ID impiega 1/5 della dose di vaccino rispetto alla IM.
- I costi totali di tre dosi booster ID sono di circa il 50% più bassi rispetto alle IM.



Sangfelt e coll, *Scand J Gastroenterol* 2008; 43,465-472

## Conclusioni

- Il nostro studio suggerisce che entrambe le strategie vaccinali sono sicure ed efficaci.
- Il titolo anticorpale medio non è significativamente differente tra i due gruppi.
- La risposta alle tre dosi “booster” è stata infatti elevata (96% IM, 90% ID).

## Conclusioni

- La via intradermica, essendo in grado di sviluppare un titolo anticorpale più elevato, consente di mantenere una memoria immunitaria più duratura nel tempo rispetto all'I.M.
- Nei soggetti sani, alti titoli di HBsAb dopo le tre dosi iniziali, persistono sostanzialmente invariati dopo 10 anni nel 64% dei casi.

Zanetti e coll, *Lancet* 2005; 366,1379-1384

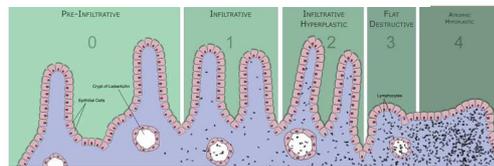
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA  
DIPARTIMENTO DI PEDIATRIA



**Grazie**

# Celiachia

- La malattia celiaca è una intolleranza permanente alle gliadine del grano e alle proteine analoghe solubili in alcool di segale ed orzo
- E' caratterizzata da un **ampio spettro di manifestazioni cliniche** e/o da enteropatia, dovuta ad abnorme risposta (immune) alle proteine non tollerate.
- L'incidenza nei paesi occidentali è compresa tra 1/80 e 1/200



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA  
DIPARTIMENTO DI PEDIATRIA



[Am J Gastroenterol](#). 2010 Sep;105(9):2117-9.

**Hepatitis B vaccine administered by intradermal route in patients with celiac disease unresponsive to the intramuscular vaccination schedule: a pilot study.**

Leonardi S, Del Giudice MM, Spicuzza L, Spina M, La Rosa M.

Studio pilota che ha dimostrato l'efficacia della vaccinazione intradermica nei pazienti non responsivi all'HBV.

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA  
DIPARTIMENTO DI PEDIATRIA

- Intradermal (ID) vaccination is a promising approach for vaccine delivery. In contrast to intramuscular vaccination, that
- 13 relies on a T-cell-mediated response, vaccines introduced directly into the skin activate a dendritic-cell-mediated
- 14 immune response and require lower doses of the antigen (6).
- 15 For this reason, intradermal vaccination is often explored as an effective alternative to expensive intramuscular
- 16 vaccines. A preliminary review of the literature identified a total of 133 studies examining the role of intradermal
- 17 vaccination for hepatitis B, the largest single contributor of all vaccine types (7). These studies confirmed that ID
- 18 vaccination at low doses determined a long term sero-protection in a large number of subjects non responsive to IM
- 19 vaccination.

## Vaccinazione HBV e celiachia

In tutti i pazienti affetti da celiachia si devono testare i valori di HBV nel tempo

Qualora risultino inferiori a 10 IU/L è necessaria la somministrazione di un secondo ciclo di vaccinazione, detto "Booster"

Le dosi booster possono essere praticate per via intradermica o intramuscolare