

Imagine Onlus

Dossier su Epatite B

L'epatite B è una delle principali emergenze sanitarie al mondo.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità calcola che quasi 2 miliardi di persone (circa un terzo della popolazione mondiale) durante la loro vita sono entrati in contatto con il virus dell'epatite B (HBV). Al mondo sono circa 400 milioni le persone attualmente infette con il virus dell'epatite B e ogni anno sono circa un milione i decessi per questa malattia e per le sue conseguenze croniche, fra cui il cancro del fegato.

Soltanto il fumo ha un impatto maggiore sulle morti per tumore.

Aspetti clinici

I sintomi clinici dell'infezione da epatite B vanno da una leggera forma asintomatica a quella fulminante, che è una malattia quasi sempre letale se non si interviene con un trapianto di fegato. Il decorso dipende moltissimo anche dall'età in cui si contrae la malattia.

È impossibile distinguere i sintomi dell'epatite acuta causata dal virus dell'epatite B da quelli di altri tipi di epatiti virali. Per questo la diagnosi esatta avviene solo grazie all'esame sierologico. Il periodo di incubazione varia da 6 settimane a 6 mesi. La malattia si manifesta spesso in modo insidioso, con un malessere generale, mancanza di appetito, nausea, qualche linea di febbre e dolori muscolari. L'ittero di solito compare una o due settimane dopo l'inizio dei sintomi, preannunciato da urina di colore scuro e feci biancastre. Durante questa fase i sintomi iniziali tendono a scomparire mentre ha inizio il dolore addominale causato dall'ingrossamento del fegato. Nel decorso regolare la malattia si esaurisce del tutto nel giro di 1-3 mesi e non richiede ricovero ospedaliero. In meno dell'1% dei casi, invece, la malattia progredisce molto velocemente, in modo fulminante e ben presto, dopo la comparsa dei primi sintomi, si notano cambiamenti nello stato mentale che vanno da disturbi del sonno a confusione, dalla sonnolenza al coma. Se non si ricorre ad un trapianto di fegato il 60-70% di questi pazienti muore.

Il 95% dei bambini al di sopra dei 5 anni e degli adulti che sviluppano l'epatite in forma acuta riescono a guarire. Però l'80-90% dei bambini infettati durante il primo anno di età e il 30-60% dei bambini di età compresa fra 1 e 4 anni sviluppa l'epatite in forma cronica andando a costituire il nucleo del focolaio virale all'interno della comunità di appartenenza. Per di più, la maggior parte di questi bambini non avvertirà sintomi di infezione acuta, rendendo più difficile la propria individuazione. Col tempo, questi pazienti svilupperanno le complicanze croniche dell'epatite, fra cui la cirrosi ed il cancro del fegato: patologie che li condurranno alla morte.

Virologia

Il virus dell'epatite B attacca il fegato degli esseri umani ed è un piccolo virus con DNA che appartiene alla stessa famiglia di quelli responsabili di altre epatiti presenti in diverse specie. Il suo genoma è piccolo, di forma circolare, circondato da un involucro di proteine e lipidi. La proteina, l'antigene di superficie dell'epatite B (HbsAg), è un miscuglio di molecole di taglia diversa e contiene il sito che verrà attaccato dagli anticorpi che proteggono l'organismo contro la malattia.

La replicazione del virus inizia con il contatto con la superficie delle cellule epatiche e con la successiva penetrazione all'interno di esse. Una volta all'interno della cellula, il virus si "sveste" e il materiale genetico raggiunge il nucleo. Mentre nella forma acuta dell'infezione non si verifica integrazione fra il materiale genetico del virus e quello dell'ospite, questo invece avviene durante l'infezione cronica e, attraverso questo stesso meccanismo, è possibile che si inneschi la formazione del carcinoma epatocellulare (cancro del fegato).

Una volta che i precursori virali si sono assemblati all'interno della cellula, la nuova particella virale viene immessa nel flusso sanguigno.

Un individuo infetto in forma cronica arriva a produrre giornalmente da 10^{11} o 10^{13} virioni ossia particelle virali complete.

Anche se HbsAg è stato isolato in organi diversi dal fegato, è improbabile che il virus possa replicarsi in questi diversi siti.

È interessante notare che non ci sono prove del fatto che il virus dell'epatite B sia citopatico ossia che sia causa diretta di danno. La maggior parte delle prove sperimentali suggerisce che il danno è causato dalla risposta immunitaria delle cellule del corpo che reagiscono alle proteine virali all'interno delle cellule infette del fegato.

Epidemiologia

Il virus dell'epatite B si trasmette sia per via percutanea (ossia attraverso piccole ferite della pelle) sia con il contatto tra sangue o fluidi infetti e le mucose. La più alta concentrazione del virus si trova nel sangue e nel siero e raggiunge i 10^8 - 10^9 virioni per mL. Concentrazioni più ridotte si trovano nella saliva, nel liquido seminale e nel fluido vaginale. Le principali vie di trasmissione sono quella perinatale, quelle tipiche della prima infanzia, quella sessuale e la percutanea.

La trasmissione perinatale (o verticale) avviene alla nascita quando la madre è portatrice cronica del virus (vedi intervista al Prof. Berghella). Le possibilità che il neonato si infetti vanno da un minimo del 10% a un massimo del 90%, a seconda della concentrazione del DNA virale della madre. Nella pratica medica ciò è misurabile testando la madre per l'antigene "e" dell'epatite (HBeAg) che mette in luce la presenza di alte concentrazioni di DNA virale. Per intenderci, il neonato di una madre che è HBeAg+ ha l'80-90% di possibilità di diventare

malato cronico di epatite B. In quei paesi dove l'epatite B è ad alta endemicità (ossia dove più dell'8% della popolazione è portatrice del virus), questo è il modo più comune di trasmissione della malattia.

La trasmissione che avviene nei primi anni dell'infanzia è, invece, responsabile per un alto numero di infezioni soprattutto nei paesi ad endemicità medio-bassa. Per la maggior parte ciò accade all'interno del gruppo familiare dove uno o più membri risultano infetti a livello cronico.

Poiché il virus può sopravvivere per quasi una settimana all'esterno del corpo e può trovarsi anche in altissima concentrazione negli oggetti inanimati, il meccanismo di esposizione non è sempre immediatamente evidente.

Ci sono prove di avvenuta trasmissione del virus anche in asili e scuole.

La trasmissione per via sessuale può essere molto vasta ed è forse la causa più importante di nuove infezioni nei paesi a bassa endemicità (per esempio negli USA è responsabile del 50% dei casi nei soggetti adulti). Infine, la trasmissione per via percutanea spiega il resto dei casi di infezione ed è per lo più dovuta alla condivisione di siringhe o dalla puntura con aghi durante attività mediche e chirurgiche.

Circa il 45% della popolazione mondiale vive in aree in cui la prevalenza dell'infezione cronica da epatite B, ossia la percentuale di persone cronicamente infette, è alta ($\geq 8\%$); il 43% dell'umanità vive, invece, in aree ad endemicità moderata (dal 2% al 7%) e solo il 12% in aree a bassa prevalenza (inferiore al 2%). Nelle zone ad alta endemicità il rischio di contrarre l'infezione dell'epatite B durante il corso della vita può raggiungere il 60%, e questo avviene soprattutto al momento della nascita o nei primi anni di vita. Queste zone comprendono la maggior parte dell'Asia, del Medio Oriente, il bacino amazzonico, buona parte delle isole del Pacifico e dell'Africa.

In zone ad endemicità intermedia, il rischio di contrarre infezioni durante l'arco della vita va dal 20% al 60% per tutte le fasce di età. Ad ogni modo, gli alti tassi di infezione cronica sono dovuti soprattutto alla trasmissione del virus a bambini e neonati. Anche in zone a bassa endemicità, dove la maggior parte delle infezioni colpisce la popolazione adulta e gruppi definiti a rischio, un'alta percentuale di infezioni croniche sono sempre attribuibili all'esposizione perinatale o nella prima infanzia.

Vaccino

All'inizio degli anni '70 un gruppo di ricercatori scoprì che, portando all'ebollizione un preparato di virus dell'epatite B, si rendeva il virus non infettivo. Il virus inattivo manteneva comunque la capacità di scatenare una reazione immunitaria nelle cavie in cui veniva iniettato determinando una condizione di protezione dal virus attivo. Questa reazione positiva è legata ad una particella del virus chiamata antigene di superficie. Questa scoperta, ossia il fatto che l'antigene di

superficie dell'epatite B potesse stimolare la produzione di anticorpi protettivi, portò allo sviluppo dei primi vaccini contro l'epatite B.

Dieci anni più tardi, dopo i successi della sperimentazione clinica, venne finalmente introdotta la prima generazione di vaccini. Questi venivano prodotti isolando il virus dal sangue dei malati cronici di epatite B e rendendolo poi inattivo ricorrendo proprio all'alta temperatura.

Anche se questi primi vaccini funzionavano, presentavano pur sempre alcuni problemi. I principali svantaggi erano la loro diversa immunogenicità (ossia la loro inconstante capacità di stimolare la produzione di anticorpi), nonché una certa sfiducia da parte del pubblico, dovuta alla loro provenienza (il sangue di soggetti portatori del virus). Erano gli anni in cui l'AIDS si diffondeva disastrosamente attirando l'attenzione dell'opinione pubblica e facendo anche temere che chi era malato cronico di epatite B potesse essere ad alto rischio di risultare anche sieropositivo. Il fatto che il processo di inattivazione utilizzato per preparare il vaccino anti-epatite B (consistente in diverse combinazioni di riscaldamento, formaldeide, pepsina ed urea) potesse anche distruggere il virus dell'HIV, se vi fosse stato inserito, in qualche modo non fu ragione sufficiente per convincere il grande pubblico; di conseguenza il vaccino non ebbe molto successo. È importante a questo proposito sottolineare che non si è mai registrato nessun caso di trasmissione di HIV associata alla somministrazione del vaccino anti-epatite derivato dal plasma.

Fortunatamente verso la fine degli anni '80 abbiamo assistito all'introduzione della seconda generazione di vaccini, sviluppati grazie alla tecnologia "DNA recombinant". Questi vaccini sono stati prodotti isolando il gene che codifica l'antigene di superficie dell'epatite B per poi congiungerlo a cellule di mammiferi o di lieviti. In seguito le cellule producono grandi quantità di antigene di superficie che viene poi purificata ed utilizzata per produrre il vaccino.

Questa metodologia ha permesso un grande miglioramento visto che i nuovi vaccini sono immunogenici in modo sicuro (ad una stessa persona possono addirittura essere somministrate dosi di vaccini prodotti da case farmaceutiche diverse). Inoltre, non c'è alcun rischio teorico di contaminazione con altri agenti infettivi.

Il vaccino anti-epatite B è fra i più sicuri in commercio e questo è ormai assodato anche dal fatto che negli ultimi decenni sono state somministrate in tutto il mondo diversi miliardi di dosi. Ciononostante, i controlli successivi alla sua commercializzazione iniziale hanno sollevato il dubbio di un legame fra la vaccinazione e la sindrome di Guillain-Barré (GBS). Altri rari effetti collaterali spesso citati includono artrite reumatoide, disturbi autoimmuni, sindrome da morte infantile improvvisa, sindrome da affaticamento cronico, diabete di tipo 1 e malattie di demielinizzazione del sistema nervoso centrale (per es. sclerosi multipla, neurite ottica e mielite trasversa). Uno studio molto approfondito

condotto dall'Istituto Americano di Medicina ha concluso che l'unico possibile rischio legato alla somministrazione del vaccino anti-epatite B è una reazione allergica letale, l'anafilassi. È molto difficile dimostrare un rapporto di causa-effetto fra il vaccino e gli altri disturbi elencati sopra, per la estrema rarità della loro incidenza e per il fatto che si sono verificati anche in assenza di vaccinazione¹. Il possibile legame fra la vaccinazione anti-epatite B e l'insorgere di sclerosi multipla ha richiamato grande attenzione dopo che le autorità sanitarie francesi hanno deciso di sospendere la somministrazione del vaccino fra gli studenti adolescenti², nonostante lo studio che ha costituito la base per tale decisione non dimostrasse un legame statisticamente significativo fra i due eventi³ (gli autori concludevano che il loro studio non aveva dimensioni sufficienti da poter escludere la possibilità di rischio). Altri studi condotti negli Stati Uniti hanno confermato l'impossibilità di riscontrare un legame fra il vaccino anti-epatite B e la sclerosi multipla.

Il vaccino consiste in 3 dosi, la seconda delle quali deve essere somministrata almeno 4 settimane dopo la prima, mentre per la terza occorre aspettare 8 settimane dopo la seconda. Questa tabella di marcia fa scattare livelli di protezione degli anticorpi in almeno il 95% dei bambini e degli adolescenti sani e in più del 90% degli adulti sani sotto i 40 anni.

Strategie per debellare la malattia

Agli inizi, non appena il vaccino divenne disponibile, la strategia seguita dalla maggior parte dei paesi fu quella della vaccinazione selettiva di gruppi di persone considerate ad alto rischio. Questo metodo non ha raggiunto gli effetti sperati e dal 1992 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) invita tutte le nazioni ad inserire la vaccinazione anti-epatite B nei loro programmi di immunizzazione infantile. Oltre alla vaccinazione di routine nei bambini, l'OMS raccomanda di somministrare la prima dose al momento della nascita, in modo da prevenire la trasmissione perinatale (profilassi postesposizione).

In teoria la vaccinazione infantile di routine dovrebbe assicurare una base di individui immunizzati all'interno della comunità che alla fine va a sostituire del tutto la popolazione ancora "vulnerabile". D'altro canto questo metodo non impedisce la cosiddetta trasmissione verticale poiché prima ancora di iniziare la vaccinazione di routine per l'infanzia, che di solito avviene verso la sesta/ottava settimana di vita, quei bambini avranno già contratto il virus perché esposti al contagio al momento della nascita.

I paesi sviluppati, soprattutto quelli ad alta endemicità come Taiwan, hanno promosso campagne di vaccinazione neonatale molto aggressive che hanno già dato ottimi risultati. A Taiwan, ad esempio, il tasso di incidenza del tumore al fegato nei bambini si è abbassato sensibilmente a soli 10 anni dall'inizio del programma di immunizzazione neonatale. I paesi in via di sviluppo, del resto,

non riescono sempre a permettersi questo tipo di investimento che richiede spesso infrastrutture diverse da quelle necessarie per la normale vaccinazione infantile di routine. Come conseguenza, sono proprio i paesi in via di sviluppo a rimanere indietro nello sforzo generale per debellare l'epatite B e a pagarne il prezzo più alto in termini di vite umane.

NOTE:

- ¹ Institute of Medicine Vaccine Safety Committee. Stratton KR, Howe CJ, Johnston RB (eds). Adverse events associated with childhood vaccines: evidence bearing on causality. Hepatitis B vaccines. Washington, DC, National Academy Press, pp 211-235, 1994.
- ² Balinska MA. L'affaire hepatite B en France. *Esprit* 276:34-48, 2001.
- ³ Touze E, Fourier A, Rue-Fenouche C, et al. Hepatitis B vaccination and first central nervous system demyelinating event: a case-control study. *Neuroepidemiology* 21:180-186, 2002.

BIBLIOGRAFIA

Aspetti biologici e decorso clinico

- 1) Alward W. L., McMahon B. J., Hall D. B., Heyward W. L., Francis D. P., and Bender. T. R. The long-term serological course of asymptomatic hepatitis B virus carriers and the development of primary hepatocellular carcinoma. *Journal of Infectious Diseases*. 1985 Apr; 151(4):604-9.
- 2) Edmunds W. J., Medley G. F., Nokes D. J., Hall A. J., and Whittle H. C. The influence of age on the development of the hepatitis B carrier state. *Proceedings of the Royal Society of London - Series B: Biological Sciences*. 1993 Aug 23; 253(1337):197-201.
- 3) Hyams K.C. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: A review. *Clinical Infectious Diseases*. 1995 Apr; 20(4):992-1000 .
- 4) Kane M.A. Hepatitis viruses and the neonate. [Review] [50 refs]. *Clinics in Perinatology*. 1997 Mar; 24(1):181-91.
- 5) McMahon B. J., Alward W. L., Hall D. B., Heyward W. L., Bender T. R., Francis D. P., and Maynard J. E. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *Journal of Infectious Diseases*. 1985 Apr; 151(4):599-603.

Vaccini e programmi di immunizzazione

- 1) Anonymous. Introduction of hepatitis B vaccine into childhood immunization

- services. Management guidelines, including information for health care workers and parents. Geneva: World Health Organization; 2001.
- 2) Anonymous. Global status of hepatitis B immunisation. *Lancet*. 1996 Sep 14; 348(9029):696.
 - 3) Huang K-Y. and Lin S-R. Nationwide vaccination: a success story in Taiwan. 2000; 18, (Suppl): S35-38.
 - 4) Aristegui J., Usonis V., Coovadia H., Riedemann S., Win K. M., Gatchalian S., and Bock H. L. Facilitating the who expanded program of immunization: the clinical profile of a combined diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and haemophilus influenzae type B vaccine. *International Journal of Infectious Diseases*. 2003 Jun; 7(2):143-51.
 - 5) Kane M. A. Global control of primary hepatocellular carcinoma with hepatitis B vaccine: the contributions of research in Taiwan.[Comment]. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2003 Jan; 12(1):2-3.
 - 6) Kane M. A. Status of hepatitis B immunization programmes in 1998. [Review] [25 refs]. *Vaccine*. 1998 Nov; 16(Suppl1):104-8.
 - 7) Kane M. A. and Brooks A. New immunization initiatives and progress toward the global control of hepatitis B. [Review] [24 refs]. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2002 Oct; 15(5):465-9.
 - 8) Kao J. H. and Chen D. S. Global control of hepatitis B virus infection. [Review] [98 refs]. *The Lancet Infectious Diseases*. 2002 Jul; 2(7):395-403.
 - 9) Mast E., Mahoney F., Kane M., and Margolis H. Hepatitis B Vaccine. Plotkin S. A. and Orenstein W. A., Editors. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2004; pp. 299-337.
 - 10) Osterholm M. T. Hepatitis B infection in Minnesota: a case for universal immunization. [Review] [12 refs]. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 1998 Jul; 17(7 Suppl):S30-4.
 - 11) Sutanto A., Suarnawa I. M., Nelson C. M., Stewart T., and Soewarso T. I. Home delivery of heat-stable vaccines in Indonesia: outreach immunization with a prefilled, single-use injection device. *Bulletin of the World Health Organization*. 1999; 77(2):119-26.
 - 12) Touze E., Fourrier A., Rue-Fenouche C., Ronde-Oustau V., Jeantaud I., Begaud B., and Alperovitch A. Hepatitis B vaccination and first central nervous system demyelinating event: a case-control study. *Neuroepidemiology*. 2002 Jul-2002

Aug 31; 21(4):180-6.

- 13) Van Damme P., Kane M., and Meheus A. Integration of hepatitis B vaccination into national immunisation programmes. Viral hepatitis prevention board. [See comment]. [Review] [18 refs]. *BMJ*. 1997 Apr 5; 314(7086):1033-6.
- 14) Vryheid R. E., Kane M. A., Muller N., Schatz G. C., and Bezabeh S. Infant and adolescent hepatitis B immunization up to 1999: a global overview. [Review] [130 refs]. *Vaccine*. 2000 Dec 8; 19(9-10):1026-37.

Trasmissione verticale e prevenzione

- 1) Beasley R. P., Hwang L. Y., Lee G. C., Lan C. C., Roan C. H., Huang F. Y., and Chen C. L. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet*. 1983 Nov 12; 2(8359):1099-102.
- 2) Beasley R. P., Hwang L. Y., Stevens C. E., Lin C. C., Hsieh F. J., Wang K. Y., Sun T. S., and Szmuness W. Efficacy of hepatitis B immune globulin for prevention of perinatal transmission of the hepatitis B virus carrier state: final report of a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology*. 1983 Mar-1983 Apr 30; 3(2):135-41.
- 3) Beasley R. P., Trepo C., Stevens C. E., and Szmuness W. The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *American Journal of Epidemiology*. 1977 Feb; 105(2):94-8.
- 4) Berlioz-Arthaud A., Perolat P., and Buisson Y. 10 year assessment of infant hepatitis B vaccination program, in the Loyalty Islands (New Caledonia). *Vaccine*. 2003 Jun 20; 21(21-22):2737-42.
- 5) Boxall E. Screening of pregnant women for hepatitis B. *Vaccine*. 1998; 16, (Suppl): S30-33.
- 6) Bracebridge S., Irwin D., and Millership S. Prevention of perinatal hepatitis B transmission in a health authority area: an audit. *Communicable Disease & Public Health*. 2004 Jun; 7(2):138-41.
- 7) Da Villa G. Rationale for the infant and adolescent vaccination programmes in Italy. *Vaccine*. 2000; 18, (Suppl): S31-34.
- 8) Davis L. G., Weber D. J., and Lemon S. M. Horizontal transmission of hepatitis B virus. *Lancet*. 1989 Apr 22; 1(8643):889-93.
- 9) Euler G. L., Copeland J. R., Rangel M. C., and Williams W. W. Antibody response

- to postexposure prophylaxis in infants born to hepatitis B surface antigen-positive women. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2003 Feb; 22(2):123-9.
- 10) Gupta I. and Ratho R. K. Immunogenicity and safety of two schedules of hepatitis B vaccination during pregnancy. *Journal of Obstetrics & Gynaecology Research*. 2003 Apr; 29(2):84-6.
 - 11) Healy C. M., Cafferkey M. T., Butler K. M., Cahill I., McMorrow J., Philbin M., Beckett M., Mackey R., MacMathuna P., Dooley S., Hall W. W., and McKenna P. Antenatal hepatitis B screening - is there a need for a national policy? *Irish Medical Journal*. 2001 Apr; 94(4):111-2.
 - 12) Hieu N. T., Kim K. H., Janowicz Z., and Timmermans I. Comparative efficacy, safety and immunogenicity of hepavax-gene and engerix-B, recombinant hepatitis B vaccines, in infants born to HBsAg and HBeAg positive mothers in Vietnam: an assessment at 2 years. *Vaccine*. 2002 Mar 15; 20(13-14):1803-8.
 - 13) Hsu H. Y., Chang M. H., Ni Y. H., Lin H. H., Wang S. M., and Chen D. S. Surface gene mutants of hepatitis B virus in infants who develop acute or chronic infections despite immunoprophylaxis. *Hepatology*. 1997 Sep; 26(3):786-91.
 - 14) Huang L. M., Chiang B. L., Lee C. Y., Lee P. I., Chi W. K., and Chang M. H. Long-term response to hepatitis B vaccination and response to booster in children born to mothers with hepatitis B e antigen. *Hepatology*. 1999 Mar; 29(3):954-9.
 - 15) Ingardia C. J., Kelley L., Lerer T., Wax J. R., and Steinfeld J. D. Correlation of maternal and fetal hepatitis B antibody titers following maternal vaccination in pregnancy. *American Journal of Perinatology*. 1999; 16(3):129-32.
 - 16) Ingardia C. J., Kelley L., Steinfeld J. D., and Wax J. R. Hepatitis B vaccination in pregnancy: factors influencing efficacy. *Obstetrics & Gynecology*. 1999 Jun; 93(6):983-6.
 - 17) Jensen L., Heilmann C., Smith E., Wantzin P., Peitersen B., Weber T., and Krogsgaard K. Efficacy of selective antenatal screening for hepatitis B among pregnant women in Denmark: is selective screening still an acceptable strategy in a low-endemicity country?. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2003; 35(6-7):378-82.
 - 18) Lazizi Y., Badur S., Perk Y., Ilter O., and Pillot J. Selective unresponsiveness to HBsAg vaccine in newborns related with an in utero passage of hepatitis B virus DNA. [Erratum appears in *Vaccine* 1998 oct;16(16):1593]. *Vaccine*. 1997 Jul; 15(10):1095-100.
 - 19) Lee C. Y., Huang L. M., Chang M. H., Hsu C. Y., Wu S. J., Sung J. L., and Safary

- A. The protective efficacy of recombinant hepatitis B vaccine in newborn infants of hepatitis B e antigen-positive-hepatitis B surface antigen carrier mothers. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 1991 Apr; 10(4):299-303.
- 20) Mele A., Tancredi F., Romano L., Giuseppone A., Colucci M., Sangiuolo A., Lecce R., Adamo B., Tosti M. E., Taliani G., and Zanetti A. R. Effectiveness of hepatitis B vaccination in babies born to hepatitis B surface antigen-positive mothers in Italy. *Journal of Infectious Diseases*. 2001 Oct 1; 184(7):905-8.
- 21) Milne A., West D. J., Chinh D. V., Moyes C. D., and Poerschke G. Field evaluation of the efficacy and immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine without HBig in newborn vietnamese infants. *Journal of Medical Virology*. 2002 Jul; 67(3):327-33.
- 22) Ngui S. L., Andrews N. J., Underhill G. S., Heptonstall J., and Teo C. G. Failed postnatal immunoprophylaxis for hepatitis B: characteristics of maternal hepatitis B virus as risk factors. *Clinical Infectious Diseases*. 1998 Jul; 27(1):100-6.
- 23) Okada K., Kamiyama I., Inomata M., Imai M., and Miyakawa Y. E antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. *New England Journal of Medicine*. 1976 Apr 1; 294(14):746-9.
- 24) Poovorawan Y., Sanpavat S., Pongpunlert W., Chumdermpadetsuk S., Sentrakul P., and Safary A. Protective efficacy of a recombinant DNA hepatitis B vaccine in neonates of HBe antigen-positive mothers. *JAMA*. 1989 Jun 9; 261(22):3278-81.
- 25) Roome A., Rak M., and Hadler J. Follow-up of infants of hepatitis B-infected women after hepatitis B vaccination, Connecticut, 1994 to 1997. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2000 Jun; 19(6):573-5.
- 26) Stevens C. E., Taylor P. E., Tong M. J., Toy P. T., Vyas G. N., Nair P. V., Weissman J. Y., and Krugman S. Yeast-recombinant hepatitis B vaccine. Efficacy with hepatitis B immune globulin in prevention of perinatal hepatitis B virus transmission. *JAMA*. 1987 May 15; 257(19):2612-6.
- 27) Stevens C. E., Toy P. T., Tong M. J., Taylor P. E., Vyas G. N., Nair P. V., Gudavalli M., and Krugman S. Perinatal hepatitis B virus transmission in the United States. Prevention by passive-active immunization. *JAMA*. 1985 Mar 22-1985 Mar 29; 253(12):1740-5.
- 28) Stroffolini T., Bianco E., Szklo A., Bernacchia R., Bove C., Colucci M., Cristina Coppola R., D'Argenio P., Lopalco P., Parlato A., Ragni P., Simonetti A., Zotti C., and Mele A. Factors affecting the compliance of the antenatal hepatitis B screening programme in Italy. *Vaccine*. 2003 Mar 7; 21(11-12):1246-9.

- 29) Van Steenberghe J. E., Leentvaar-Kuijpers A., Baayen D., Dukers H. T., Van Doornum G. J., Van den Hoek J. A., and Coutinho R. A. Evaluation of the hepatitis B antenatal screening and neonatal immunization program in Amsterdam, 1993-1998. *Vaccine*. 2001 Oct 12; 20(1-2):7-11.
- 30) Vranckx R., Alisjahbana A., and Meheus A. Hepatitis B virus vaccination and antenatal transmission of HBV markers to neonates. *Journal of Viral Hepatitis*. 1999 Mar; 6(2):135-9.
- 31) Wang Z., Zhang J., Yang H., Li X., Wen S., Guo Y., Sun J., and Hou J. Quantitative analysis of HBV DNA level and HBeAg titer in hepatitis B surface antigen positive mothers and their babies: HBeAg passage through the placenta and the rate of decay in babies. *Journal of Medical Virology*. 2003 Nov; 71(3):360-6.
- 32) Wong V. C., Ip H. M., Reesink H. W., Lelie P. N., Reerink-Brongers E. E., Yeung C. Y., and Ma H. K. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin. Double-blind randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 1984 Apr 28; 1(8383):921-6.
- 33) Xu Z. Y., Liu C. B., Francis D. P., Purcell R. H., Gun Z. L., Duan S. C., Chen R. J., Margolis H. S., Huang C. H., and Maynard J. E. Prevention of perinatal acquisition of hepatitis B virus carriage using vaccine: preliminary report of a randomized, double-blind placebo-controlled and comparative trial. *Pediatrics*. 1985 Nov; 76(5):713-8.
- 34) Yang Y. J., Liu C. C., Chen T. J., Lee M. F., Chen S. H., Shih H. H., and Chang M. H. Role of hepatitis B immunoglobulin in infants born to hepatitis B e antigen-negative carrier mothers in Taiwan. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2003 Jul; 22(7):584-8.

Epidemiologia

- 1) Bryan J. P., Reyes L., Hakre S., Gloria R., Kishore G. M., Tillett W., Engle R., Tsarev S., Cruess D., and Purcell R. H. Epidemiology of acute hepatitis in the Stann Creek district of Belize, Central America. *American Journal of Tropical Medicine & Hygiene*. 2001 Oct; 65(4):318-24.
- 2) De Serres G., Gay NJ, and Farrington CP. Epidemiology of transmissible diseases after elimination. *American Journal of Epidemiology*. 2000; 151, (11):1039-1048.
- 3) Kashiwagi S., Hayasshi J., Ikematsu H., Nomura H., Kajiyama W., Shingu T., Hayashida K., and Kaji M. Transmission of hepatitis B virus among siblings. *American Journal of Epidemiology*. 1984; 120, (4):617-625.

- 4) Leichtner A. M., Leclair J., Goldmann D. A., Schumacher R. T., Gewolb I. H., and Katz A. J. Horizontal nonparenteral spread of hepatitis B among children. *Annals of Internal Medicine* 1981; 94, 346-349.
- 5) Margolis H. S., Alter M. J., and Hadler S. C. Hepatitis B: evolving epidemiology and implications for control. [Review] [88 refs]. *Seminars in Liver Disease*. 1991 May; 11(2):84-92.
- 6) Medley G. F., Lindop N. A., Edmunds W. J., and Nokes D. J. Hepatitis-B virus endemicity: heterogeneity, catastrophic dynamics and control. *Nature Medicine*. 2001 May; 7(5):619-24.
- 7) Ordog K., Szendroi A., Szarka K., Kugler Z., Csire M., Kapusinszky B., Xie J., Csizmadia K., Brojnas J., Rusvai E., Tempfli A., and Berencsi G. Perinatal and intrafamily transmission of hepatitis B virus in three generations of a low-prevalence population. *Journal of Medical Virology*. 2003 Jun; 70(2):194-204.
- 8) Silveira T. R., Da Fonseca J. C., Rivera L., Fay O. H., Tapia R., Santos J. I., Urdeneta E., and Clemens S. A. C. Hepatitis B seroprevalence in Latin America. *Revista Panamericana De Salud Publica*. 1999; 6(6):378-383.
- 9) Tanaka J. Hepatitis B epidemiology in Latin America. *Vaccine*. 2000; 18, (Suppl): S17-19.
- 10) Williams I., Smith G., Sinha D., Kernan D., Minor-Babin G., Garcia E., Robertson B. H., Di Pentima R., and Shapiro C. N. Hepatitis B virus transmission in an elementary school setting. *JAMA*. 1997; 278, (24): 2167-2169.

Costi associati alla malattia e alla prevenzione

- 1) Aggarwal R., Ghoshal U. C., and Naik S. R. Assessment of cost-effectiveness of universal hepatitis B immunization in a low-income country with intermediate endemicity using a Markov model. *Journal of Hepatology*. 2003 Feb; 38(2):215-22.
- 2) Alderman E. M., Shapiro A., Spigland I., Bashir M., and Fox A. S. Is prevaccination screening for hepatitis B among sexually active adolescents cost-effective? *Clinical Infectious Diseases*. 1998 Jun; 26(6):1459-60.
- 3) Beutels P. Economic evaluations applied to HB vaccination: general observations. [Review] [31 refs]. *Vaccine*. 1998 Nov; 16(Suppl):S84-92.
- 4) Beutels P. Economic evaluations of hepatitis B immunization: a global review of recent studies (1994-2000). [Review] [74 refs]. *Health Economics*. 2001 Dec; 10(8):751-74.

- 5) Beutels P., Edmunds W. J., Antonanzas F., De Wit G. A., Evans D., Feilden R., Fendrick A. M., Ginsberg G. M., Glick H. A., Mast E., Pechevis M., Van Doorslaer E. K., Van Hout B. A., and Viral Hepatitis Prevention Board. Economic evaluation of vaccination programmes: a consensus statement focusing on viral hepatitis. [Review] [16 refs]. *Pharmacoeconomics*. 2002; 20(1):1-7.
- 6) Blostein J. and Clark P. A. Cost-effectiveness of preimmunization hepatitis B screening in high-risk adolescents. *Public Health Reports*. 2001 Mar-2001 Apr 30; 116(2):165-8.
- 7) Chauvin P., Ekra D., and Plotkin, S. A. The cost of not implementing routine neonates immunization programmes in HBsAg high prevalence countries. *Vaccine*. 2002 Jul 26; 20(23-24):2848-50.
- 8) Deuson R. R., Hoekstra E. J., Sedjo R., Bakker G., Melinkovich P., Daeke D., Hammer A. L., Goldsman D., and Judson F. N. The Denver school-based adolescent hepatitis b vaccination program: a cost analysis with risk simulation. *American Journal of Public Health*. 1999 Nov; 89(11):1722-7.
- 9) Edmunds W., Dejene A., Mekonnen Y., Haile M., Alemnu W., and Nokes D. The cost of integrating hepatitis B virus vaccine into national immunization programmes: a case study from Addis Abeba. *Health Policy & Planning*. 2000 Dec; 15(4):408-16.
- 10) Edmunds W. J. Universal or selective immunisation against hepatitis B virus in the United Kingdom? A review of recent cost-effectiveness studies. [Review] [34 refs]. *Communicable Disease & Public Health*. 1998 Dec; 1(4):221-8.
- 11) Edmunds W. J., Medley G. F., and Nokes D. J. Cost-effectiveness of hepatitis B virus immunization. [Comment]. *JAMA*. 1996 Mar 27; 275(12):907; author reply 909.
- 12) Edmunds W.J., Medley G.F., and Nokes D.J. Evaluating the cost-effectiveness of vaccination programmes: a dynamic perspective. *Statistics in Medicine* 1999; 18, 3263-3282.
- 13) Everett W. D. Cost-effectiveness of hepatitis B virus immunization.[Comment]. *JAMA*. 1996 Mar 27; 275(12):908; author reply 909.
- 14) Fenn P., Gray A., and McGuire A. An economic evaluation of universal vaccination against hepatitis B virus. *Journal of Infection*. 1996 May; 32(3):197-204.
- 15) Garuz R., Torrea J. L., Arnal J. M., Forcen T., Trinxet C., Anton F., and Antonanzas F. Vaccination against hepatitis B virus in Spain: a cost-effectiveness analysis. *Vaccine*. 1997 Oct; 15(15):1652-60.

- 16) Guay M., Clouatre A. M., Blackburn M., Baron G., De Wals P., Roy C., Desrochers J., and Milord F. Effectiveness and cost comparison of two strategies for hepatitis B vaccination of schoolchildren. *Canadian Journal of Public Health. Revue Canadienne De Sante Publique.* 2003 Jan-2003 Feb 28; 94(1):64-7.
- 17) Harris A., Yong K., and Kermode M. An economic evaluation of universal infant vaccination against hepatitis B virus using a combination vaccine (hib-hepb): a decision analytic approach to cost effectiveness. *Australian & New Zealand Journal of Public Health.* 2001 Jun; 25(3):222-9.
- 18) Jacobs R. J., Gibson G. A., and Meyerhoff A. S. Cost-effectiveness of hepatitis A-B vaccine versus hepatitis B vaccine for healthcare and public safety workers in the western United States. *Infection Control & Hospital Epidemiology.* 2004 Jul; 25(7):563-9.
- 19) Jacobs R. J., Rosenthal P., and Meyerhoff A. S. Cost effectiveness of hepatitis A/B versus hepatitis B vaccination for us prison inmates. *Vaccine.* 2004 Mar 12; 22(9-10):1241-8.
- 20) Jacobs R. J., Saab S., and Meyerhoff A. S. The cost effectiveness of hepatitis immunization for US college students. *Journal of American College Health.* 2003 May; 51(6):227-36.
- 21) Levaux H. P., Schonfeld W.H., Pellissier J. M., Cassidy W.M., Sheriff S.K., and Fitzsimon C. Economic evaluation of a 2-dose hepatitis b vaccination regimen for adolescents.[See comment]. *Pediatrics.* 2001 Aug; 108(2):317-25.
- 22) Pisu M., Meltzer M.I., and Lyerla R. Cost-effectiveness of hepatitis B vaccination of prison inmates. *Vaccine.* 2002 Dec 13; 21(3-4):312-21.
- 23) Prakash C. Crucial factors that influence cost-effectiveness of universal hepatitis B immunization in India. *International Journal of Technology Assessment in Health Care.* 2003 Winter; 19(1):28-40.
- 24) Sharfstein J. and Wise P. Cost-effectiveness of hepatitis B virus immunization. [Comment]. *JAMA.* 1996 Mar 27; 275(12):908; author reply 909.
- 25) Szucs T. Cost-benefits of vaccination programmes. *Vaccine.* 2000 Feb 18; 18(Suppl 1):S49-51.
- 26) Szucs T. Cost-effectiveness of hepatitis A and B vaccination programme in Germany. *Vaccine.* 2000 Feb 18; 18(Suppl 1):S86-9.
- 27) Taal M. W. and van Zyl-Smit R. Cost-effectiveness of hepatitis B vaccination in haemodialysis patients. *South African Medical Journal.* 2001 Apr; 91(4):340-4.

- 28) Tyagi V., Singh S.K., Sawhney A., Taneja V., and Puliye J.M. Using gross national product to calculate acceptable immunisation costs: deploying cost-effectiveness calculations in reverse. *Pharmacoeconomics*. 2003; 21(7):497-9.
- 29) Watters, J.K. and Kral A. H. Cost-effectiveness of hepatitis B virus immunization. [Comment]. *JAMA*. 1996 Mar 27; 275(12):907-8.
- 30) Wiewiora-Pilecka D. Cost-benefit analysis of the polish hepatitis B prevention programme. *Vaccine*. 2000 Feb 18; 18(Suppl 1):S52-4.
- 31) Williams J.R., Nokes D. J., Medley G. F., and Anderson R. M. The transmission dynamics of hepatitis B in the UK: a mathematical model for evaluating costs and effectiveness of immunization programmes. [Erratum appears in *Epidemiol Infect* 1996 Oct;117(2):409]. *Epidemiology & Infection*. 1996 Feb; 116(1):71-89.
- 32) Zhou F., Euler G. L., McPhee S. J., Nguyen T., Lam T., Wong C., and Mock J. Economic analysis of promotion of hepatitis B vaccinations among Vietnamese-American children and adolescents in Houston and Dallas. *Pediatrics*. 2003 Jun; 111(6 Pt 1):1289-96.