

VACCINAZIONE ANTI-EPATITE B: TUTTO BENE?

GIUSEPPE MAGGIORE

Istituto di Clinica Pediatrica dell'Università, Spedali di S. Chiara, Pisa

HEPATITIS B IMMUNIZATION TODAY (M&B 6, 360-364, 1997)

Key words

Hepatitis B virus, Immunization

Summary

More than a million deaths occur annually from Hepatitis B (HB) associated cirrhosis and primary liver cancer. Most HB virus infections occur during childhood and HB vaccine is 80% to 95% effective in preventing the carrier state. Vaccination eliminates horizontal transmission in immunized cohorts. Because of the failure of the "high-risk-group" strategy in most industrialized country universal immunization is now recommended. Immunization to HB virus is considered to have occurred if concentration of anti-HB surface antibody greater than 10 mIU/ml develop. No significant difference in immune response exist between term and preterm infants. Response to HB vaccine is not highly dependent on timing of vaccine doses; modest alterations in timing of doses do not affect the response to the vaccine. Follow-up data suggest that most responders can be given a booster dose 10 years after completing the vaccination course without further assessment of their antibody status. Non response to vaccination is associated with age. In these situations repeated doses can be effective in immunization. HB vaccination is considered to be safe particularly in infants where no unexpected serious side effects have been reported.

Nonostante la schiacciante evidenza, il ruolo dell'epatite B come importante causa di morbilità e mortalità nella popolazione mondiale continua ad essere sottostimato. Più di un terzo dell'intera popolazione del pianeta è infettato dal virus HBV ed è stimato che nel mondo esistano più di 350 milioni di portatori cronici di HBsAg. L'incidenza nel mondo dell'epatocarcinoma è di circa 310.000 nuovi casi per anno e di questi oltre l'80% è attribuibile all'HBV. Un milione di morti a causa di una malattia HBV-correlata è il tributo stimato che la popolazione mondiale paga ogni anno per l'infezione da HBV.

Più di 80 paesi (anche se poi non tutti riusciranno ad onorare l'impegno) hanno risposto all'invito dell'Organizzazione Mondiale della Sanità ad inserire, entro il 1997, la vaccinazione contro l'epatite B nei programmi nazionali di vaccinazione. Gli obiettivi principali dell'OMS, attraverso l'immunizzazione contro l'HBV, sono quelli di:

- ridurre entro l'anno 2001, dell'80%, il numero dei nuovi portatori cronici di HBsAg;
- trasformare le regioni ad alta endemia in regioni a bassa endemia (cioè con una prevalenza di HBsAg positività inferiore al 2%)¹.

Anche nei paesi a bassa endemia (stati del Nord-Europa e del Nord-America) il fallimento della strategia di immunizzazione limitata ai gruppi ad alto rischio (omosessuali, eterosessuali con partner multipli, tossicodipendenti per via parenterale) ha convinto anche i più

scettici a orientare la strategia di immunizzazione verso una vaccinazione universale. Rimangono tuttavia delle isole di opposizione a tale strategia quali le regioni scandinave e il Regno Unito, al punto tale da far provocatoriamente supporre che nei prossimi 10 anni gli unici bambini suscettibili di ammalare di epatite B vivranno in Nord-Europa.

La strategia vaccinale basata sulla immunizzazione dei soli gruppi ad alto rischio è fallita per diversi motivi; il principale è la scarsa compliance vaccinale proprio dei gruppi a rischio. Un ulteriore motivo di fallimento sono stati gli elevati costi della vaccinazione che avrebbero dovuto essere sopportati, in alcuni paesi, proprio dagli strati della popolazione meno favoriti socialmente.

La classe medica di questi paesi è stata sempre scarsamente sensibile al problema, né i suoi membri hanno sovente realizzato di appartenere, loro stessi, a una classe ad elevato rischio di infezione. Infine (specialmente negli Stati Uniti), le migrazioni di individui provenienti da paesi ad elevata endemia (Sud-Est Asiatico) e la loro integrazione nella società hanno trasformato un'infezione "socialmente sconveniente", come quella da HBV (appannaggio di omosessuali e tossicodipendenti), in un problema "di tutti" inducendo, finalmente, nel 1992 le autorità accademiche statunitensi a raccomandare la vaccinazione universale dei neonati². Nello stesso 1992, negli USA, solo il 36% di 3982 neonati (che rappresentano circa lo 0.1% delle nascite in ospedale) era regolarmente

vaccinato prima della dimissione³.

In Italia la Legge 27.05.1991 ha sancito, come è noto, la obbligatorietà e quindi la gratuità della vaccinazione anti-epatite B ai neonati e ai dodicenni fino a saldatura di queste coorti nel 2003, anno in cui l'intera popolazione italiana dalla nascita ai 24 anni dovrebbe essere immunizzata, sancendo inoltre la ricerca attiva dei nati da madre HBsAg positiva affinché possano beneficiare, alla nascita, di una corretta profilassi passivo-attiva. Questo evento si è associato a una diminuzione del tasso medio di infezione da HBV (comunque già in netta riduzione) da 12 casi/100.000 nel 1985 a 3/100.000 nel 1994 e a una riduzione dei portatori cronici di HBsAg⁴. Con l'applicazione diffusa, nelle banche del sangue, di metodiche altamente sensibili per la ricerca dell'HBsAg, l'incidenza dell'epatite B post-trasfusionale si è ridotta da 1.4 casi per milione di notificazioni di epatite associata a trasfusione nel 1987, a 0.5 casi per milione nel 1992⁵.

Dati recenti dell'osservatorio epidemiologico sulle epatiti dell'Istituto Superiore di Sanità (SAIEVA) dimostrano tuttavia come esistano ancora delle evidenti disparità e di applicazione della legge in relazione alle differenti aree geografiche:

□ la copertura vaccinale dei dodicenni è soddisfacente nel centro-nord (96-98%) mentre raggiunge appena il 65% al sud⁶;
 □ la copertura vaccinale del personale sanitario è dell'80% a Ferrara, ma del 51% a Napoli.

Inoltre una corretta (nei tempi prescritti) immunoprofilassi passivo-attiva nei nati da madri HBsAg positive non è eseguita (a Napoli) in circa un neonato su 10⁶.

QUALI PROBLEMI OGGI PER LA VACCINAZIONE ANTI-HBV?

In Italia, anche se rimangono dei problemi da risolvere, non possiamo tuttavia negare di trovarci in una condizione culturalmente privilegiata nei riguardi dell'epatite B rispetto, ad esempio, ai nostri colleghi britannici che attualmente discutono ancora se escludere dall'accesso alla carriera medica uno studente che sia HBsAg positivo⁷. Nello stesso Regno Unito alcuni giudici hanno recentemente condannato a 1 anno di prigione un chirurgo cardiotoracico HBsAg positivo, reo di avere falsificato i periodici controlli della sua situazione nei confronti dell'HBV⁸.

Le "brecce" nella strategia vaccinale

Esistono delle brecce nel nostro sistema di sorveglianza nei riguardi dell'HBV. Abbiamo recentemente segnalato su questa stessa rivista come le adozioni extracomunitarie (specialmente quelle provenienti dai paesi dell'Est europeo) siano ad alto rischio di contaminazione di HBV per i familiari conviventi⁹. Queste condizioni sfuggono all'abituale controllo, ed è specifico compito del pediatra curante di avviare senza indugio la ricerca dell'HBsAg in ogni bambino extracomunitario che viva in Italia per poter provvedere senza indugi (in caso di HBsAg positività) all'indagine tra i conviventi (specialmente gli adulti, in quanto i coetanei sono vaccinati per legge) e, se necessario (e sollecitamente), provvedere alla loro vaccinazione.

Altre brecce nella strategia vaccinale sono quelle correlate alla diseguale applicazione della campagna vaccinale nel nostro paese con la già citata bassa copertura degli adolescenti nell'Italia meridionale⁶ e alla scarsa copertura vaccinale dei contatti familiari e dei partner sessuali dei giovani adulti che si trovano esclusi dalla coorte immunizzata per legge.

Il rischio di infezione da virus per via trasfusionale si è notevolmente ridotto grazie all'utilizzazione e all'applicazione, nelle banche del sangue, di sistemi diagnostici sensibili. È oggi stimato negli USA che il rischio di infettarsi con l'HBV per via trasfusionale sia in media di 1 caso ogni 63.000 sacche trasfuse da una singola donazione¹⁰.

L'eventuale contaminazione con HBV da parte di donazioni HBsAg negative (con metodi di elevata sensibilità) può essere spiegata:

□ con la possibilità di una fase estremamente precoce di infezione nel donatore (periodo finestra);

□ con l'eventualità di un donatore completamente sieronegativo per ogni marcatore diagnostico, come recentemente dimostrato in pazienti adulti infettati in corso di intervento cardiocirurgico¹¹;

□ con la presenza di ceppi di HBV mutanti per un epitopo conformazionale dell'antigene di superficie che impedisca all'anticorpo diagnostico di riconoscere l'HBsAg mutato, dando così una risposta falsamente negativa¹².

L'immunizzazione del pretermine

Pochi studi hanno finora cercato di chiarire il problema dell'efficacia della vaccinazione anti-HBV nel neonato pretermine. Un recente studio non mette in evidenza differenze significative nella percentuale di immunizzazione tra neonato a termine e pretermine¹³. Nei neonati pretermine il titolo di anti-HBs ottenuto con l'immunizzazione correla con l'età gestazionale.

Le dosi: quanto e quante volte

Paragonando l'efficacia immunizzante di differenti dosi di vaccino ricombinante, e in particolare di 10 µg (dose pediatrica consigliata) contro 5 µg, non sono state riscontrate differenze significative tra le due dosi impiegate in termini di percentuale di individui che sviluppano anti-HBs¹⁴. Esiste però una differenza significativa tra le due dosi per quanto riguarda il titolo di anti-HBs indotto dall'immunizzazione. In maniera non del tutto sorprendente, metà dose di vaccino produce in media un titolo geometrico di anti-HBs dimezzato rispetto alla dose abituale consigliata di 10 µg¹⁴. Trattandosi di un vaccino ricombinante, prodotto quindi con sufficiente larghezza quantitativa, non è oggi giustificata una politica di risparmio sulla dose immunizzante.

Più interessante è forse, per gli ovvi risvolti pratici, la possibilità di risparmiare una somministrazione del vaccino. In questo senso uno studio randomizzato e controllato che paragonava l'efficacia del vaccino ricombinante contro quello plasma-derivato, dimostra bene come due dosi di vaccino ricombinante non siano statisticamente differenti da tre in termini di percentuale di sieroconversione ad anti-HBs, anche se esiste una differenza significativa (a favore ovviamente delle 3 somministrazioni) in termini di titolo medio della risposta anticorpale¹⁵.

Il mancato rispetto del calendario vaccinale

È un rilevante problema pratico: infatti è relativamente frequente che il calendario vaccinale, per diversi motivi, non sia rispettato.

In uno studio non recente, derivato da osservazioni effettuate nel corso di

un programma di immunizzazione nella comunità indio Yupca (dove erano state effettuate per motivi logistici importanti trasgressioni alla schedula vaccinale), in maniera inaspettata è stato trovato che la risposta immunizzante al vaccino è direttamente correlata con l'intervallo di tempo che intercorre tra la seconda e la terza dose. In particolare, chi riceveva la terza dose in ritardo (dopo 7 mesi e più dalla prima dose) sviluppava titoli anticorpali significativamente maggiori di chi invece rispettava la consegna vaccinale¹⁶. Questi dati sono stati confermati di recente da una interessante osservazione di un gruppo di medici siciliani che, trovatisi costretti, per mancanza di fondi, a interrompere alla seconda dose la vaccinazione obbligatoria anti-HBV e a riprenderla dopo circa 2 anni (!), hanno osservato che tutti gli individui vaccinati avevano comunque prodotto una risposta anti-HBs soddisfacente in tutti i casi tranne uno¹⁷.

Quindi, ritardi anche marcati nella schedula vaccinale non hanno impatto negativo sulla immunizzazione, non richiedono una ripresa della schedula né una verifica a distanza dell'avvenuta immunizzazione.

La durata dell'efficacia protettiva

I livelli di anti-HBs diminuiscono nel tempo come per ogni risposta anticorpale indotta da una vaccinazione. La velocità di questa diminuzione correla abitualmente (ma non necessariamente) con l'entità iniziale della risposta vaccinale, nel senso che una risposta anti-HBs quantitativamente importante si associa con la persistenza nel tempo di un livello elevato di questi anticorpi.

La percentuale di individui che hanno prodotto una risposta anti-HBs si riduce in maniera più modesta nel tempo: nel già citato studio di Lai¹⁵, dopo 60 mesi la percentuale di individui anti-HBs positivi si riduceva solo dal 99 all'87%.

La riduzione ed eventualmente la scomparsa degli anticorpi anti-HBs (cioè la riduzione del titolo al di sotto di 10 mUI/ml, considerata la soglia minima protettiva) non si associano generalmente a una perdita della protezione nei riguardi dell'infezione. Sono infatti descritte, in caso di contatto con il virus selvaggio, risposte "secondarie" con marcato incremento del titolo anti-HBs, in individui con valori indosabili di anti-HBs, ma senza evidenza di infezione,

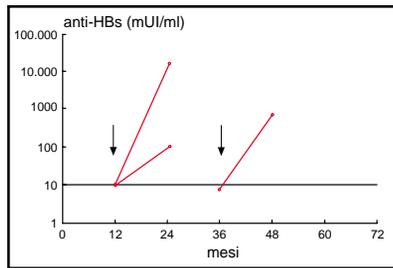


Figura 1. Risposta anamnastica in vaccinati in cui il titolo anticorpale anti-HBs si è ridotto a meno di 10 mUI/ml (da Lai et al¹⁵ modificata). Lo stimolo antigenico aumenta prontamente da 100 a 10.000 volte il livello anticorpale.

come documentato dall'assenza di risposta anti-HBc (Figura 1). In rari casi però, estendendo il periodo di sorveglianza, è possibile documentare, in una popolazione di vaccinati, la sieroconversione sporadica ad anti-HBc (testimone di un contatto infettante con il virus HBV "selvaggio"). Ad esempio, in Alaska, su un periodo di sorveglianza di 5 anni, ne sono stati documentati 4 casi su un totale di 1630 individui. Nessun caso documentato di portatore cronico di HBsAg o alcun episodio di epatite acuta è stato però contemporaneamente segnalato durante questo periodo di sorveglianza¹⁸. Queste infezioni "breccia" nella filiera vaccinale ("breakthrough infection") possono essere spiegate da una scarsa risposta vaccinale o dalla possibilità (in caso di alta circolazione del virus nella popolazione oggetto) che la vaccinazione sia stata effettuata già in corso di infezione da HBV. In ogni caso, se è vero che queste infezioni avvengono più frequentemente negli individui con titoli di anti-HBs < 100 mUI/ml, sono possibili anche in presenza di elevati titoli di anti-HBs¹⁹. Una prolungata sorveglianza della stessa popolazione dimostra comunque, a 8 anni dall'inizio dell'intervento, una protezione contro l'infezione da HBV dell'ordine dell'84%, e nei riguardi dello stato di portatore cronico di HBsAg del 94%²⁰.

Il problema dei virus mutanti nella regione dell'HBsAg

Dalla prima segnalazione, in Italia, di una mutazione puntiforme (guanina → citosina nella posizione 587) nel determinante altamente antigenico "a" dell'HBsAg, responsabile in un paziente di un'inefficace protezione vaccinale nei ri-

guardi di un cosiddetto "mutante di fuga" del virus selvaggio¹² (Figura 2), altri casi sono stati segnalati a Singapore, in Giappone e nel Brunei. La regione in cui la mutazione si è prodotta riguarda un epitopo virale importante nel legame con l'anticorpo anti-HBs, ma non determinante nell'aggancio alla cellula ospite.

Altri ceppi mutanti sono stati identificati, in Inghilterra, in USA e in Germania, in individui trapiantati per una malattia severa da HBV e profilassati dopo il trapianto con immunoglobuline specifiche anti-HBs nel tentativo di evitare una reinfezione. È ipotizzabile che sia proprio la pressione immunologica, sviluppata da questa profilassi, ad essere responsabile della selezione di questi "mutanti di fuga".

I principali problemi, posti dall'esistenza di questi mutanti di superficie dell'HBV, sono:

- l'impossibilità di individuare l'HBsAg nei donatori di sangue o di organi, in quanto l'anticorpo anti-HBs standard, inserito nella fase solida del test in ELISA, non riconosce l'HBsAg mutato;
- la possibile contaminazione dell'individuo anti-HBs positivo e vaccinato con l'HBs selvaggio da parte di questi mutanti.

Il problema posto dall'emergere di queste mutazioni è concettualmente importante per una corretta riflessione vaccinale, anche se quantitativamente, almeno per ora, non così rilevante.

È necessario un richiamo? Quando e a chi?

È un problema ancora discusso²¹. Nella popolazione generale non esposta a un particolare rischio di contaminazione, l'orientamento attuale tende a privilegiare la strategia di non effettuare alcun richiamo. Un'ipotesi alternativa sarebbe quella di effettuare un richiamo non prima di 10 anni, senza effettuare preliminarmente un dosaggio degli anti-HBs.

Nella popolazione a rischio, quale è ad esempio quella dei nati da madre HBsAg e HBeAg positiva, esiste evidenza che la protezione indotta dalla vaccinazione persista per almeno dieci anni²². In condizione di elevato rischio è ancora controverso se, per identificare gli eventuali insuccessi della vaccinazione, occorra documentare dopo l'immunizzazione l'avvenuta sieroconversione ad anti-HBs. L'attuale strategia oggi, nei riguardi di una popolazione a rischio,

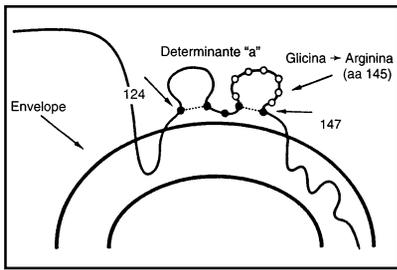


Figura 2. Rappresentazione schematica delle due "protuberanze" del determinante "a" dell'HBsAg. I circoletti chiari rappresentano gli aminoacidi della seconda protuberanza dove abitualmente si trova la glicina in posizione 145. La sostituzione arginina → glicina in quella posizione muta la conformazione spaziale dell'antigene rendendo impossibile il contatto con un anti-HBs prodotto dalla stimolazione del sistema immune con l'HBsAg del ceppo "selvaggio" (da Carman et al²² modificata).

oscilla tra due differenti comportamenti: da un lato il richiamo "in cieco" comune dopo almeno 10 anni e dall'altro quello più impegnativo del monitoraggio degli anti-HBs dopo 10 anni dalla vaccinazione, con eventuale richiamo se la concentrazione di anti-HBs risultasse < 10 mUI/ml.

Gli insuccessi dell'immunizzazione: il problema dei "non responders"

La non risposta alla vaccinazione anti-HBV ha origine multifattoriale e può avere motivazioni estrinseche (trasporto e conservazione del vaccino, sede di iniezione) e motivazioni strettamente correlate all'ospite quali l'età, l'efficienza del sistema immune e particolari fattori genetici. L'iniezione nel gluteo, come è noto, provoca, ad esempio, una sierconversione subottimale. L'età al momento della vaccinazione è il fattore relativo all'ospite che ha la maggiore influenza sulla risposta alla vaccinazione. Nell'adulto sano la percentuale degli individui con risposta bassa o assente alla vaccinazione varia dal 4 al 10%. La non risposta vaccinale inoltre correla con l'espressione dell'aplotipo HLA B8, DR3.

In un recente studio effettuato a Pavia su 2009 neonati sani senza alcuno specifico fattore di rischio di infezione, solo il 2.5% non ha sviluppato anti-HBs mentre il 4.3% di questi neonati sviluppava un titolo anticorpale subottimale tra 10 e 40 mUI/ml²³. La somministrazione, a questo gruppo di 64 bambini, con scarsa o nulla risposta al vaccino, di

due dosi supplementari di 10 µg di antigene produceva una risposta anti-HBs in tutti tranne due. Quindi il fenomeno della non risposta alla vaccinazione anti-HBV, se effettuata alla nascita, riguarderebbe solo 1 per mille dei vaccinati, divenendo quindi un problema pressoché trascurabile.

Per quanto riguarda la non risposta negli adolescenti o nei giovani adulti, andranno messi in atto tutti i presidi conosciuti (dosi ripetute, maggiore concentrazione di antigene, eventuale somministrazione intradermica) per limitare al minimo la quota dei veri "non responders". È vero però che, almeno in Italia, il problema della non risposta al vaccino diventerà con il tempo poco rilevante, vista la precocità dell'immunizzazione cui sarà soggetta per legge tutta la popolazione.

Le reazioni avverse al vaccino

Nel bambino sono prevalentemente locali e interessano dall'1 al 7.3% dei vaccinati. Un recente documento del *Vaccine adverse effect reporting system* ha esaminato tutte le potenziali reazioni avverse segnalate negli USA nel primo anno di vita e registrate nel periodo gennaio '91-maggio '95 su oltre 12.000.000 di dosi di vaccino ricombinante. Il risultato è che non è stato possibile associare alcuna reazione di una qualche severità all'evento vaccinale²⁴.

Nell'adulto sono descritti, in stretta correlazione cronologica con la somministrazione del vaccino, casi sporadici di eventi severi, generalmente immunomediati, quali ad esempio l'epiteliopatia acuta posteriore multifocale con iper eosinofilia (una lesione immunomediata dell'epitelio retinico)²⁵, dei casi di crioglobulinemia²⁶, di piastrinopenia immunomediata²⁷ e un caso di epatite acuta itterica criptogenica con associati anticorpi anti-DNA, spontaneamente risolutiva in due mesi²⁸. Certamente si tratta di casi isolati in cui è impossibile stabilire un nesso patogenetico certo tra vaccinazione ed evento avverso. La vaccinazione contro l'epatite B ha una tale sovrastante carica di benefici da minimizzare questi rischi potenziali. Non è però impossibile immaginare che, in un individuo geneticamente predisposto e pronto a reagire in maniera autoimmune, una "innocente" sollecitazione antigenica quale ad esempio la vaccinazione con HBsAg, in un particolare momento della vita (adolescenza, età giovane adulta), possa

agire come meccanismo scatenante di una reazione autoimmune. Anche se così fosse, e comunque nel dubbio, la soluzione più ragionevole potrebbe essere quella "fisiologica" di evitare la primovaccinazione in una fascia di età di eventuale rischio (adolescenza) e di anticiarla in una età documentatamente più "sicura" quale è il primo anno di vita.

Bibliografia

1. Kane MA: Global status of hepatitis B immunization. *Lancet* 348, 696, 1996.
2. American Academy of Pediatrics: Committee on Infectious Diseases: Universal hepatitis B immunization. *Pediatrics* 89, 795-800, 1992.
3. Hollinger FB: Comprehensive control (or elimination) of hepatitis B virus transmission in the United States. *Gut* 38 (Suppl 2), 24-30, 1996.
4. Mele A, Stroffolini T, Pasquini P: SAI-EVA report 1985-1994. *Rapporti Istituzionali* 3, 1996.
5. Mele A, Stroffolini T, Catapano R, Palumbo F, Moiraghi A, Novaco F: Incidence of transfusion associated B and non-A, non-B hepatitis in Italy. *BMJ* 311, 846-7, 1995.
6. Mele A, Stroffolini T, Ricci Bitti P, Saggiocca L, Adamo B, Simonetti A: Il controllo dell'epatite B in Italia. *Vaccinazione 2000* 46, 6-7, 1997.
7. Gilson RJC: Hepatitis B and admission to medical school. *BMJ* 313, 830-1, 1996.
8. Dyer C: Surgeon jailed for infecting patients. *BMJ* 309, 896, 1994.
9. Maggiore G, Massimetti M, Massei F: Sorprese in Epatologia. *Medico e Bambino* 15, 44-7, 1996.
10. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ: The risk of transfusion-transmitted viral infection. *N Engl J Med* 334, 1685-90, 1996.
11. Rasenack JW, Schlayer HJ, Hettler F, Peters T, Preisler-Adams S, Gerok W: Hepatitis B virus infection without immunological markers after open-heart surgery. *Lancet* 345, 355-7, 1995.
12. Carman WF, Zanetti AR, Karayiannis P, Waters J, Manzillo G, Tanzi E, Zuckermann AJ, Thomas HC: Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. *Lancet* 336, 325-9, 1990.
13. Belson A, Reif S, Peled Y, Bujanover Y: Immune response to Hepatitis B virus vaccine in 1-year-old preterm and term infants. *J Ped Gastroenterol Nutr* 23, 252-5, 1996.
14. Goldfarb J, Vanderburg Medendorp S, Garcia H, Nagamori K, Rathfon H, Krause D: Comparison study of the immunogenicity and safety of 5 and 10 µg dosages of a recombinant hepatitis B vaccine in healthy infants. *Pediatr Infect Dis J* 15, 764-7, 1996.
15. Lai CL, Wong BCY, Yeoh EK, Lim WL, Chang WK, Lin HJ: Five-year follow-up of a prospective randomized trial of Hepatitis B recombinant DNA yeast vaccine vs plasmid-derived vaccine in children: immunogenicity

and anamnestic response. *Hepatology* 18, 763-7, 1993.

16. Hadler SC, Alcalá de Monzon M, Rivero Lugo D, Perez M: Effect of timing of hepatitis B vaccine doses on response to vaccine in Yupca Indians. *Vaccine* 7, 106-10, 1989.

17. Mangione R, Stroffolini T, Tosti ME, Frangipani D, Mele A: Delayed third hepatitis B vaccine dose and immune response. *Lancet* 345, 1111-2, 1995.

18. Wainwright, McMahon BJ, Bulkow LR, Hall DB, Fitzgerald MA, Harpster AP, Hadler SC, Lanier AP, Heyward WL: Duration of immunogenicity and efficacy of Hepatitis B vaccine in a Yupik Eskimo population. *JAMA* 261, 2362-6, 1989.

19. Whittle HC, Inskip H, Hall A, Mendy M, Downes R, Hoare S: Vaccination against hepatitis B and protection against chronic viral carriage in The Gambia. *Lancet* 337, 747-50, 1991.

20. Whittle HC, Maine N, Pilkington J, Mendy M, Fortuin M, Bunn J, Allison L, Howard C, Hall A: Long term efficacy of continuing hepatitis B vaccination in infancy in two Gambian villages. *Lancet* 345, 1089-92, 1995.

21. Tilzey AJ: Hepatitis B vaccine boosting: the debate continues. *Lancet* 345, 1000, 1995.

22. Fujisawa T, Onoue M, Inui A, Kosugi T:

Serial changes in titers of antibody to Hepatitis B surface antigen after immunization of infants born to mothers with Hepatitis B e antigen. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 23, 270-4, 1996.

23. Belloni C: Il recupero dei non responsivi alla vaccinazione anti-epatite B. *Atti del II Corso di aggiornamento sulle vaccinazioni*. Pavia. 43-9, 1996.

24. Niu MT, Davis DM, Ellemberg S: Recombinant hepatitis B vaccination of neonates and infants: emerging safety data from the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Pediatr Infect Dis J* 15, 771-6, 1996.

25. Brezin A, Lautier-Frau M, Hamedani M, Rogeaux O, Le Hoang P: Visual loss and eosinophilia after recombinant hepatitis B vaccine. *Lancet* 342, 563-4, 1993.

26. Mathieu E, Fain O, Krivitzky A: Cryoglobulinemia after hepatitis B vaccination. *N Engl J Med* 335, 355, 1996.

27. Poullin P, Gabriel B: Thrombocytopenia after recombinant hepatitis B vaccine. *Lancet* 344, 1293, 1994.

28. Lilić D, Ghosh SK: Liver dysfunction and DNA antibodies after hepatitis B vaccination. *Lancet* 344, 1292-3, 1994.



ERRATA CORRIGE

Medico e Bambino
numero 3
pag 41, 1997

Nell'articolo "Un soffio cardiaco scoperto in età scolare" di Giuliano Bosi, è stato riscontrato un errore nella *Tabella II* dal titolo "Soffi cardiaci nella popolazione di età scolare". Il rapporto del soffio sostenuto da patologia cardiovascolare è: **1 soffio su 50** e non 1 su 10 come erroneamente riportato. Ce ne scusiamo con l'Autore dell'articolo e con i lettori.