

CAMERA DEI DEPUTATI N. 3398

PROPOSTA DI LEGGE

D'INIZIATIVA DEI DEPUTATI

**FUMAGALLI CARULLI, SANGALLI, BORRUSO, BARUFFI, ORSE-
NIGO, RIVERA, MAZZUCONI, FORMIGONI, USELLINI, AIARDI,
ALESSI, ANDREOLI, ANGELINI PIERO, ANSELMI, ANTONUCCI,
ARMELLIN, AZZARO, BALESTRACCI, BIAFORA, BIANCHI, BI-
NETTI, BISAGNO, BONETTI, BONFERRONI, BONSIGNORE,
BORRA, BORRI, BORTOLANI, BRUNETTO, BUONOCORE, CAF-
RELLI, CARELLI, CASINI CARLO, CHIRIANO, CILIBERTI, CORSI,
COSTA SILVIA, CRESCENZI, CRISTOFORI, D'ANGELO, DAL CA-
STELLO, FARACE, FERRARI BRUNO, FERRARI WILMO, FIORI,
FRASSON, FRONZA CREPAZ, GEI, GOTTARDO, GRIPPO, LA-
MORTE, LOIERO, LUCCHESI, MANCINI VINCENZO, MASSARI,
MERLONI, MICHELI, PAGANELLI, PATRIA, PELLIZZARI, PERANI,
PERRONE, PICCOLI, PIREDDA, PORTATADINO, RABINO, RAVA-
SIO, RENZULLI, RICCIUTI, RIGGIO, RIGHI, RINALDI, ROJCH,
RUSSO RAFFAELE, SANTONASTASO, SAVIO, SCOTTI VINCENZO,
SCARLATO, SILVESTRI, SINESIO, SODDU, TASSONE, TORCHIO,
VAIRO, VISCARDI, VOLPONI, ZOLLA, ZOPPI, ZUECH, BIONDI,
BUFFONI, SERRENTINO, AUGELLO, AMALFITANO, CARRUS,
MENSORIO, ORSINI BRUNO, SARETTA, SARTI, TANCREDI**

Presentata il 25 novembre 1988

Norme per la vaccinazione obbligatoria neonatale dell'epatite B

ONOREVOLI COLLEGHI! — L'epatite B è, come tutti sanno, la malattia *virale* più diffusa in Italia con un tasso di endemia di circa il 4 per cento.

Basterà ricordare poche cifre:

duemilioni di sieropositivi;

quattrocentomila casi di infezione in Italia ogni anno;

oltre ottomila conseguenti decessi ogni anno.

Eppure esiste la possibilità di sradicare tale malattia con una spesa di gran lunga inferiore al suo costo effettivo sociale.

I. Del resto è noto che l'infezione da HBV sia pure con grandi differenze rappresenta uno dei più importanti problemi di sanità nel mondo. Serbatoio del virus è l'uomo con infezione acuta o cronica. Il potere infettante è correlato alla entità della replica virale che nella infezione acuta si mantiene elevata per poche settimane e si esaurisce con la guarigione. Nei portatori cronici invece la replicazione virale si protrae per molti anni e la contagiosità può durare per tutta la vita. I portatori con più attiva e protratta replicazione virale sono gli immunodepressi. Il virus è presente nel sangue, la saliva, lo sperma ed altri liquidi biologici dei soggetti infetti, non viene eliminato con le feci perché è inattivato nel tubo digerente, è notevolmente resistente nell'ambiente esterno. Il contagio avviene per inoculazione parenterale, palese o inapparente e può verificarsi sia per trasmissione verticale (perinatale) sia per trasmissione orizzontale. Il titolo infettante del siero e dei liquidi biologici dei soggetti infetti durante la fase di attiva

replicazione virale è altissimo (fino a 10⁹). In questa fase è frequente il contagio per via parenterale inapparente che si realizza mediante inoculazione di infinitesime quantità di liquidi biologici. La negatività dei *tests* di laboratorio indicativi di replica virale non permette di escludere la contagiosità del sangue di un portatore: infatti la trasfusione di sangue di portatori HBV-DNA negativi è in grado di trasmettere l'epatite. È da ritenere però che tali soggetti raramente possono trasmettere la malattia per via parenterale inapparente. Anche la frequenza della trasmissione verticale del contagio è correlata alla replicazione virale. Infatti pressoché tutti i nati da madri HBeAg positive si infettano, mentre si infettano solo il 25 per cento dei nati da madre anti-HBe positive. La trasmissione verticale è frequente nelle aree iperendemiche; quella orizzontale interessa prevalentemente i bambini nelle aree a media o alta endemia e gli adulti nelle aree a basso livello di endemia (tabella I). L'epoca del contagio ha notevole importanza perché la cronicizzazione avviene in circa il 90 per cento dei casi di infezione neonatale ed in meno del 5 per cento dei soggetti adulti. La valutazione del livello di endemia può essere effettuata con la rilevazione della percentuale di portatori e di soggetti immuni. La percentuale di portatori è compresa tra 0,1 per cento ed 1 per cento negli Stati Uniti e nell'Europa centrosettentrionale, varia tra il 2 per cento ed il 4 per cento nei paesi del bacino mediterraneo, è di circa il 10 per cento nelle aree iperendemiche del Sud-Est Asiatico e dell'Africa, dove in particolari località può raggiungere punte del 30-50 per cento. La percentuale di adulti con

marcatori sierici di infezione pregressa o in atto è proporzionale al livello di endemia e varia da meno del 10 per cento fino a virtualmente il 100 per cento della popolazione. La prevalenza di soggetti con antigenemia in relazione alle varie classi di età dimostra che il *pool* dei portatori si forma nei primi anni di vita incrementandosi ulteriormente fino al 20° anno per decrescere quindi lentamente con l'invecchiamento. La percentuale dei soggetti immuni cresce invece progressivamente con l'aumentare dell'età e consente quindi una stima della incidenza annua di infezioni sintomatiche ed asintomatiche. Nelle aree a livello intermedio di endemia, la trasmissione del contagio avviene frequentemente in età infantile e nell'ambiente familiare dove la presenza di un portatore provoca un *clustering* di casi di infezione. Con l'adolescenza compaiono nuovi fattori di rischio: l'uso di droga, la promiscuità sessuale e l'omosessualità maschile. Tali modalità di contagio sono le più frequenti nei paesi con basso livello di endemia. Nelle nazioni ad elevato *standard* igienico e sanitario la trasfusione di sangue non è più fattore di rischio e ciò per l'efficace *screening* dei donatori. La trasmissione iatrogena della epatite « B » è legata all'impiego di tecniche non corrette per la sterilizzazione di strumenti chirurgici. Anche l'agopuntura, il tatuaggio e la perforazione dei lobi delle orecchie possono contribuire alla diffusione del contagio. La professione sanitaria rappresenta un rischio, specie quando vi è frequente contatto con il sangue o con pazienti immunodepressi.

In Italia la percentuale di portatori di HBsAg è di circa il 3 per cento con variazioni regionali da 0,5 per cento a 5 per cento. La percentuale degli adulti immuni varia tra il 10 ed il 50 per cento. Il livello di endemia è più alto nell'Italia meridionale che nel Nord. Sono state individuate sia nell'Italia settentrionale sia, ed in maggior numero, nell'Italia meridionale aree iperendemiche di limitata estensione con prevalenza di portatori che può superare il 20 per cento e nelle quali la quasi totalità degli adulti presenta

marcatori di infezione pregressa o in atto. In Italia la trasmissione perinatale è poco frequente. Per il passato si contagiavano circa il 30 per cento dei neonati da madri portatrici, cioè solo l'1 per cento di tutti i neonati. Tale percentuale si è ridotta con lo *screening* delle gravide e la vaccinazione dei neonati a rischio. Specie nell'Italia meridionale ed insulare, il contagio avviene frequentemente in età infantile e nell'ambiente familiare. Fattori di rischio sono la convivenza con un portatore, il basso livello socio economico, l'affollamento della abitazione, l'alto numero di fratelli. L'epatite B ha rappresentato negli ultimi quindici anni circa il 50 per cento dei casi di epatite acuta ospedalizzati in Italia.

In questo arco di tempo abbiamo osservato una modifica dei fattori di rischio con progressiva riduzione fino all'annullamento del rischio trasfusionale e progressivo incremento del rischio costituito dall'iniezione di droga. Quest'ultima modalità di contagio era presente in un terzo circa dei casi di epatite B ospedalizzati tra il 1982 e 1985. Altri fattori di rischio sono la terapia odontoiatrica, gli interventi chirurgici anche in assenza di trasfusione di sangue e la convivenza con pazienti affetti da epatite cronica. Quale conseguenza del livello intermedio di endemia, in Italia l'epatite cronica da HBV insorge frequentemente in età infantile o giovanile. In assenza di dimostrati fattori co-carcinogeni ambientali e razziali la insorgenza di carcinoma epatocellulare è molto più frequente nei casi di epatite cronica con cirrosi che non nei portatori sani.

Il numero totale di infezioni da HBV è di dieci-venti volte maggiore del numero dei casi di epatite acuta di tipo B. Di tutti i soggetti che contraggono la infezione sintomatica o asintomatica all'incirca il 90 per cento guarisce, lo 0,5 per cento viene a morte per epatite fulminante ed il 10 per cento diviene portatore cronico del virus. La complicanza più frequente della infezione da HBV è quindi la sua cronicizzazione, che avviene con massima frequenza in età neonatale ed

infantile, e forse più frequentemente nelle forme asintomatiche che in quelle sintomatiche. In Italia l'incidenza annua di infezione varia nelle differenti regioni tra 100 e 1.000 casi per 100.000 abitanti, per anno. I casi cronicizzati riforniscono il *pool* dei portatori che si stima intorno ad un milione e mezzo di soggetti (pari ad una prevalenza del 2-3 per cento della popolazione). Il 5-10 per cento dei portatori sono affetti da epatite cronica di varia severità. Questa situazione è alla base dell'alta mortalità per cirrosi da HBV (circa 10 morti per 100.000 abitanti per anno) e del rilevante numero di epatocarcinomi HBV correlati (7 casi per 100.000 abitanti per anno).

L'infezione sintomatica o asintomatica è caratterizzata da una fase di attiva replicazione virale che nella fase acuta ha una durata di poche settimane cui segue la eliminazione del virus e la comparsa di anticorpi rivolti verso tutte le sue componenti antigeniche. La cronicizzazione è caratterizzata invece da una replicazione virale che può durare molti anni e che quando si spegne è seguita quasi sempre dalla integrazione del genoma virale nelle cellule epatiche e dalla condizione di portatore cronico dell'antigene di superficie. La conoscenza della dinamica di questi fenomeni è stata resa possibile dalla scoperta dei marcatori di replicazione virale e cioè in un primo tempo del sistema antigenico « e/anti-e » e più recentemente dalla possibilità di evidenziare l'HBV-DNA nel siero e nei nuclei degli epatociti.

La cronicizzazione della infezione da HBV è favorita dall'età infantile ed in particolare da quella neonatale; dal sesso maschile; dalle condizioni di immunodepressione come l'emodialisi, le neoplasie e le leucemie, l'omosessualità maschile etc. Nei soggetti non immunocompromessi l'età è il principale fattore condizionante la cronicizzazione. Infatti nei neonati con contagio perinatale la cronicizzazione della infezione si verifica in percentuali variabili tra il 10 e l'80 per cento dei casi; negli adulti in meno del 2 per cento dei casi. In Italia ed in tutte le nazioni

con livello di endemia intermedio o elevato il contagio infantile rappresenta la più frequente causa di cronicizzazione della infezione.

La infezione acuta è per definizione quella che, con la eccezione di pochi casi mortali, si conclude, entro uno o due mesi, con la eliminazione del virus, la comparsa di anticorpi ed il conseguimento della immunità. Il limite massimo di durata di una infezione acuta è stato convenzionalmente fissato in sei mesi. La infezione acuta è asintomatica in circa il 90 per cento dei casi e provoca nel rimanente 10 per cento dei casi la tipica epatite virale più o meno severa. Le forme fulminanti, quasi sempre mortali, rappresentano solo una minoranza delle epatiti acute (circa 0,5 per cento). La riacutizzazione di una epatite cronica asintomatica da HBV o la superinfezione da virus delta (HDV) di un portatore cronico di HBV possono causare una malattia clinicamente indistinguibile da una epatite virale acuta. La diagnosi eziologica differenziale deve essere posta mediante il dosaggio degli anticorpi anti-HBc della classe IgM e la ricerca degli anticorpi anti-HDV (della classe IgG ed IgM). La adozione di questi criteri diagnostici ha dimostrato che la cronicizzazione della epatite acuta di tipo B nell'adulto è molto rara (0,2 per cento-2 per cento).

L'infezione cronica da HBV è caratterizzata da una estrema variabilità del quadro clinico che va dalla condizione di portatore sano o di epatiti croniche oligosintomatiche e poco evolutive fino ad epatiti croniche molto attive evolventi rapidamente verso la cirrosi.

La condizione di portatore sano di HBV è di solito stazionaria, la guarigione è eccezionale. Infatti solo nell'1-2 per cento per anno dei portatori si ha la *clearance* dell'antigene e sierconversione ad anti-HBs. Anche poco frequente è l'insorgenza di epatopatie croniche, legate principalmente alla superinfezione da HDV o al consumo di alcol che, anche in dosi moderate, può provocare epatopatie croniche nei portatori.

Nella nostra area geografica l'insorgenza di epatocarcinoma nei portatori sani è molto più rara che in Asia e in Africa.

Numerosi studi clinici trasversali e longitudinali hanno chiarito le modalità evolutive dell'epatite cronica persistente e della epatite cronica attiva da HBV. L'evento più importante nell'evoluzione delle epatiti croniche da HBV è rappresentato dallo spegnersi della replicazione virale evidenziata dalla sierconversione « e/anti-e » e dalla scomparsa dell'HBV-DNA circolante. La cessazione della replicazione virale si osserva nel 10-15 per cento dei casi per anno ed è seguita di solito dallo spegnersi dell'attività della malattia. *

La sierconversione ad anti-e e la fine della replicazione virale non sono sempre sinonimi di guarigione e ciò per molteplici motivi. In primo luogo è possibile la ripresa spontanea della replicazione virale specie nei primi mesi dopo la sierconversione. La ripresa della replicazione virale può avvenire anche tardivamente in corso di malattie debilitanti o di terapie immunosoppressive. Inoltre la remissione di epatiti croniche attive conseguente alla cessazione della replica virale può verificarsi quando è già insorta la cirrosi e vi sono quindi lesioni anatomiche irreversibili le quali sono di per sé in grado di condizionare la progressione della malattia. Infine è da ricordare che, anche quando in corso di epatiti croniche la cessazione della replica virale si accompagna a guarigione clinica ed istologica, il soggetto rimane, salvo rare eccezioni, portatore di HBsAg.

Va infine ricordato che l'integrazione del DNA virale nel DNA epatocitario rappresenta un fattore favorente la carcinogenesi, tanto più se ciò si verifica in soggetti con cirrosi epatica, nei quali i continui fenomeni di necrosi e di rigenerazione rappresentano un altro fattore carcinogeno. La prognosi della epatite cronica persistente da HBV è nel complesso favorevole in quanto nei bambini si osserva la guarigione clinica ed istologica in circa il 10 per cento dei casi per anno.

Negli adulti è caratterizzata da stazionarietà con bassa percentuale di casi che peggiorano.

Ben più severa la prognosi dell'epatite cronica attiva nella quale si ha la comparsa di cirrosi in circa il 10 per cento dei casi per anno. Ciò è stato dimostrato da numerosi studi longitudinali tra loro concordi. Poiché le infezioni croniche da HBV in Italia iniziano frequentemente nell'infanzia e nell'adolescenza ne consegue che la loro evoluzione in cirrosi si verifica spesso in età giovanile. Nella nostra esperienza l'età media di soggetti con cirrosi asintomatiche HBsAg positive è di 35 anni, il quadro clinico della cirrosi conclamata compare in media 10 anni dopo la diagnosi istologica o laparoscopica di cirrosi.

II. Il virus dell'epatite B (HBV) è un agente DNA diffuso in ogni parte del mondo, responsabile di infezioni acute e croniche. I primi studi sull'epatite B risalgono agli anni quaranta quando fu dimostrato che il virus dell'epatite B era un agente immunologicamente distinto da quello responsabile dell'epatite A; era associato ad epatite a lunga incubazione, e veniva trasmesso mediante inoculo parenterale. Più tardi, fu stabilito che questo virus poteva essere trasmesso anche via orale e mediante contatti interpersonali. Con la scoperta dell'antigene Australia, ribattezzato antigene di superficie o HBsAg e la sua associazione con l'epatite B, furono avviati una serie di studi che portarono alla identificazione dell'agente virale responsabile di questa infezione, nonché alla caratterizzazione della sua complessa struttura e biologia. Negli anni più recenti, a questo virus è stata attribuita anche la responsabilità del carcinoma epatico e di alcune peculiari lesioni extraepatiche, causate da immunocomplessi (vasculite, glomerulonefrite ed artrite). Recenti studi di biologia comparata hanno dimostrato che il virus dell'epatite B appartiene alla famiglia degli Hepadna (Hepatotropic DNA) virus, la quale comprende virus specifici per marmotta ame-

ricana, oca cinese e scoiattolo di terra americano, simili a quello umano per morfologia, struttura, situazione antigenica e proprietà biologiche.

Nel sangue di pazienti infetti sono presenti tre elementi morfologici correlati con l'HBV: particelle a struttura con doppio contorno (particelle di Dane), tubuli e sferule (Figura 1). La particella di Dane è la forma completa o virione dell'HBV. Il virione ha forma sferica, misura 42 nm ed è costituito da un mantello esterno con reattività per antigene di superficie (HBsAg) e da una particella interna (core), rappresentante il nucleocapside virale. Questa particella esprime un antigene proprio (HBcAg), rinchiude una molecola di acido deossiribonucleico (DNA) a doppia elica incompleta e contiene due enzimi. Uno, la DNA-polimerasi necessaria per la sintesi del DNA virale, l'altro, una proteino-kinasi. L'HBV possiede un antigene non strutturale, l'antigene e (HBeAg), il quale è costituito da polipeptidi non assemblati del core, ed è presente nel siero dei pazienti come antigene solubile. Il core viene sintetizzato nel nucleo degli epatociti, mentre l'assemblaggio della particella di Dane avviene nel citoplasma degli epatociti infetti. La particella di Dane è presente in circolo (viremia) nei pazienti con epatite acuta e nei primi anni di infezione cronica (fase replicativa della epatite cronica B). In tutti i pazienti che guariscono da epatite acuta e nella maggior parte di quelli con epatite cronica la produzione di virioni completi si spegne con il tempo. In questi pazienti, il virus tende ad integrare il proprio DNA nel genoma degli epatociti ospiti trasferendo il codice di alcuni antigeni virali, incluso l'HBsAg (fase non-replicativa della epatite cronica B). Le particelle di Dane sono riconoscibili solo con metodi di morfologia ultrastrutturale poiché non esiste un loro marcatore antigenico specifico. La loro presenza nel siero può essere rivelata indirettamente, con metodi immunologici che misurano l'antigene del core (HBcAg) liberato dalle particelle trattate con tensioattivi. Sulla superficie del virione HBV sono presenti recettori

per albumina umana polimerizzata. Poiché analoghi recettori sono presenti anche sulla membrana degli epatociti, è stato ipotizzato che l'HBV entri nell'epatocita complessato alla albumina polimerizzata. I virioni contengono una molecola di DNA circolare, parzialmente a doppia elica: il DNA virale consiste infatti di una elica lunga di costante lunghezza (3200 nucleotidi) e di una elica più corta, di variabile dimensione, pertanto il 15-50 per cento della circonferenza di ogni molecola è mono-elica.

All'interno di ogni virione, l'enzima DNA polimerasi ha la funzione di riparare il gap di DNA mono-elica, per costruire DNA completo a doppia elica. Questo enzima è dosabile nel siero di pazienti con infezione virale con un metodo fondato sulla incorporazione nel virione di nucleotidi radiomarcanti. La replicazione delle particelle virali fa disperdere nel siero DNA dell'HBV, il quale è dosabile con tecniche di ibridizzazione molecolare, usando sonde di DNA-HBV marcate con fosforo radioattivo. Nel siero, dosaggio dell'enzima DNA polimerasi, numero di particelle di Dane, HBeAg e DNA dell'HBV, sono correlati tra loro.

Perciò questi sono tutti marcatori di replicazione virale. Il materiale HBsAg positivo è prodotto dalla cellula epatica sotto codifica dell'HBV ed è sintetizzato in eccesso rispetto al nucleocapside. Le proteine HBsAg non utilizzate nell'assemblaggio della particella di Dane costituiscono le sferule di 22 nm ed i filamenti della lunghezza di 400-700 nm osservabili nei sieri dei portatori. Perciò l'HBsAg non è di per sé infettante, malgrado la sua presenza indichi inequivocabilmente infezione da HBV. Si ritiene che nell'infezione acuta da HBV l'espressione di HBsAg sulla membrana degli epatociti infettati sia il segnale immunologico che scatena la reazione tossica dei linfociti contro il fegato. La necrosi e l'infiammazione epatocellulare derivante, è l'espressione morfologica della epatite acuta B. L'HBsAg è eterogeneo ed immunologicamente complesso. Infatti oltre a un determinante comune *a*, gruppo specifico, pre-

senta determinanti *d*, *y*, *w*, *r*, mutuamente esclusivi. Sono pertanto possibili 4 diversi fenotipi del virus B, *adw*, *adr*, *ayw*, *ayr*. Lo studio dei determinanti dell'HBsAg non ha significato clinico ma solo epidemiologico. Esistono cioè differenze geografiche nella distribuzione dei sottotipi di HBsAg. In Italia e nel bacino mediterraneo prevale il sottotipo *ayw*. Nel Nord Europa e negli Stati Uniti prevale il sottotipo *adw*. In Asia e Giappone prevale il sottotipo *adr*.

L'antigene core (HBcAg) è presente nei nuclei e nel citoplasma di epatociti infetti. Esso non è presente come tale in circolo. Tuttavia, durante l'epatite acuta, l'HBcAg rilasciato dagli epatociti in necrosi, compare transitoriamente nel siero in concomitanza con il picco delle transaminasi, complessato con l'omologo anticorpo. Nell'infezione cronica, l'HBcAg viene espresso sulla membrana degli epatociti infetti, ed è responsabile della continua attivazione dei linfociti T citotossici, che determinano la necrosi ed infiammazione epatica caratteristiche della epatite cronica.

Vi è evidenza che anche il consumo di quantità moderate di alcol (50-60 g/die) è in grado di aggravare l'evoluzione di epatiti croniche da HBV ad anche di provocare danno epatico in portatori sani di HBsAg.

La infezione da HDV rappresenta un evento sfavorevole nell'evoluzione dell'infezione da HBV. Infatti la coinfezione provoca un'epatite acuta severa con letalità più elevata di quella dell'epatite di tipo B. La superinfezione di un portatore dà l'avvio ad una epatite cronica evolutiva e quella di soggetti con epatite cronica provoca di norma un aggravamento della malattia.

L'infezione delta è endemica in molte nazioni tra cui l'Italia ed in particolare nell'Italia meridionale dove è operante la trasmissione parenterale inapparente del contagio specie nell'ambito intrafamiliare.

In altre aree geografiche il contagio è limitato a categorie a rischio ed in particolare ai tossicodipendenti.

La super infezione da virus dell'epatite A è evento poco frequente di limitata importanza nell'evoluzione delle epatiti croniche di tipo B.

L'ipotetico ruolo giocato da coinfezione o superinfezioni con il virus non-A, non-B è difficilmente valutabile in assenza di marcatori di questo/i virus.

La storia naturale dell'infezione cronica da HBV è poco influenzabile da trattamenti terapeutici. Nessuna terapia è attualmente proponibile nelle fasi di cessata replica virale quando è già avvenuta l'integrazione del DNA virale nelle cellule dell'ospite. Nelle fasi di attiva replicazione virale i chemioterapici antivirali hanno mostrato controversa efficacia ed elevata tossicità.

Appare evidente che in assenza di un valido approccio per modificare la storia naturale da HBV trova indicazione nelle aree a livello di endemia elevato o intermedio una strategia di prevenzione mediante la vaccinazione di tutti i neonati.

III. Il primo tentativo di vaccino risale a Krugman il quale somministrò un siero infetto diluito 1:10 e trattato con calore, a residenti di comunità per handicappati. Circa il 70 per cento dei soggetti immunizzati con questo siero risultarono protetti contro infezione sperimentale da HBV, grazie alla produzione di specifici anticorpi anti-virus. Qualche anno più tardi Hilleman, dell'Istituto Merck, realizzò un vaccino costituito da particelle di HBsAg ottenute da portatori cronici ed inattivate con formalina. Il vaccino così prodotto risultò immunogeno ed efficace tanto nello scimpanzè quanto nell'uomo. Nel 1981 furono posti in commercio due vaccini plasmaderivati, uno americano (MSD) ed uno francese (Pasteur).

Entrambi i vaccini sono costituiti da particelle HBsAg di 20 nm di diametro, non infettive ottenute per purificazione. Il vaccino francese viene preparato da plasma HBeAg negativo contenente HBsAg sottotipo *ad* e *ay*, mentre quello americano deriva anche da plasma HBeAg po-

sitivo contenente HBsAg *ad*. Poiché l'antigene *a* è il determinante immunologico primario, i vaccini sono dotati di equivalente immunospecificità. Le caratteristiche fondamentali dei due vaccini e la sequenza degli stadi di preparazione sono riassunti nella tabella II. In breve, le particelle HBsAg vengono parzialmente purificate e concentrate con due metodi di frazionamento: centrifugazione isopicnica in gradiente liquido di bromuro di sodio, seguita da ultracentrifugazione zonale in gradiente di sucrosio. Il vaccino americano poiché derivato da plasma altamente infettante, è sottoposto a più processi di inattivazione che includono digestione con pepsina e trattamento con urea 8 molare. Dal 1988, in Italia è disponibile anche un vaccino ottenuto per ricombinazione genetica in cellule di lievito di birra, da un gene virale *ad*.

I candidati alla vaccinazione sono tutti i soggetti sprovvisti di HBsAg ed anti-HBs. Poiché la vaccinazione di soggetti HBsAg o anti-HBs positivi non ha implicazioni sfavorevoli, sono stati discussi a lungo gli aspetti economici concernenti la ricerca dei marcatori di epatite B nei candidati prima di espletare la campagna vaccinale. Da un punto di vista puramente economico, nella situazione epidemiologica dell'Italia è vantaggioso selezionare i candidati alla vaccinazione mediante *screening* per HBsAg e anti-HBs. Infatti, poiché il 40 per cento degli italiani è già immunizzato contro l'HBV attraverso contatti inapparenti e circa il 4 per cento è portatore di HBsAg, lo *screening* della popolazione permette di risparmiare la vaccinoprofilassi nel 50 per cento dei casi. Nei gruppi a rischio (tossicomani, operatori sanitari, pazienti) dove la percentuale dei non idonei alla vaccinazione è superiore a quella della popolazione generale lo *screening* comporta ulteriori risparmi. Il significato di queste valutazioni economiche potrebbe attenuarsi quando saranno disponibili vaccini a basso costo.

Il vaccino plasmaderivato MSD viene somministrato nel muscolo deltoide ai tempi 0,1 e 6 mesi. Per l'adulto sano si

raccomandano dosi di 20 ug; per i neonati la dose è ridotta di 10 ug; per i soggetti immunodepressi la dose è doppia (40 ug). Nell'adulto sano il vaccino Pasteur viene somministrato nel muscolo deltoide (o sottocute) ai tempi 0,1, 2 e 14 mesi alla dose *standard* di 5 ug. Per i neonati, è consigliata la schedula ai tempi 0,1 e 14 mesi; per i pazienti immunodepressi la schedula 0,1,3 e 14 mesi. La schedula vaccinale suggerita per il vaccino ricombinante SKF è 0,1 e 6 mesi. Negli oltre 3 milioni di persone trattate sino ad oggi con vaccini plasmaderivati, non sono stati descritti effetti collaterali importanti direttamente ascritti all'uso del vaccino. Negli studi controllati il numero degli effetti collaterali minori nei vaccinati è stato pressoché uguale a quello dei controlli trattati con placebo.

Sicurezza. Circa il 20 per cento dei vaccinati mostra una modesta reazione locale cioè arrossamento e lieve indurimento nella sede di inoculo. Raramente si osserva elevazione della temperatura corporea e comunque inferiore ai 38°. L'epidemia di infezione con il virus dell'immunodeficienza umana (HIV) esplosa nel 1981 fra i gruppi a rischio, principali fonti di plasma HBV positivo ed iniziale bersaglio delle campagne vaccinali, ha suscitato l'ingiustificato timore che il vaccino potesse trasmettere HIV. In realtà, ogni singola tappa di purificazione nella preparazione del vaccino inattiva tutte le classi di virus umani noti, compresi i parvovirus, retrovirus, virus delta e HIV. Affidabili tests di ibridizzazione molecolare hanno escluso la presenza di HIV nel prodotto finale di ogni lotto di vaccino. Studi prospettici hanno escluso sieroconversione anti-HIV in circa un milione di pazienti vaccinati a basso rischio di infezione con HIV. Nonostante queste prove documentali, la vaccinoprofilassi è stata accolta con diffidenza da numerosi operatori sanitari e soggetti appartenenti a categorie a rischio. Questo è stato un importante deterrente per lo sviluppo di vaccini mediante ingegneria genetica.

Immunogenicità ed efficacia. Numerosi studi hanno confermato l'immunogenicità e l'efficacia dei vaccini plasmaderivati. Il primo studio, controllato, randomizzato e in doppio cieco è stato condotto da Szmuness alla fine degli anni Settanta su 1083 omosessuali maschi di New York. Dopo le prime 2 dosi, il 77 per cento delle persone vaccinate aveva prodotto anticorpi contro l'HBsAg; la percentuale aumentava al 96 per cento dopo la dose di richiamo. L'efficacia di questo anticorpo era documentata dal riscontro di epatite B nell'1,4 per cento dei vaccinati contro il 18,1 per cento dei pazienti trattati con placebo. Altri due studi su pazienti in trattamento dialitico e personale medico delle unità di dialisi dimostrarono che il vaccino era immunogenico e protettivo, fornendo l'indicazione per l'impiego routinario nel mondo occidentale.

Negli Stati Uniti, il Public Health Service, ha indicato una serie di persone che per stile di vita, per condizioni ambientali o di lavoro sono a rischio di infezione. In Italia, gli organismi sanitari regionali hanno definito le categorie prioritarie in relazione alle diverse realtà epidemiologiche (tabella III). In Lombardia sino ad oggi sono state vaccinate oltre 40.000 persone appartenenti a questi gruppi a rischio.

In conclusione, dall'enorme massa di dati raccolti in tutto il mondo si possono trarre alcune fondamentali considerazioni:

1) nonostante le grosse differenze metodologiche nella preparazione, nelle dosi e nelle schedule di somministrazione, entrambi i vaccini plasmaderivati (americano e francese) sono da considerarsi sovrapponibili nel risultato evocato cioè altamente immunogeni e protettivi;

2) la protezione contro l'infezione HBV correla con la risposta anticorpale anti-HBs. I soggetti che rispondono al vaccino con lo sviluppo di livelli anticorpali 10 mIU/ml, valutati con metodo radioimmunologico, devono essere considerati protetti;

3) la vaccinazione riduce la frequenza dell'antigemia HBs e di malattia

clinicamente manifesta almeno del 90 per cento;

4) nei soggetti che, presentano segni di infezione nonostante la vaccinazione, sembra che la severità, clinica della malattia sia attenuata e che non si verifichi infezione cronica;

5) la percentuale di risposta appare modificata da alcuni fattori: decrementa col crescere dell'età; è inferiore se l'iniezione è effettuata nel gluteo piuttosto che nel deltoide per la presenza di adipociti che intrappolano il materiale antigenico e non ne permettono la « presentazione » alle cellule immunocompetenti; è influenzata dallo stato immunologico del soggetto. Nei pazienti immunocompromessi, con particolare riferimento agli emodializzati, la risposta è significativamente inferiore (60-80 per cento). Anche nei trapiantati renali, la produzione anticorpale è limitata a 1/3 dei casi e comunque di basso livello, ritardata nel tempo e di breve durata. Nei pazienti oncologici, solo percentuali variabili dal 25 al 70 per cento sembrano in grado di produrre anticorpi nonostante l'uso di dosi doppie.

6) Nel 3-5 per cento dei casi, la vaccinazione non dà luogo a produzione di anticorpi (soggetti *non-responders*) o induce titoli insufficienti, cioè 10 mIU/ml (soggetti *low-responders*). Qualche risultato sembra possa essere ottenuto coll'esecuzione di un'ulteriore dose o di un secondo ciclo vaccinale.

Potenza. Il livello e la durata della immunità conferita dal vaccino (potenza) è un aspetto fondamentale della vaccinoprofilassi poiché stabilisce quando eseguire la dose di richiamo. La questione si è dimostrata fin dall'inizio di non facile soluzione, per l'esistenza di ampie variabilità individuali nella persistenza dell'anticorpo. D'altra parte, è poco pratico individualizzare la schedula di rivaccinazione, poiché questo aggiungerebbe ulteriori costi e richiederebbe una adattabilità che alcune categorie di vaccinati non assicurano. Studi *follow-up* di soggetti vaccinati, hanno dimostrato che la persistenza dell'anticorpo anti-HBs correla con il li-

vello raggiunto 60 giorni dopo la dose booster. Inoltre, è stato dimostrato che il rischio di infezione B aumenta in misura inversamente proporzionale al livello anticorpale massimo ottenuto (tabella IV). Quando il soggetto vaccinato risponde con titoli anticorpali superiori a 1000 mIU/ml, valori protettivi di anticorpo (10 mIU/ml) persistono almeno 4-5 anni. Pertanto è ragionevole ed economicamente vantaggioso richiamare l'immunità ogni 5 anni.

Lo sviluppo di vaccini per ricombinazione genetica è stato stimolato dall'esigenza di disporre di maggiori dosi di vaccino e di ridurre la diffidenza verso i vaccini plasmaderivati. I risultati apparsi fin dall'inizio più promettenti, riguardano i vaccini ottenuti per espressione dei prodotti del gene S (HBsAg) in cellule di lievito (*Saccharomyces Cerevisiae*) o di procarioti (*Escherichia Coli* e *Bacillus Subtilis*). Il vaccino da lievito è stato oggetto di ampie sperimentazioni cliniche sull'uomo ed è dal luglio '86 registrato negli Stati Uniti e dal gennaio '88 in Italia. Accurate procedure di estrazione e purificazione attraverso passaggi di natura fisico-chimica portano alla formulazione del vaccino come sospensione di antigene adsorbito su idrossido di alluminio (tabella V). A partire dal 1984 oltre 20.000 soggetti sono stati vaccinati con vaccino ricombinante. La dose raccomandata è di 10 ug per il vaccino MSD e 20 ug per quello SKF.

Da studi condotti in adulti sani, neonati da madri HBsAg positive e operatori sanitari si evince che il vaccino ricombinante è immunogeno ed efficace nella prevenzione dell'epatite B quanto il vaccino derivato dal plasma. Anche la tollerabilità è risultata soddisfacente, le reazioni avverse più comunemente segnalate (10-20 per cento dei riceventi) sono di natura locale (dolorabilità, eritema, indurimento), comunque lievi e di rapida scomparsa. Il timore di possibili reazioni allergiche verso antigeni del lievito che potrebbero essere presenti negli inoculi si è rivelato infondato, sebbene ulteriori dati sono necessari per escludere sensibi-

lizzazione nei confronti delle proteine del lievito. L'attenzione rivolta oggi alla identificazione della dose minima efficace, nasce da condizioni economiche. Tuttavia sembra che le dosi maggiori (20 ug) diano una più prolungata persistenza nel tempo dei livelli anticorpali, mentre dosi inferiori (5-10 ug) diano livelli di anti-HBs che decadono più rapidamente nel tempo, imponendo richiami ravvicinati.

IV. Studi epidemiologici condotti su soldati, donne gravide e donatori di sangue hanno dimostrato che circa il 2 per cento della popolazione del Nord Italia ed il 4 per cento di quella dell'Italia meridionale ed insulare, è portatore cronico di HBsAg, cioè del marcatore sierico di infezione con virus dell'epatite B (HBV). La prevalenza dell'infezione da HBV in Italia non è omogenea, ma oscilla dallo 0,3 per cento registrato a Busto Arsizio al 10,9 per cento della zona di Sondrio, 14,4 per cento di Afragola e il 20 per cento di Lodi Vecchio (tabella VI). Il livello di endemia epatitica in Italia è tra i più alti dell'Europa occidentale. Le più gravi conseguenze di ciò sono un alto tasso di mortalità per cirrosi (almeno 10 morti per 100.000 abitanti/anno) e per epatocarcinoma (7 casi per 100.000 abitanti/anno).

In ambito nazionale la incidenza annua di infezione è circa di 1.000 casi per 100.000 abitanti. Di questi solo il 10 per cento si manifesta clinicamente come epatite (cioè con ittero), mentre i restanti casi decorrono con modesti segni di malattia. Da qui nasce la sottostima del fenomeno epatite virale in Italia. Un aspetto dell'epatite B importante sul piano socioeconomico è la tendenza a cronicizzare, cioè a generare portatori cronici di virus. La cronicizzazione dell'epatite è particolarmente frequente nell'età infantile: circa il 90 per cento dei neonati e la metà dei bambini infetti diventano portatori cronici di virus, alimentando così il pool nazionale di portatori che è stimato essere dell'ordine di 2.000.000 di

individui. L'infezione infantile con HBV è particolarmente perniciosa poiché ad essa vengono collegati i casi di carcinoma epatico virus-B dipendenti che si osservano negli adulti. In Italia, il livello di endemia epatitica sembra essere stabile anche dopo l'introduzione del programma di vaccinazione volontaria dei soggetti cosiddetti a rischio per esplicita ammissione delle autorità sanitarie nazionale (Raccomandazioni della Direzione generale servizi di igiene pubblica Ministero della sanità, 11 maggio 1988 - vedi allegato II). Secondo le stesse autorità sanitarie, i livelli attuali di endemia possono essere contrastati efficacemente solo attuando una campagna di vaccinoprofilassi dei nuovi nati, poiché in Italia la infezione intrafamiliare tardiva (orizzontale) è il meccanismo principale di diffusione del contagio epatitico. Questo meccanismo incide particolarmente nella popolazione meridionale dove il tasso di incidenza di HBV nella fascia d'età 0-14 anni è di 15 casi per 100.000 abitanti. Nella stessa popolazione è particolarmente frequente (30 per cento) il fattore di rischio « convivente con portatore di HBsAg » e la epatite cronica da HBV (65 per cento di tutti i casi). Per le fasce anagrafiche non coinvolte nel programma vaccinale le misure di profilassi personale ed ambientale mantengono un importante ruolo complementare contro la diffusione della malattia. Negli ultimi 3 anni, vi è stato un decremento dei casi di epatite B nella popolazione adulta, per ridotta trasmissione sessuale della infezione come riflesso del timore del contagio con il virus dell'AIDS. Questo decremento dell'epatite B tra gli adulti è controbilanciato dall'aumentata incidenza di epatite tra la popolazione giovanile (32-45 casi per 100.000 persone) per effetto della droga.

* * *

Certamente quello economico è uno degli aspetti più rilevanti nell'ambito delle decisioni politiche; anche nel caso delle decisioni di politica sanitaria, quindi, vige la ferrea regola che vincola la possibilità di investire all'ammontare delle risorse disponibili.

Tuttavia, va ribadito come il concetto di « economicità » non vada mai inteso in senso riduttivo, cioè di pura e semplice analisi dei costi apparenti di breve periodo: in una visione economicamente e socialmente corretta, bisognerebbe tenere conto di tutti i costi, diretti e indiretti, presenti e futuri, che si vanno a generare in funzione delle decisioni prese; bisognerebbe poi tenere conto, naturalmente, anche del valore economico delle ricadute positive attese da quelle medesime decisioni; a volte, infatti, questo valore può essere superiore a quello dei costi, su cui sempre si concentra l'attenzione.

Fatta questa premessa, doverosa per chi mira a prendere decisioni che producano un reale beneficio sociale per la collettività, entriamo nel merito della valutazione dei costi della vaccinazione neonatale contro l'epatite B in rapporto ai costi della malattia.

Innanzitutto, va rilevato che, sia per motivi economici, sia per motivi organizzativi, la vaccinazione va gestita dalle strutture sanitarie già esistenti, semmai migliorandone il coordinamento il che sarebbe positivo, non solo ai fini di questa vaccinazione). In questa ipotesi pertanto, la vaccinazione non genererebbe costi aggiuntivi, né per personale (medico, paramedico, amministrativo), né per strutture.

Cominciamo dai costi della malattia.

Non esistono stime ufficiali sul costo economico diretto (spese mediche) ed indiretto (invalidità temporanea, invalidità permanente, morte prematura) della infezione da HBV in Italia.

Negli Stati Uniti nel 1985 il costo totale per epatite B e sue sequele ammontava a 364 milioni di dollari (440 miliardi di lire). Di questi, 224 erano costi diretti medici, 140 erano costi indiretti. Il costo per caso di epatite è calcolato in 963.000 pesetas (9,5 milioni di lire) in Spagna, 5000 sterline (12 milioni di lire) in Inghilterra e 37.000 marchi (27 milioni di lire) nella Repubblica Federale Tedesca. Queste stime sono probabilmente in difetto, soprattutto perché non contemplano costi di gestione delle sequele. Queste sono più frequenti di quanto l'analisi dei casi clinici di epatite B

ci fa ritenere, poiché originano più spesso da infezioni subcliniche. In Italia, si calcola che un terzo dei casi di cirrosi siano dovuti a infezione cronica da virus B. Questa malattia è per frequenza la terza causa di ricovero ospedaliero ed è responsabile della perdita di 100.665 anni potenziali di vita tra i 15 ed i 64 anni. In Lombardia, nel 1984 si sono ricoverati per cirrosi 21.440 pazienti, totalizzando una degenza di 332.894 giorni. Altrettanto severo è l'impatto socioeconomico del carcinoma epatocellulare che oggi rappresenta la più frequente causa di morte del paziente con cirrosi.

Nel 1981 in Italia il carcinoma epatico ha fatto perdere 18.470 anni potenziali di vita tra i 15 ed i 64 anni. Almeno un terzo di questi casi è imputabile ad epatite B.

Sviluppando queste considerazioni in termini numerici si può ipotizzare la seguente spesa diretta.

Abbiamo detto che un terzo dei ricoveri per cirrosi è imputabile all'epatite B. Ciò vuol dire una degenza di 110.965 giorni (332.894: 3) solo per la Lombardia e quindi sul piano nazionale (moltiplichiamo per 6 considerando il rapporto di popolazione Lombardia-Italia) di giorni 665.787.

Considerando una spesa almeno di lire 300.000 al giorno per ogni giornata di degenza si ha un costo di circa duecento miliardi. E ciò, si badi bene, solo per la cirrosi. Calcolando anche le ipotesi dei carcinomi e i ricoveri *tout court* per le epatiti acute e croniche, tale costo si deve in realtà quanto meno raddoppiare.

Quanto ai costi della vaccinazione, tenendo conto che il ciclo vaccinale oggi previsto per i neonati prevede l'utilizzo di tre dosi di vaccino anti-epatite B, da somministrare durante il primo anno di vita, il costo complessivo diretto per la vaccinazione di un neonato ammonta a circa sessantamila lire; si noti che, poiché la confezione del vaccino comprende anche la relativa siringa, gli altri costi di somministrazione sono del tutto marginali.

In base ai dati ISTAT, ogni anno nascono in Italia circa 580.000 bambini; il

costo diretto della vaccinazione sarebbe, quindi, pari a 36.821.566.000 lire all'anno, tenuto conto dello scarto del 2,3 per cento per i bambini figli di madre portatrice e che già ora verrebbero vaccinati.

Si noti peraltro che, a prescindere dall'inclusione o meno, nei costi del programma, dei costi indiretti della vaccinazione, la cifra sopra esposta è destinata comunque a ridursi con il tempo.

In primo luogo, infatti, il prezzo di cessione attuale del vaccino è stato fissato in funzione di un consumo limitato; in presenza di un programma nazionale di vaccinazione, è assai probabile che questo prezzo venga rivisto verso il basso; ciò è tanto più probabile in quanto sta per essere registrato e immesso in commercio un secondo vaccino, analogo a quello qui considerato e suo potenziale concorrente.

In secondo luogo, le attuali tendenze demografiche indicano, per il nostro paese, un progressivo e sensibile calo della natalità: quindi, anche numero dei neonati da vaccinare dovrebbe diminuire.

Infine si tenga presente che anche il risparmio ottenibile non procedendo alla vaccinazione non è privo di costi economici sociali ed umani come si è già ampiamente detto.

Del resto secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità la vaccinoprofilassi dell'epatite B nelle aree in cui l'endemia sfiora il 2 per cento è vantaggiosa sul piano costi-benefici. Assumendo una efficacia della vaccinazione del 95 per cento (anche se la letteratura riporta immunogenicità del 100 per cento nel neonato), questo programma di vaccinoprofilassi dovrebbe essere economicamente vantaggioso a partire dal 15° - 20° anno di vaccinazione quando comincia a diminuire la morbilità associata alla infezione giovanile. Calcolando, ripetesi, che almeno un terzo di tutti i casi di cirrosi e di epatocarcinomi nell'età adulta sono correlati ad infezione HBV, dopo la vaccinazione è atteso un calo dei ricoveri di adulti per cirrosi da HBV, che ammontano oggi in Lombardia a 7.000 per anno, e una riduzione nella perdita dei 6.000 anni potenziali di vita per anno attribui-

bili al carcinoma epatico virus B dipendente.

* * *

Riassumendo (tabella VII), contro un costo diretto di oltre 400 miliardi di lire (senza neppure considerare l'indiretto) si ha una modesta spesa di circa trenta miliardi di lire, meno di un decimo.

Spesa certo oggi aggiuntiva, ma che nel giro di pochi lustri è destinata ad assorbire quella, di gran lunga prevalente, dei costi della malattia.

V. Con l'articolo 1, della presente proposta di legge si introduce la vaccinazione obbligatoria per tutti i nuovi nati entro tre mesi dalla nascita.

Ciò è clinicamente fondato, come risulta dalla espositiva precedente, e nel contempo idoneo a realizzare correttamente un intervento di medicina preventiva che si affianca a tutte le altre vaccinazioni dell'infanzia e in cui il rapporto costo-beneficio del sistema sanitario nazionale, in relazione all'interesse della società alla salute, è estremamente favorevole, dato che il costo della vaccinazione, relativamente basso, è comunque di gran lunga inferiore al costo socio-sanitario della infezione e delle malattie conseguenti.

* * *

Poiché il fenomeno infettivo è però una realtà per particolari soggetti a rischio, con l'articolo 2 si propone per loro, in luogo dell'obbligo, un diritto alla vaccinazione come misura di prevenzione mirata.

La determinazione dei soggetti a rischio è demandata al Ministro della sanità con l'emissione di apposito decreto che stabilirà altresì le condizioni e modalità per l'esercizio di tale diritto.

È noto che alcune regioni hanno già adottato programmi di vaccinazione per categorie a rischio, ma onde evitare fenomeni di pendolarismo della salute e distorsioni nella spesa sanitaria tra regione e regione, è opportuno che le condizioni uniformi di salute di cui all'articolo 2

della legge 23 dicembre 1978, n. 833, siano realizzate attraverso un'individuazione unitaria per tutto il territorio nazionale.

Per fare un esempio la regione Lombardia ha varato un programma di vaccinazione per le seguenti categorie:

1) persone che svolgono un'attività di lavoro, di studio, o di volontariato nel settore sanitario sia pubblico che privato;

2) neonati di madri HBsAg positive;

3) persone affette da patologia che condizioni un rischio aumentato di infezione quali sono gli emofilici, i talassemici, gli emodializzati, i politrasfusi e i candidati a trasfusioni multiple di sangue od a somministrazione multiple di emoderivati, i ritardati mentali istituzionalizzati;

4) i familiari dei soggetti emodializzati che prestino la loro opera d'assistenza per praticare emodialisi domiciliari, e i familiari di soggetti emofilici che assistano il proprio congiunto nella terapia con emoderivati;

5) addetti ai servizi di raccolta, trasporto e smaltimento dei rifiuti;

6) *partners* sessuali di soggetti HBsAg positivi e bambini conviventi con soggetti HBsAg positivi;

7) tossicodipendenti;

8) omosessuali maschi;

9) prostitute;

10) soggetti che possono avere subito una incidentale esposizione trascutanea o mucosa al virus.

11) personale civile e militare addetto ai servizi di pronto intervento che nel corso della propria attività lavorativa possa subire una esposizione al virus per contatti con sangue o altri liquidi biologici;

12) bambini che frequentino asilnido, scolari e studenti nella cui classe o gruppo infantile frequentato si verifichi un caso di epatite virale B o sia presente un portatore cronico di HBsAg.

* * *

Con l'articolo 3 si ribadiscono nello specifico i compiti e gli obblighi attinenti i presidi del Servizio sanitario nazionale.

Dato il prevalente interesse del servizio sanitario nazionale alla effettuazione degli esami e delle vaccinazioni la prescrizione di gratuità da ogni onere o costo è conforme ai principi della legge n. 833 del 1978.

* * *

È comunque opportuno prevedere campagne di educazione e informazione sanitaria contro l'epatite B per cui si rende necessaria all'uopo l'istituzione di un Comitato nazionale presso il Ministero della sanità previsto dall'articolo 4.

* * *

Per quanto riguarda infine la previsione di spesa essa è quantificabile per i

neonati in trenta miliardi per il primo anno, venticinque il secondo, venti il terzo. È presumibile infatti che tali costi siano riducibili in quanto quelli odierni sono fissati in base alla previsione facoltativa, senza quindi l'apporto che deriverà dalla diversa scala dell'impiego obbligatorio.

Per quanto attiene alla vaccinazione relativa alle categorie a rischio, non vi sono costi aggiuntivi dato che scopo della legge su questo punto è solo quello di razionalizzare il sistema operativo già in atto.

* * *

Si confida pertanto che il Parlamento possa approvare con urgenza tale proposta di legge.

TABELLA I.

PRINCIPALI MODALITÀ DI TRASMISSIONE DELL'EPATITE
NELLE VARIE AREE GEOGRAFICHE

Endemia epatitica	Aree geografiche	Principali modalità di trasmissione
Alta (10%)	Estremo Oriente Sud Pacifico Centro Africa	Perinatale
Media (3-10%)	Mediterraneo	Intrafamiliare
Bassa (3%)	USA Nord Europa	Situazioni « a rischio »

TABELLA II.

TAPPE DI PURIFICAZIONE E PRINCIPALI CARATTERISTICHE
DEI VACCINI PLASMADERIVATI

Vaccino MSD	Vaccino Pasteur
Plasma	
HBsAg <i>ad</i> HBeAg -/+	HBsAg <i>ad e ay</i> HBeAg -
Purificazione	
Precipitazione con solfato di ammonio	Precipitazione con PEG
Cicli di centrifugazione	Cicli di centrifugazione
Digestione con pepsina pH2	Dialisi
Urea 8M	
Gel-filtrazione	Sterilizzazione per filtrazione
Formalina	Formalina
Vaccino	
20 ug di HBsAg/ml (adsorbito su idrossido di Al)	5 ug di HBsAg/ml (adsorbito su idrossido di Al)

TABELLA III.

CATEGORIE DI INDIVIDUI PER I QUALI LA VACCINOPROFILASSI
CONTRO L'EPATITE B È STATA RACCOMANDATA DALL'ASSESSORATO ALLA SANITÀ - REGIONE LOMBARDIA

Neonati di madri HBsAg positive.

Personale sanitario.

Soggetti con rischio aumentato di infezioni (emofiliaci, talassemici, emodializzati, politrasfusi, ritardati mentali istituzionalizzati).

I familiari dei soggetti emodializzati che prestino la loro opera d'assistenza per praticare emodialisi domiciliari, e i familiari di soggetti emofiliaci che assistano il proprio congiunto nella terapia con emoderivati.

Addetti ai servizi di raccolta, trasporto e smaltimento dei rifiuti.

Partners sessuali e bambini conviventi di soggetti HBsAg positivi.

Tossicodipendenti.

Omosessuali maschi.

Prostitute.

Soggetti che hanno subito una incidentale esposizione transcutanea o mucosa al virus.

Personale civile e militare di pronto intervento.

Bambini frequentanti asili-nido, scolari e studenti nella cui classe si verifichi un caso di epatite virale B o sia presente un portatore cronico di HBsAg.

TABELLA IV.

INCIDENZA DI INFEZIONE DA HBV IN SOGGETTI VACCINATI
IN RELAZIONE ALLA RISPOSTA ANTICORPALE

Risposta anticorpale mIU/ml	Numero di soggetti	% pazienti infettati (anno/follow-up)
0	69	16.7
10	69	8.9
10-49	116	8.9
50-99	94	2.7
100	425	0.7

(Hadler, 1986)

TABELLA V.

**TAPPE DI PREPARAZIONE E PURIFICAZIONE
DEL VACCINO RICOMBINANTE IN CELLULE DI LIEVITO**

- Estrazione dell'HBV-DNA da siero.
- Isolamento del gene S mediante enzimi di restrizione.
- Inserzione del frammento S in un vettore plasmidico.
- Introduzione del plasmide « trasformato » in cellule di *Saccharomyces Cerevisiae*.
- Espansione della coltura di lievito mediante « fermentazione ».
- Distruzione delle cellule di lievito.
- Precipitazione, filtrazione e cromatografia per la purificazione della proteina S.
- Sterilizzazione.
- Sospensione in idrossido di alluminio.

TABELLA VI.

**PREVALENZA DEI PORTATORI DI HBsAg
IN ALCUNE AREE ITALIANE**

	Prevalenza di HBsAg (%)
Milano	1,2
Afragola	14,4
Lodivecchio	20
Bergamo	5,9
Sondrio	10,9
Brescia	5,3
Como	2,1

TABELLA VII.

RAPPORTO COSTI

	Costo malattia —	Costo vaccinazione —
Giornate di degenza per cirrosi imputabile ad epatite 665.787 × 300.000 (costo per ogni giornata di degenza ospedaliera a carico del Fondo Sanitario Nazionale)	199.736.388.000	
Costo Vaccinazione Neonatale 580.000 neonati per 60.000 (spesa attuale per il vaccino ricombinante)		34.800.000.000

ALLEGATO I.

Quanto esposto nella relazione illustrativa è in accordo alla dottrina dominante, come rilevabile nelle seguenti pubblicazioni scientifiche inerenti l'argomento:

Zanetti A.R., Ferroni P., Bergamini F., Legnani F. Prevalence of HBeAg, anti-HBe and Dane particle-associated DNA polymerase activity in asymptomatic carriers of HBsAg. *Ric Clin Lab* 9, 35-39, 1979.

Giusti G., Galanti B., Gaeta G.B., Ruggiero G., Piccinino F. HBsAg carriers among blood donors in Italy: a retrospective survey of data from 189 blood banks. *Acta Hepato-Gastroenterol.* 28, 92-96, 1981.

Del Vecchio-Blanco C., Coltorti M. and a group of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) - Hepatitis B virus infection markers in chronic liver disease in Italy. The results of a multi-regional investigation. *Ital J Gastroenterol* 16, 195-200, 1984.

Beasley R.P., Hwang L.Y., Lin C.C., Stevens C.E., Wang K.Y., Sun T.S., Hsick F.J., Szmuness W. Hepatitis B immune globulin (HBIG) efficacy in the interruption of perinatal transmission of hepatitis B virus carrier state: Initial report of a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Lancet*, ii, 388-393, 1981.

Stevens C.E., Neurath R.A., Beasley R.P., Szmuness W. HBeAg and anti-HBe detection by radioimmunoassay: correlation with vertical transmission of hepatitis B in Taiwan. *J Med Virol* 3, 237-241, 1979.

Centers for Disease Control. Inactivated Hepatitis B virus vaccine. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 31: 317-322, 327-328, 1982.

Centers for Disease Control. Recommendations for protection against viral hepatitis. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 34: 313-324, 329-335, 1985.

Centers for Disease Control. Update on hepatitis B prevention. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 36: 354-360, 1987.

Servizio Epidemiologico-Settore Sanità e Igiene-Regione Lombardia. Morti per causa, età e sesso nelle USL della Lombardia-Anni 1980-81.

Notizie Sanità-Settore Sanità e Igiene-Regione Lombardia. Incidenza dei tumori e cause di morte in Lombardia. 1986.

Atti del Colloquio Nazionale su: « La vaccinazione contro l'epatite da Virus B: una scelta prioritaria di politica sanitaria ed economica ». Roma, Istituto Superiore di Sanità, 11 Maggio 1988.

ALLEGATO II.

COLLOQUIO SU: LA VACCINAZIONE CONTRO L'EPATITE B: UNA SCELTA PRIORITARIA DI POLITICA SANITARIA ED ECONOMICA. NOTE RIASSUNTIVE DEL DIRETTORE GENERALE SERVIZI IGIENE PUBBLICA - MINISTERO DELLA SANITÀ SU: NUOVE STRATEGIE DI LOTTA CONTRO L'EPATITE B

Il controllo dell'epatite B non può prescindere da interventi di prevenzione più tradizionale ed immediata diretti a riconoscere ed evitare le possibili fonti di contagio.

L'uso di materiale « a perdere », sia nel momento in cui vengono eseguiti prelievi o iniettati farmaci o vaccini, sia che si tratti di manovre diagnostiche e terapeutiche invasive, il controllo di ogni unità di sangue donato, la limitazione rigorosa ai soli casi di reale necessità delle trasfusioni, l'accurata selezione dei lotti di sangue per la produzione di emoderivati e l'adeguamento delle relative procedure di preparazione nella manipolazione del sangue, mantengono costante la loro validità preventiva.

Infatti la maggior attenzione che in tempi recenti è stata prestata a tali procedure in relazione a patologie diverse dall'epatite virale B ha certamente avuto grande importanza nel determinare la diminuzione della incidenza della malattia negli ultimi 30 mesi, benché il rapporto diretto tra i due fenomeni non sia al momento dimostrabile con rigorose metodiche statistico-epidemiologiche, così come non è quantificabile l'impatto epidemiologico delle campagne vaccinali contro l'epatite B condotte dal 1983 ad oggi.

La presenza dei portatori dell'infezione HBV nella popolazione adulta e la diffusione della malattia nelle età più giovani, ancora con un rapporto percentuale rispetto ad età più avanzate, ancora maggiore che in passato, confermano la necessità di mirare gli interventi di prevenzione vaccinale ai bambini, neonati da madre portatrice conviventi di portatori, residenti in zone ad alto tasso di portatori, allo scopo di ridurre l'incidenza della malattia in questi soggetti e quindi diminuire in futuro il numero di portatori cronici in tutte le età, riducendo così non semplicemente le occasioni ma anche le fonti stesse di contagio.

In tal senso è stato presentato e approvato dal Consiglio superiore di sanità ed è ora all'esame del Consiglio sanitario nazionale un decreto ministeriale tendente ad assicurare la vaccinazione gratuita presso le strutture pubbliche.

RACCOMANDAZIONI CONCLUSIVE

I relatori ed i partecipanti al Colloquio nazionale su « La Vaccinazione contro l'epatite B: una scelta prioritaria di politica sanitaria ed economica », tenutosi a Roma l'11 maggio 1988 dopo un ampio

studio del problema approvano il documento e le raccomandazioni che seguono:

1) la prevalenza dell'infezione da HBV in Italia è senza dubbio la più elevata dell'Europa occidentale ed assume valori decisamente preoccupanti non solo in alcune regioni dell'Italia meridionale, ma anche in alcune zone industrializzate del nord: la più grave conseguenza dell'elevato livello di endemia in Italia è l'alto tasso di mortalità per epatite cronica, cirrosi post-epatica ed epatocarcinoma;

2) l'osservazione di un decremento dell'incidenza di casi clinici negli ultimi tre anni tra gli adulti è probabilmente correlata al diffuso timore del contagio da HIV che ha ridotto la trasmissione sessuale dell'HBV.

In effetti, la prevalenza dei marcatori di infezione di HBV nella popolazione e di quelli dell'antigene delta, permane elevata, a testimoniare che la situazione non potrà essere risolta in via definitiva senza provvedimenti di immunoprofilassi specifica;

3) il carattere volontario che la vaccinazione ha assunto sinora in Italia, dove la profilassi è stata indirizzata ai soli gruppi a rischio per la limitata disponibilità del vaccino, ha fornito certamente buoni risultati individuali, senza potere, peraltro, ridurre il livello generale di endemia della infezione.

D'altra parte è chiaro che la lotta contro l'infezione da HBV non può essere vinta concentrando l'intervento vaccinale sulle sole categorie a rischio. Il successo recente degli interventi di eradicazione (vaiolo) e di eliminazione (poliomielite, difterite) nei confronti di altri microrganismi ad esclusivo *habitat* umano si è valso dell'intervento vaccinale esteso all'intera popolazione.

In questa direzione siamo confortati anche dal parere dell'OMS, che sostiene la necessità di estendere a tutti i nuovi nati la vaccinazione contro l'epatite B là dove la prevalenza dei portatori di HBsAg sia uguale o superiore al 2 per cento, situazione che è stata osservata nell'intero territorio nazionale.

Le puntuali analisi degli economisti hanno anche dimostrato che, effettuando la vaccinazione di massa dei nuovi nati in Italia, il rapporto costi-benefici diviene favorevole già quando esiste una prevalenza di portatori dell'1,8 per cento.

La dimostrazione dell'efficacia ed innocuità dei vaccini anti-epatici e, in particolare, di quelli da ingegneria genetica oggi disponibili, permette di intraprendere un'operazione di eradicazione proprio nel nostro Paese il quale, per la sua appartenenza al gruppo di quelli ad avanzato sviluppo socio-culturale, è forse l'unica area ad elevato livello di endemia in cui possa essere realizzata l'eradicazione dell'epatite B mediante una campagna di vaccinazione di tutti i nuovi nati.

In sostanza, le raccomandazioni al termine del colloquio di Roma possono essere le seguenti:

1) continuare ed intensificare l'intervento vaccinale nei confronti dei gruppi a rischio;

2) organizzare una campagna di vaccinazione di massa sui nuovi nati, almeno in quelle regioni ove la prevalenza dell'HBsAg lo giustifichi, sincronizzando la somministrazione del vaccino antiepatite alle vaccinazioni di obbligo, così come è già stato iniziato in alcune aree iperendemiche della Campania;

3) far sì che la vaccinazione antiepatite B divenga lo strumento per combattere l'incidenza non solo della malattia acuta, ma anche delle note sequele cronico-degenerative che la diffusione dell'HBV comporta (cirrosi, epatocarcinoma).

PROPOSTA DI LEGGE

ART. 1.

1. Al fine di prevenire l'insorgere e la diffusione dell'epatite virale B è fatto obbligo ai presidi del Servizio sanitario nazionale di sottoporre a vaccinazione contro l'epatite B tutti i nuovi nati, entro il primo anno di vita, secondo le condizioni e modalità previste con decreto del Ministro della sanità da emettere entro novanta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge.

2. La certificazione della avvenuta vaccinazione deve essere esibita all'atto della iscrizione alla scuola dell'obbligo a partire dal sesto anno dalla data di entrata in vigore della presente legge.

ART. 2.

1. Hanno diritto alla vaccinazione contro l'epatite B i soggetti appartenenti alle categorie a rischio individuate con decreto del Ministro della sanità da emanare entro novanta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge.

ART. 3.

1. Su richiesta dei soggetti di cui all'articolo 2 è fatto obbligo ai presidi del Servizio sanitario nazionale di procedere, previo esame di sangue volto ad accertare l'assenza dell'HBsAg, a vaccinazione con i vaccini specifici inclusi nel prontuario terapeutico del Servizio sanitario nazionale.

2. I responsabili dei presidi sanitari che procedono agli esami di che trattasi hanno il dovere di consegnare al soggetto, o a chi ne ha la legale rappresentanza, certificazione relativa con la specifica indicazione di quanto deve essere osser-

vato per evitare la trasmissione della infezione a terzi, nonché di ogni norma igienico-sanitaria da praticarsi per evitare la malattia epatica.

ART. 4.

1. Gli esami di laboratorio, le prestazioni del personale sanitario e parasanitario, l'acquisizione del vaccino sono esenti da ogni forma di *ticket*, onere o costo che restano a carico del Servizio sanitario nazionale.

ART. 5.

1. Viene istituito un Comitato nazionale presso il Ministero della sanità, secondo le modalità di attuazione previste con decreto del Ministro della sanità da emettere entro novanta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge, per la elaborazione di campagne di educazione e informazione sanitaria contro l'epatite B.

ART. 6.

1. Per far fronte agli oneri derivanti dall'attuazione della presente legge sono stanziati finanziamenti a valere sul Fondo sanitario nazionale per l'entità di lire 30 miliardi, 25 miliardi e 20 miliardi, rispettivamente per il primo, il secondo e il terzo anno successivi alla data di entrata in vigore della presente legge.