

RIVISTA ITALIANA DI RICERCHE MEDICHE E CHIRURGICHE

ITALIAN REVIEW OF MEDICAL AND SURGICAL RESEARCHES

 **Dr's**
Editrice "DOCTOR'S"

Spedizione in A.P. - 45% - Art.2. Comma 20/B Legge 662/96 - Filiale di Napoli - Rivista Trimestrale - n.2/4 - Apr.-Dic. 1998 - ISSN 1122-7311

Richard A. Kunin*

* Supported in part by
Neuroimmunotherapeutics Research Foundation

HEPATITIS VACCINATION: A FEW QUESTIONS.

LA VACCINAZIONE CONTRO L'EPATITE: ALCUNI QUESITI.

Riassunto

Il virus dell'epatite B produce linfociti citotossici (CTLs) che restano nel sangue anche decenni dopo l'episodio acuto e la guarigione clinica e sierologica. Sembra che i linfociti citotossici controllino la replicazione del virus dell'epatite B. Di conseguenza nei soggetti con epatite B cronica, coloro che hanno una debole risposta dei linfociti citotossici, presentano un alto carico virale.

Un editoriale di Arie Zuckerman, M.D., D.Sc. del Royal Free Hospital a Londra, informa che un milione di persone sono infettate ogni anno dal virus dell'epatite B e che 90.000 di queste restano infettate. Zuckerman fa riferimento al carcinoma epatocellulare come uno dei dieci cancri più comuni e al virus dell'epatite B come secondo solo a quelli provocati dal tabacco tra i carcinoma umani conosciuti. L'infezione persistente del virus dell'epatite B è un fattore essenziale nello sviluppo del carcinoma epatocellulare, a causa della inevitabile disfunzione epatica cronica, comprese l'epatite cronica attiva e la cirrosi, in una ampia percentuale di portatori (circa il 25%). Per citare l'autore, la riduzione nella prevalenza dell'antigene dell'epatite B fu accompagnata dal declino dell'incidenza annuale media del carcinoma epatocellulare nei bambini dai sei ai quattordici anni, passando dallo 0,70% per 100.000 abitanti tra il 1981 e il 1986 allo 0,36 tra il 1990 e il 1994.

Si può avere certezza con cifre così variabili? Si può approvare un programma universale di vaccinazione basandosi su questi dati? Si può avere certezza con le ulteriori informazioni che mostrano che l'incidenza del tumore al cervello aumentava a Taiwan nello stesso periodo? Si deve riflettere.

Inoltre, quale è, in relazione al fattore protezione, il rapporto tra i bambini dai sei ai dodici anni di Taiwan e i bambini americani che hanno avuto il vaccino dell'epatite B a dodici ore dalla nascita e altre due iniezioni a dodici mesi di vita?

All'età di sei anni la risposta immunitaria è matura, ma il responso cellulo-mediato (CMI), compresi i linfociti citotossici, a dodici mesi sono ad un livello pericolosamente basso. E per quanto tempo durerà la protezione se fornita in un periodo in cui il CMI si trova in un livello basso. Prima di preparare un programma di vaccinazione valido universalmente, devono essere presi in considerazione fattori quale l'età, l'alimentazione, fattori ambientali e ogni vaccino deve essere somministrato solo a quei gruppi e in quei paesi in cui risultati appropriati.

Parole chiave: Epatite B - Linfociti citotossici - Vaccinazione.

Hepatitis B virus infection produces cytotoxic T lymphocytes (CTLs) that persist in the blood for decades after clinical and serological recovery from the acute episode. It appears that CTLs control HBV replication, thus in chronic Hepatitis B those with weak CTL response have higher viral load.

Dr. Hugh Fudenberg, world-renowned immunologist, has stated that the old hepatitis vaccine in adults is of no value in therapy, can cause anaphylactic reactions, and sometimes contains hepatitis B virus¹. He refers to four reports of transmission of Hepatitis B from surgeon to patient despite the fact that none were positive for Hepatitis B core antigen and two had previously been vaccinated with HBV.²

Thinking to differ with his conclusion, I reviewed a large-scale study by Chang, Chan and Lai, reported in *The New England Journal of Medicine* in 1997³. This study touted major benefits of hepatitis B vaccination in children, especially a drop in the rate of hepatocellular carcinoma. Thus, the annual incidence of hepatocellular carcinoma in children age 6 - 14

years old in Taiwan declined from 0.78 (per 100,000 population) in 1981, before vaccination was begun, to 0.23 in 1992, after 8 years. At first glance, this seems to be good evidence in favour of vaccination: but the time span of the study was limited, with some children recruited in 1984 and others as late as 1990. The later recruits were followed for only two years.

Mass vaccination with HBV vaccine was introduced in 1984, but only to children of HBV positive mothers; then extended in 1986 to all newborns. In the three years, 1987 - 1990, all school children were phased in, and since 1990 adults were also included. The author announces that the incidence of hepatocellular carcinoma in children 6 to 9 years old declined from 0.52 for those born between 1974 and 1984 to 0.13 for those born between 1984 and 1986, a four-fold drop. At the same time, in an unvaccinated population over age 14, the incidence of liver cancer more than doubled, from 11.11 to 25.82 per 100,000.

Is the very large reduction in cancer for the two years, 1984 - 1988 an artifact? Consider ta-

Riv. It. Ric. Med. Chir. 1998; **2/4**: 73-76 (L'articolo in lingua italiana è riportato a pag. 75) **In redazione** il 30/07/98; **Corretto e revisionato** il 04/09/98; **Corrispondenza:** Richard A. Kunin, M.D., 2698 Pacific Avenue, San Francisco CA 94115.

ble of their report, which details the annual incidences of liver cancer for the age group 0 - 5 years. It is highly variable, a five-fold range, from 0.5 in 1983, 1987 and 1993; to 0.3 in 1982, 1984, 1989 and 1990; and 0.2 or less in 1985, 1986 and 1991. But the lowest incidence of hepatocellular carcinoma, only 0.1 per 100,000 was in 1986, when the newborns vaccinated since 1984 were at most 2 years old. Is it valid to compare a 2 year cancer exposure to a 5 year cancer exposure? Of course a shorter time translates into a lower risk; thus the vaccinated children would almost certainly appear to have a lower cancer rate when measured at this time; however the numbers might change after another 3 years of follow-up.

Actually, there does not appear to be a significant reduction in hepatoma cellular carcinoma in the children until 1993 and even that is too soon to be sure, since some of the children are only 3 years old. And we know little about adverse reactions and possible late complications of the vaccine.

An editorial by Arie Zuckerman, M.D., D.Sc, of Royal Free Hospital in London, tells us^a that a million people are infected with HBV in Europe each year and that 90,000 of these become chronically infected. He refers to hepatocellular carcinoma as one of the 10 most common cancers, and HBV as second only to tobacco among known human carcinogens. Persistent HBV infection is an essential factor in the development of hepatocellular carcinoma because of the relentless progression to chronic liver disease, including chronic active hepatitis and cirrhosis, in a large proportion of carriers (approximately 25 percent).

Using the woodchuck as an animal model of hepatitis B infection, he explains that liver tumors develop in virtually all animals infected experimentally during the neonatal period. He points to success of the Taiwan immunization program in reducing the number of six year old children in an active HBV carrier state, dropping from 10 percent in the period 1981 - 1986, to 0.9 percent in the period from 1990 to 1994. The drop occurred as the proportion of infants immunized against hepatitis B increased from 15 percent of children born to mothers at high risk during the earlier period to about 90 percent of all newborn infants during the later period. To quote the author, reduction in the prevalence of hepatitis B surface antigen was accompanied by a decline in the average annual incidence of hepatocellular carcinoma in children 6 to 14 years of age, from 0.70 per 100,000 between 1981 and 1986 to 0.57 between 1986 and 1989 and 0.36 between 1990 and 1994^a.

Is that sufficient evident to be convincing or is it possible that these positive interpretations are

due to a public health bandwagon effect? Immunization were not begun for children age 6 and above until 1988 and 1989. When the vaccinations were given to primary and then middle school students, age 6 to 14 years old. But the incidence of liver cancer in this age group, which dropped from 0.78 in 1981 to 0.65 in 1984, before the vaccination program was begun, now increased to 0.59 in 1989 and 0.62 in 1990, the first two years of the school programs. It was only in 1991 that the rate began to drop, and fell to 0.23 in 1993. But than in 1994, it doubled up to 0.48 again. Variance is what we see here.

Do you feel comfortable with numbers as variable as this? Would you endorse a world-wide, universal program of vaccination on such data? Are you comfortable with the additional information which shows that the incidence of brain tumor increased in Taiwan during this same period? Think of it; in 1983, before the program was begun, brain tumor incidence was 0.89, but then escalated to 1.58 in 1988, 1.57 in 1989, 1.27 in 1990 and then up to 1.58 again in 1991 and 1.52 in 1992. If we wish to presume that the impact of vaccination was sufficient to decrease liver cancer, why not consider that it might also promote a degree of inflammation, perhaps akin to allergic encephalitis, and that this could act as a brain tumor promoter! Is it worthwhile to reduce liver cancer equivocally while increasing brain tumors unequivocally? Is massive hepatitis B vaccination safe? Do the benefits outweigh the risks? Is the data sufficient to argue the point?

These questions must be asked with regard to this and other mass vaccination programs especially those in which case reports raise the possibility of adverse reactions.

In another context, what is the relevance of protection of 6 to 12 year olds in Taiwan to protection of American infants given the hepatitis B vaccine at 12 hours of life and with two additional injections by 12 months of age? At 6 years of age, the immune response is mature but the cell mediated response including CTLs are still at dangerously low levels at 12 months. And how long will protection last if given at a time when CMI is low? Furthermore, hepatitis B is a problem only in those third-world countries or under-deprived areas of first world countries where sewage disposal is a problem. In the USA, in the absence of intravenous drug use or exposure to users, hepatitis B in non-impooverished individuals does not occur. For all practical purposes, it never occurs in the US in non-impooverished infants. Before calling for world-wide vaccination schemes, age, nutrition and environmental factors must be taken into consideration and each vaccine given only to that group in those countries in which it is appropriate.



Abstract

Hepatitis B virus infection produces cyto-toxic T lymphocytes (CTLs) that persist in the blood for decades after clinical and serological recovery from the acute episode. It appears that CTLs control HBV replication, thus in chronic Hepatitis B those with weak CTL response have higher viral load.

An editorial by Arie Zuckerman, M.D., D.Sc, of Royal Free Hospital in London, tells us that a million people are infected with HBV in Europe each year and that 90,000 of these become chronically infected. He refers to hepatocellular carcinoma as one of the 10 most common cancers, and HBV as second only to tobacco among known human carcinogens. Persistent HBV infection is an essential factor in the development of hepatocellular carcinoma because of the relentless progression to chronic liver disease, including chronic active hepatitis and cirrhosis, in a large proportion of carriers (approximately 25 percent).

Reduction in the prevalence of hepatitis B surface antigen was accompanied by a decline in the average annual incidence of hepatocellular carcinoma in children 6 to 14 years of age, from 0.70 per 100,000 between 1981 and 1986 to 0.57 between 1986 and 1989 and 0.36 between 1990 and 1994.

Do you feel comfortable with numbers as variable as this? Would you endorse a world-wide, universal program of vaccination on such data? Are you comfortable with the additional information which shows that the incidence of brain tumor increased in Taiwan during this same period? Think of it.

In another context, what is the relevance of protection of 6 to 12 year olds in Taiwan to protection of American infants given the hepatitis B vaccine at 12 hours of life and with two additional injections by 12 months of age? At 6 years of age, the immune response is mature but the cell mediated response including CTLs are still at dangerously low levels at 12 months. And how long will protection last if given at a time when CMI is low?

Before calling for world-wide vaccination schemes, age, nutrition and environmental factors must be taken into consideration and each vaccine given only to that group in those countries in which it is appropriate.

Key words: Hepatitis B - Cytotoxic T lymphocytes - Vaccination.

References

1) Fudenberg, H.H. Presentation, *First International Symposium on Vaccines*; (Aug 31, 1997) Sponsored by National Vaccine Information Centre. Hazards of Vaccines.
 2) The Incident Investigation Teams and others. (1997) *Transmission of Hepatitis B from Four Infected Surgeons without Hepatitis B_e antigen*. N. Engl J. Ed. 336: 178-184.

3) Chang, M.-E., Chen, C.-J., Lai, M.-M.S.Hsu, H.-M. et al (1997) *Universal Hepatitis B Vaccination in Taiwan and the Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Children*. N. Engl. J. Med. 336: 1885-1859 (June 26).
 4) Lemon, S.M., Thomas, D.L. (1997). *Drug Therapy: Vaccines to Prevent Viral Hepatitis*. N. Engl. J. Med. 336: 196-204.

LA VACCINAZIONE CONTRO L'EPATITE: ALCUNI QUESITI.

Richard A. Kunin, M.D.*

* finanziato in parte da Neuroimmunotherapeutics Research Foundation

Il virus dell'epatite B produce linfociti citotossici (CTLs) che restano nel sangue anche decenni dopo l'episodio acuto e la guarigione clinica e sierologica. Sembra che i linfociti citotossici controllino la replicazione del virus dell'epatite B. Di conseguenza nei soggetti con epatite B cronica coloro che hanno una debole risposta dei linfociti citotossici, presentano un alto carico virale.

Il dottor Hugh Fudenberg, immunologo di fama internazionale, ha affermato che il vecchio vaccino dell'epatite B non è negli adulti di supporto alla terapia, che provoca reazioni anafilattiche, e che, in alcuni casi, contiene il virus dell'epatite B. Egli fa riferimento a quattro casi di trasmissione dell'epatite B dal chirurgo al paziente, nonostante il fatto che nessuno dei due fosse risultato positivo all'antigene principale dell'epatite B e che entrambi fossero stati precedentemente vaccinati contro l'epatite B.

Pensando di dissentire dalle conclusioni del dottor Fudenberg, ho esaminato lo studio condotto su vasta scala, di Chang, Chan e Lai, riportato nel *New England Journal of Medicine*, nel 1997³. Questo studio sottolinea i benefici della vaccinazione contro l'epatite B nei bambini, specialmente un calo nella percentuale del carcinoma epatocellulare. In questo modo, l'incidenza annuale del carcinoma epatocellulare nei bambini di Taiwan, di età compresa tra i sei e i quattordici anni, è diminuito passando dallo 0.78 (per 100.000 abitanti) nel 1981, prima che i bambini fossero vaccinati, allo 0.25 nel 1992, dopo otto anni. A prima vista, questo sembra supportare positivamente la vaccinazione, ma lo studio considera un arco di tempo limitato, con alcuni bambini convocati nel 1984 e altri solo nel 1990. Gli ultimi bambini ad essere chiamati furono seguiti solo per due anni.

La vaccinazione su ampia scala contro

l'epatite B si ebbe nel 1984, ma solo per i bambini le cui madri risultavano positive all'epatite B. In seguito, nel 1986 si estese a tutti i neonati. In tre anni, dal 1987 al 1990, tutti i bambini in età scolastica furono vaccinati, e dal 1990 anche tutte le persone adulte. L'autore annuncia che l'incidenza del carcinoma epatocellulare nei bambini di età compresa fra i sei e i nove anni era diminuita passando dallo 0.52, per quelli nati tra il 1974 e il 1984, allo 0.13 per quelli nati tra il 1984 e il 1986, con un calo quattro volte maggiore. Contemporaneamente, in una popolazione non vaccinata di età superiore ai quattordici anni, l'incidenza del cancro al fegato è più che raddoppiata, passando dall'11,11 al 25,82 su 100.000 abitanti.

È un dato non supportato l'ampia riduzione della percentuale di cancro nei due anni dal 1984 al 1988? Analizziamo la tabella del loro studio, che dà in dettaglio le incidenze annuali del cancro al fegato per il gruppo di età compresa fra zero e cinque anni. Varia altamente, con un intervallo cinque volte maggiore, passando dallo 0.5 nel 1983, nel 1987 e nel 1993 allo 0.3 nel 1982, nel 1984, nel 1989 e nel 1990, dallo 0.2 o meno nel 1985, nel 1986 e nel 1991. Ma la più bassa incidenza di carcinoma epatocellulare, con solo lo 0.1 ogni 100.000 abitanti, si ebbe nel 1986, quando i neonati vaccinati dal 1984 avevano al massimo due anni. Si può paragonare un'esposizione al cancro di due anni ad uno di cinque? Naturalmente un periodo breve si traduce in un rischio più basso. In tal modo, se prendiamo in considerazione questo periodo, sembrerebbe, quasi sicuramente, che i bambini vaccinati abbiano un più basso tasso di cancro; comunque questi dati potrebbero cambiare dopo tre anni di follow-up.

In verità, la riduzione nel carcinoma epatocellulare nei bambini fino al 1993 non sembra essere significativa, anche se è troppo presto per esserne sicuri, poiché alcuni bambini hanno solo tre anni. Inoltre, non conosciamo abbastanza le reazioni inattese e le possibili complicazioni provocate dal vaccino.

Un editoriale di Arie Zuckerman, M.D., D.Sc, del Royal Free Hospital a Londra, informa che

un milione di persone sono infettate ogni anno dal virus dell'epatite B e che 90.000 di queste restano infettate. Zuckerman fa riferimento al carcinoma epatocellulare come uno dei dieci cancri più comuni e al virus dell'epatite B come secondo solo a quelli provocati dal tabacco tra i carcinomi umani conosciuti. L'infezione persistente del virus dell'epatite B è un fattore essenziale nello sviluppo del carcinoma epatocellulare, a causa della inevitabile disfunzione epatica cronica, comprese l'epatite cronica attiva e la cirrosi, in una ampia percentuale di portatori (circa il 25%).

Usando la marmotta americana come cavia ideale per l'infezione dell'epatite B, Zuckerman spiega che i tumori al fegato si sviluppano effettivamente in tutti gli animali infettati in via sperimentale durante il periodo neonatale. Egli fa riferimento ai buoni risultati dati dal programma di immunizzazione svolto a Taiwan che ha portato la riduzione del numero di bambini di sei anni che erano portatori del virus dell'epatite B, calando dal 10% nel periodo dal 1981 al 1986, allo 0.9% nel periodo dal 1990 al 1994. Il calo si verificava mentre la percentuale di neonati immunizzati contro l'epatite B aumentava passando dal 15% dei bambini nati da madri ad alto rischio durante il primo periodo, a circa il 90% di tutti i bambini nati nel periodo successivo. Per citare l'autore, la riduzione nella prevalenza dell'antigene dell'epatite B fu accompagnata dal declino dell'incidenza annuale media del carcinoma epatocellulare nei bambini dai sei ai quattordici anni, passando dallo 0.70% per 100.000 abitanti tra il 1981 e il 1986 allo 0.36 tra il 1990 e il 1994⁴.

Sono questi dati sufficientemente validi o è possibile che queste interpretazioni positive siano dovute all'effetto trainante della salute pubblica? L'immunizzazione non era iniziata per i bambini di sei anni o più grandi fino al 1988 e 1989, quando la vaccinazione fu imposta nelle scuole elementari e nelle medie ai ragazzi di età compresa fra sei e quattordici anni. Ma l'incidenza del cancro al fegato in questo gruppo di ragazzi che diminuiva passando dallo 0.78 nel 1981 allo 0.65 nel 1984, prima che il programma di vaccinazione fosse

iniziato, aumentava ora, passando dallo 0,59 nel 1989 allo 0,62 nel 1990. Fu solo nel 1991 che la percentuale cominciò a calare fino allo 0,23 nel 1993. Ma poi nel 1994 raddoppiò fino allo 0,48 di nuovo. Le variazioni sono quelle che possiamo vedere qui.

Si può avere certezza con cifre così variabili? Si può approvare un programma universale di vaccinazione basandosi su questi dati? Si può avere certezza con le ulteriori informazioni che mostrano che l'incidenza del tumore al cervello aumentava a Taiwan nello stesso periodo? Si deve riflettere. Nel 1983, prima dell'inizio del programma di vaccinazione, l'incidenza del tumore al cervello era dello 0,89, ma poi era passato all'1,58 nel 1988 all'1,57 nel 1989, all'1,27 nel 1990 e poi di nuovo all'1,58 nel 1991 e del 1,52 nel 1992. Se si vuole presumere che la vaccinazione fosse sufficiente per far diminuire il cancro al fegato, perché non considerare che essa potrebbe

anche favorire un grado di infiammazione, forse simile all'encefalite allergica, e che questa potrebbe provocare l'insorgenza del tumore al cervello. Vale la pena ridurre con sicurezza il cancro al fegato mentre aumenta senza dubbio il cancro al cervello? Dà sicurezza la vaccinazione su ampia scala contro l'epatite B? I benefici superano i rischi? I dati sono sufficienti per sostenere questo?

Queste domande debbono essere poste in relazione a questo e agli altri programmi di vaccinazione su ampia scala, specialmente quelle che aumentano la possibilità di reazioni improvvise.

Inoltre, quale è, in relazione al fattore protezione, il rapporto tra i bambini dai sei ai dodici anni di Taiwan e i bambini americani che hanno avuto il vaccino dell'epatite B a dodici ore dalla nascita e altre due iniezioni a dodici mesi di vita?

All'età di sei anni la risposta immunitaria è

matura, ma il responso cellulo-mediato (CMI), compresi i linfociti citotossici, a dodici mesi sono ad un livello pericolosamente basso. E per quanto tempo durerà la protezione se fornita in un periodo in cui il CMI si trova in un livello basso. Inoltre l'epatite B costituisce un problema in quei paesi del terzo mondo e in quelle zone sottosviluppate e in quei paesi evoluti dove il sistema fognario è un problema.

Negli Stati Uniti in assenza di uso di droga per via endovenosa o la vicinanza a coloro che ne fanno uso, l'epatite B non si verifica in quei individui non indeboliti. Per tutti i fini pratici, non si verifica mai in quei bambini non indeboliti negli Stati Uniti. Prima di preparare un programma di vaccinazione valido universalmente, devono essere presi in considerazione fattori quale l'età, l'alimentazione, fattori ambientali e ogni vaccino deve essere somministrato solo a quei gruppi e in quei paesi in cui risulti appropriato.