

Je k dosažení celoživotní imunity proti VH-B třeba opakovaného očkování ?

(Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity ?)

Společné stanovisko Evropské konsenzuální skupiny pro imunitu při VH-B.

Lancet, Vol.355, 12.2.2000, č.9203, s.561-5

Volně přeložil MUDr. Vladimír Plesník

Dlouhodobá ochrana před závažným onemocněním způsobeným virem hepatitidy typu B (HBV) a jeho chronickým nosičstvím závisí na imunologické paměti, umožňující reagovat na opakovaný styk s antigenem rychlou anamnestickou tvorbou protilátek. Tato paměť asi přetrvává u imunokompetentních osob nejméně 15 let. Dosud nemáme žádné důkazy, že u imunokompetentních osob, reagujících na základní očkování tvorbou ochranné hladiny protilátek, by bylo přeočkování HB vakcínou nutné. Všechny řádně očkované osoby mají známky imunity v podobě přetrvávající hladiny anti-HBs a/nebo stimulace B-buněk in vitro, či anamnestické reakce na čelendžování vakcínou. Přesto některé státy a zařízení vyžadují pro některé rizikové skupiny revakcinaci. Ta může sloužit k prohloubení ochranné imunity proti benignímu prolomení imunity. U imunokompromitovaných osob se doporučuje pravidelné sledování hladiny anti-HBs a revakcinace klesne-li titer protilátek pod 10mIU na ml. Aby bylo možné potvrdit chybění klinicky závažné epizody VH-B a zjistit, zda po 15 letech nedojde ke vzniku nosičství, je třeba pokračovat ve sledování očkovanců. Stejně je potřebné monitorovat osoby, u nichž po základním očkování nevznikla ochranná hladina anti-HBs.

S cílem omezit závažnost nákaz vyvolávaných HBV, doporučila SZO v r.1991 zařazení pravidelného očkování proti VH-B do očkovacích programů všech států. Došlo k podstatnému pokroku: přes 100 států zavedlo celonárodní či regionální vakcinační programy s očkováním všech kojenců nebo mladistvých.

I když ochranný účinek základního očkování HB vakcínou byl spolehlivě prokázán, ani v Evropě, natož ve světě, není jednoty v názoru na potřebu revakcinace pro udržení ochrany. Zřejmé je to v odlišných předpisech pro revakcinaci zdravotníků v evropských zemích a v USA (tab.1). Koncem roku 1998 se rozhodli odborníci z Evropy přezkoumat potřebu revakcinace HB vakcínou (tab.2). Posuzovali dvě kritéria nepotřebnosti revakcinace: jednak výbornou anamnestickou reakci na opakující se expozici HBV nebo revakcinaci HB vakcínou, jednak přetrvávání ochranné imunity, zprostředkované zvláště B buňkami, nalézané při klesající či již vymizelé hladině protilátek anti-HBs.

Pokud by revakcinace nebyla nutná došlo by ke značným úsporám jak ve vyspělých, tak hlavně v rozvojových státech. Pojem "bústr" se vztahuje na aplikaci vakcíny za nějakou dobu po dokončení série základního očkování, s cílem navodit ochrannou imunitu před závažnou infekcí, vedoucí k objevení se HBsAg v séru a k onemocnění. Termín "bústr" se nevztahuje na lehkou až asymptomatickou infekci, při níž dochází k sérokonverzi anti-HBc s přechodnou virémií, ale bez klinických potíží.

Postvaccinační hladina anti-HBs

Intensita imunitní reakce na podání HBsAg, která je podstatou očkování proti VH-B, se od prvopočátku určovala stanovením hladiny anti-HBs pomocí komerčních vyšetřovacích souprav. Byť se hladina nad 10 mIU/ml všeobecně považuje za ochrannou, možnost že nižší hladiny anti-HBs by mohly maskovat závažnou infekci HB projevující se nálezem HBsAg, vedla v některých státech k tomu, že jako ochrannou určili až vyšší hladiny anti-HBs (100 mIU/ml v Anglii). Délka přetrvávání anti-HBs úzce souvisí s maximální výškou hladiny anti-HBs po očkování. Hladina protilátek klesá v několika prvních letech po očkování mnohem rychleji než v později.

Anamnestická protilátková odpověď

Při základním očkování třemi dávkami HB vakcíny (0, 1 a 6 měsíců) obvykle dvě první dávky stačí k navození tvorby anti-HBs a k navození anamnestické reakce imunitního systému na opakovaný styk s antigenem. Třetí dávka již stimuluje tuto anamnestickou odpověď: hladiny anti-HBs jsou vyšší než po prvních dvou dávkách a sérové protilátky vznikají rychleji. I když třetí dávka základního očkování se biologicky uplatňuje již jako "bústr", neměla by být zaměňována s přeočkováním.

Udržování hladiny protilátek nad 10 mIU/ml není pro ochranu před klinicky závažnou infekcí HBV rozhodující. Proliferace klonu buněk senzibilizovaných prvotním stykem s HBsAg vede ke vzniku populace paměťových B-lymfocytů. Při opakovaném styku se specifickým antigenem se mohou tyto lymfocyty během několika dnů rychle pomnožit, diferencovat a produkovat anti-HBs. I očkovaní bez detekovatelné hladiny anti-HBs mohou mít po mnoha letech od základního očkování mohutnou anamnestickou imunitní reakci.

Po přeočkování významně stoupnou titry anti-HBs již během 3-5 dnů. Přirozená infekce HBV probíhající po 4-12 týdenní inkubaci, je mírnější nebo zcela chybí následkem rychlé aktivace paměťových B-lymfocytů. Je zde velice malé riziko, že krátké zpoždění tvorby protilátek po nákaze umožní infekci hepatocytů. Neznáme však žádný publikovaný případ, kdy by očkovanec s benigním, krátkodobým prolomením imunity (t.j. se vznikem anti-HBc, ale bez objevení se HBsAg), byl z této příčiny postižen chronickou hepatitidou. Skupina výzkumníků kolem Beasleyho prokázala, že HBsAg pozitivní thajští státní zaměstnanci, měli velké riziko vzniku primárního hepatocelulárního karcinomu (PHC). Ve své studii také zjistili, že PHC vznikl i u 3 z 19.000 HBsAg negativních ale anti-HBc pozitivních zaměstnanců. Zdá se, že je jen velmi malá možnost vzniku PHC u osob majících jako jediný marker předchozí nákazy virem HB protilátky anti-HBc. V době studie však ještě nebyl znám virus hepatitidy typu C. Tyto osoby s anti-HBc mohly být infikovány VHC.

Persistence imunity při poklesu hladiny protilátek

Sledování populačních skupin s vysokou expozicí HBV svědčí pro hypotézu, že imunitní paměť zajišťuje dlouhodobou ochranu před klinicky závažným prolomením imunity. Například ze 74 čínských dětí, očkovaných pro HBsAg pozitivitu rodičky po porodu, (při uváděné 70-90% frekvenci perinatálního přenosu HBV), mělo po 9 letech jen 38 (51%) dětí titry anti-HBs nad 10 mIU/ml. Velké riziko přenosu HBV na děti HBsAg pozitivních matek dokládá 7 dětí, majících známky benigního prolomení imunity. Žádné však nemělo detekovatelný HBsAg, což svědčí o dlouhodobé ochraně dětí, očkovaných při porodu. Ze 171 tajvanských dětí, očkovaných ve stejné situaci, bylo 140 sledováno až 5 let: 83 % z nich mělo anti-HBs v titrech vyšších než 10

mIU/ml. Relativní výskyt nákazy HBV mezi HBsAg negativními dětmi činil ročně, podle opětovného vzniku anti-HBc, 2 %, ale nikdy nevznikla HBsAg pozitivita.

Imunitní paměť navozená očkováním

Existenci HBsAg-specifické skupiny paměťových B-lymfocytů dokládá mimořádně vyšší odpověď anti-HBs na třetí dávku základního očkování. Přežívání paměťových B-lymfocytů je podstatou ochrany před klinicky významným prolomením imunity i chybí-li protilátky.

Tato HBsAg-specifická paměť je udržována v periferním oběhu i když očkovanec už nemá protilátky. Při sledování 465 zaměstnanců nemocnic, kteří byli očkovaní proti VH-B, mělo téměř 30 % hladiny anti-HBs nižší než 10 mIU/ml až 15 let po základním očkování. Zaměstnanci bez detekovatelných protilátek byli vyšetřeni za účelem průkazu jejich imunitní paměti pomocí bodové ELISA B-buněk (prokazuje protilátky a další působky pravidelně produkované lymfocyty), nebo zjišťováním anamnestické reakce na revakcinaci. Všichni vykazovali známky dřívějšího styku s HBsAg. Přítomnost epitopů HBsAg aktivuje také T-lymfocyty a proliferaci příslušného klonu dochází k narůstání počtu buněk. Kinetika protilátkové odpovědi na stimulaci antigenem úzce souvisí s reakcí T-buněk. Cytokininy, které uvolňují senzibilizované pomocné T-buňky, mohou stimulovat vývoj cytotoxických T-buněk a přirozených buněk-zabíječů, které mohou přímo napadat buňky infikované virem. Populace senzibilizovaných T-buněk se synergicky účastní činnosti paměťových B-buněk.

Tam kde chybí levná a praktická souprava ke zjišťování dalších projevů imunitní senzibilizace po základním očkování (např. testy imunoproliferace), lze hodnotit velikost imunitní reakce a senzibilizace podle maximální hladiny postvakcinačně vzniklých anti-HBs. Výška titru 10 mIU/ml a větší je známkou imunoprimingu (senzibilizace).

Trvání imunitní paměti je stále předmětem výzkumu. Pokračují studie sledující očkované žijící ve skupinách s vysokým rizikem infekce. Dosud publikované výsledky vypadají velmi nadějně. Např. desetileté sledování 1630 osob z komunity s vysokou prevalencí infekce HBV ukázalo, že jen u 13 (0,8%) došlo k objevení se anti-HBc a nikdo neonemocněl.

Non-respondenti

V některých případech vede podání další dávky vakcíny osobám slabě reagujícím, nebo nereagujícím na základní očkování, ke vzniku protilátkové odpovědi a imunitní senzibilizaci. Je však zřejmé, že někteří zdánlivě nereagující očkovaní jsou ve skutečnosti po základním očkování senzibilizováni byť nemají detekovatelné protilátky. U některých dochází za několik let od základního očkování při revakcinaci k anti-HBs odpovědi. Chiaramonte se spolupracovníky se domnívá, že u těchto zdánlivých non-respondentů mohla po základním očkování vzniknout buněčná imunita bez protilátkové odpovědi a že ta se objeví až po přeočkování. Dokud však nebude více poznatků o této zvláštní reakci na základní očkování, **mělo by se usilovat o vznik hladiny anti-HBs v titru aspoň 10 mIU/ml podáváním dodatečných dávek vakcíny po základním očkování.**

Samostatnou skupinu, u níž nelze spoléhat na ochranu imunitní paměti, představují imunokompromitované osoby. U osob z této skupiny dochází přes jejich očkování ke klinicky závažným onemocněním.

Doporučovaná revakcinace

Zajištění ochrany proti HBV nákaze/onemocnění spočívá v respektování třech možných postupů:

- spolehnout se na to, že ochranu před klinicky závažným onemocněním zajišťuje spíše imunitní paměť než revakcinace
- pravidelná revakcinace všech očkovaných bez ověřování hladiny anti-HBs
- stanovení hladiny anti-HBs za měsíc po poslední dávce základního očkování nebo revakcinace a následné přeočkování až před poklesem hladiny anti-HBs na minimální ochrannou hodnotu.

Další poznatky o trvání imunitní paměti zřejmě ovlivní budoucí schemata revakcinace. Jak však postupovat nyní? Koho a kdy přeočkovávat? **Zbytečná revakcinace je plýtváním**, přeočkovávat by se mělo jen v době, kdy se očkovaný stává vnímavým ke klinicky zjevnému onemocnění. Je tedy třeba separátně hodnotit potřebu revakcinace u populačních skupin s různým rizikem nákazy HBV.

Děti a mladiství

Ukázalo se, že imunitní paměť, vzniklá v kojeneckém věku, je robustní. V jedné studii, uskutečněné v oblasti s nízkým výskytem infekce HBV (tedy i s malou šancí bústu po přirozeném styku s HBV), se ukázalo, že postvakačně vzniklá imunitní paměť přetrvává u dětí očkovaných v kojeneckém věku minimálně 12 let. Jiná studie u dětí v Číně, očkovaných ve věku 3-36 měsíců, vedla k ochraně trvajícím až 15 let. Zde se však mohl uplatnit vliv bústu po přirozeně získané infekci. Další longitudinální studie ukážou, zda dochází ke klinicky významnému prolomení imunity a pokud ano, v jakém věku k němu dochází, aby bylo možné stanovit dobu případné revakcinace. Dosud nejsou **žádné známky potřeby přeočkování dětí nebo mladistvých**. Je však nezbytné, aby v kojeneckém věku dostali všechny tři dávky základního očkování

Zdravotníci a jiní pracovníci s profesionálním rizikem nákazy

V řadě států je doporučováno očkování zdravotníků a jiných osob, s profesionálním rizikem infekce HBV, proti VH-B. Je tím dosaženo nejen snížení nemocnosti pracovníků, ale i rizika přenosu HBV na pacienty. Existuje teoretické riziko, že očkovaný zdravotník se může po ztrátě anti-HBs krátkodobě infikovat a pak nakazit pacienta. Tato možnost vedla některé úředníky k doporučování pravidelné revakcinace tak, aby byla udržena hladina anti-HBs. Víme však, že za těchto okolností nikdy nedošlo k přenosu na pacienta **a nedoporučujeme revakcinaci zdravotníků**. Pokud by byl přenos prokázán, bylo by třeba zvážit potřebu revakcinace.

Základní očkování vede k ochraně. Zjistí-li se při postvakačním vyšetření protilátek, že nebylo dosaženo přiměřené imunitní stimulace, doporučujeme tento postup:

- vyšetření markerů současné nebo dřívější infekce (nález HBsAg nebo anti-HBc)
- aplikaci další dávky vakcíny
- opakované stanovení hladiny anti-HBs odlišnými metodami
- uvážit pasivní imunizaci po expozici pomocí specifického imunoglobulinu HBIG.

Doporučujeme očkovat každého zdravotníka nemajícího doklad o očkování proti VH-B.

Intravenózní toxikomani

Ve většině průmyslově vyspělých států jsou toxikomani, kteří si aplikují drogu společnými jehlami, jedinou populační skupinou, která je ohrožena krví, nevyšetřenou na přítomnost virových patogenů. V oblastech nízké endemicity infekce HBV je nitrožilní aplikace drog nejčastější cestou přenosu HBV. Vzhledem k praktickým obtížím by mělo být u těchto osob uvažováno o vyšetření hladiny anti-HBs po očkování jen v případech, kdy toxikoman trpí defekty imunity (např. je HIV+).

V současnosti není důkazů o potřebě revakcinace těchto osob.

Rizikové sexuální chování

U zdravých a imunokompetentních (HIV negat.) osob není žádných známek o tom, že by postvakcinační imunitní paměť na HBsAg klesala u promiskuitních osob rychleji než u ostatních. Zdá se, že došlo-li po základním HB-očkování k senzibilizaci, trvá ochrana proti onemocnění, založená na imunitní paměti, nejméně 15 let. Zařízení péče o veřejné zdraví by se měla snažit o identifikaci osob s rizikovým sexuálním chováním a zajistit jejich základní očkování proti VH-B, ale **revakcinace není u nich nutná.**

Imunokompromitované osoby

Pacienti s poruchou imunitních funkcí, jako např. pacienti s chronickým selháváním ledvin nebo HIV+ osoby, mívají častěji nižší maximální hladiny anti-HBs, než imunokompetentní osoby. Také jejich primární a anamnestické imunoreakce probíhají pomaleji. Není dostatek poznatků o vydatnosti a trvání imunologické paměti u těžce imunokompromitovaných pacientů. Byly však publikovány případy HBsAg pozitivních infekcí u pacientů na dialýze, u kterých vymizely protilátky. Je tedy do jisté míry opodstatněné **přeočkování tak, aby u imunokompromitovaných osob byla udržena hladina anti-HBs na 10 mIU/ml.** To doporučuje také u pacientů léčených hemodialýzou Americká poradní komise pro imunizaci. U pacientů nereagujících na základní očkování, se doporučuje zdvojnásobit dávky vakcíny, nebo podat další dávky. Je dobré snažit se o aplikaci vakcíny v době, kdy imunoreaktivita pacienta je ještě velká, např. před zahájením hemodialýzy. Protože protilátky u imunokompromitovaných osob persistují kratší dobu než u imunokompetentních osob, je vhodné **opakovat vyšetření hladiny anti-HBs každých 6-12 měsíců.**

Turisté

Není důvodu domnívat se, že imunologická paměť je u těchto osob oslabená. Pokud turisté mají základní očkování s prokázanou anti-HBs odpovědí jejich **revakcinace se nedoporučuje.**

Chovanci v psychiatrických ústavech

Dlouho je známo vyšší riziko nákazy HBV v těchto ústavech. Nejvyšší riziko mají muži se Downovým syndromem. Zdá se, že také je u nich vyšší nebezpečí chronicity infekce.

Bylo referováno o dlouhodobé ochraně duševně retardovaných dospělých osob. Osoby se základním očkováním před 11 lety (intervaly 0,1,6, nebo nedošlo-li k titru anti-HBs 100 mIU/ml v intervalech 0,1,6 a 12 měsíců) revakcinovali po 5 letech. Rychlá a vysoká odpověď prokázala intaktní imunologickou paměť. Ani do skončení

jedenáctiletého sledování nedošlo mezi nimi k onemocnění. Tyto zprávy svědčí o výborné dlouhodobé ochraně, **nevyžadující jakoukoliv revakcinaci**. Pro riziko horizontálního přenosu infekce v takových ústavech, měl by mít jejich personál základní očkování proti VH-B, podobně jako je mají jiní zdravotníci.

Blízké kontakty nosičů HBsAg a imigrantů

Blízké kontakty nosičů HBsAg, nemající serologické známky prožití nákazy HBV, by měly být očkovány. Přistěhovalci a adoptované děti z vysoce endemických oblastí VH-B, kteří se usazují v oblastech nízké endemicity, mohou pro blízké kontakty představovat větší riziko nákazy.

Pokud při prevakcinačním vyšetření se u nich zjistí známky chronické infekce HBV, měl by ošetřující lékař zajistit, aby všechny osoby žijící v těsném kontaktu s nimi, měly základní očkování proti VH-B. Revakcinace těchto kontaktů není nutná. Pokud se však nenajdou žádné známky infekce nebo doklady o očkování imigrantů a adoptovaných dětí, měli by podstoupit základní očkování proti VH-B. Revakcinace se nedoporučuje.

Měly by pokračovat longitudinální studie, sledující skupiny očkovaných a zjišťující jejich onemocnění VH-B nebo vznik nosičství HBsAg u nich. Také osoby nereagující na základní očkování proti VH-B, zvláště ty, u nichž asi vznikla buněčná imunita bez tvorby protilátek, je třeba stále sledovat. Výsledky těchto studií přispějí k rozhodnutí o potřebě revakcinace v budoucnu.

38 citací, kopie v archivu oddělení epidemiologie KHS Ostrava.

Poznámky překladatele

Nedávno jsem měl možnost nahlédnout do nově chystané vyhlášky o očkování. Nadchlo mě, že konečně bude očkování kojenců a nebo mladistvých (nejlépe obou skupin) proti VH-B zařazeno mezi pravidelná očkování také v ČR. Nezapírám, že bych se toho ještě rád dožil. Ale očkování nezdravotníků s profesionálním rizikem akvirace nákazy HBV, stejně jako potřeba revakcinace zdravotníků je ve vyhlášce, podle mého názoru, poněkud podceněna. Maně musí každého napadnout: spoléháme tak na mohutnou imunitní paměť, nebo tak podléháme naší slabé ekonomické výkonnosti ?

Také stále narůstající počet legálních či nelegálních imigrantů ze zemí s vyšší až vysokou endemicitou infekce HBV (ale i jiných infekcí- např. HIV) by neměl zůstat bez našeho povšimnutí. Zatím jsou informace o jejich zdravotním stavu skrovné a tabuizované (abychom nepoplašili naše lidi a nevyvolali rasistické nálady proti nim). Obávám se však, že je to zástěrka nicnedělání, nebo nevědomosti pracovníků pověřených péčí o imigran- ty. Tak či onak je to situace tristní, neřku-li nebezpečná.

Opět se dostáváme k penězům: bakteriologické vyšetření imigrantů (aspoň na nosičství tyfu a paratyfů, tuberkulózy, chronické dysentérie), serologické vyšetření (nejméně HIV a HBsAg), parazitologické vyšetření (významní střevní parazité, malárie), dermatovenerologické vyšetření (pohlavní nákazy a svrab) i jiná vyšetření, včetně léčby infikovaných osob, představují nemalé zatížení již tak omezeného rozpočtu na zdravotnictví.

