

*Lucjan Kępa, Barbara Oczko-Grzesik, Barbara Sobala-Szczygieł,
Wojciech Stolarz, Krzysztof Wilczek, Krystyna Mossor,
Iwona Warakomska, Andrzej P. Dziambor*

PRZYPADKI NIESKUTECZNEGO SZCZEPIENIA PRZECIW WIRUSOWEMU ZAPALENIU WĄTROBY TYPU B – OBSERWACJE WŁASNE

Oddział Chorób Zakaźnych Śląskiej Akademii Medycznej w Bytomiu,
przy Klinice Ftizjopneumonologii Śląskiej Akademii Medycznej
Kierownik Kliniki: Jerzy Kozielski

Przedstawiono analizę epidemiologiczno – kliniczną 6 przypadków ostrego wirusowego zapalenia wątroby typu B, które wystąpiły pomimo wykonanego pełnego cyklu szczepienia przeciwko zakażeniu tym wirusem.

Słowa kluczowe: wirusowe zapalenie wątroby typu B, nieskuteczne szczepienie
Key words: hepatitis B, ineffective anti-hepatitis B vaccination

WSTĘP

Choroby wątroby o etiologii wirusowej nadal pozostają ważnym problemem współczesnej medycyny. Ostre wirusowe zapalenie wątroby typu B (wzw B) w większości przypadków kończy się wyzdrowieniem, w niektórych przypadkach może jednak przekształcić się w przewlekłe zapalenie i marskość tego narządu, które wciąż stwarzają trudności terapeutyczne. Wprowadzenie szczepień przeciw wzw typu B spowodowało wyraźny spadek zapadalności na tę chorobę; niemniej zdarzają się przypadki braku skuteczności stosowanych szczepień (1, 2, 3, 4, 5, 6).

Celem pracy było przedstawienie analizy epidemiologiczno-klinicznej przypadków nieskutecznego, pełnego szczepienia przeciw wzw B w materiale własnym.

MATERIAŁ I METODY

W okresie od 1999 do 2001 roku w Oddziale Chorób Zakaźnych Śląskiej Akademii Medycznej w Bytomiu hospitalizowano 97 chorych z rozpoznaniem ostrego wirusowego zapalenia wątroby typu B. Wśród nich było 6 osób, u których wcześniej przeprowadzono pełny cykl szczepienia podstawowego przeciw tej chorobie. W grupie tej było 4 mężczyzn (66,67%) i 2 kobiety (33,33%). Najmłodszy chory miał 33 lata, najstarszy – 64; średnia wieku wynosiła około 48 lat.

Wszyscy chorzy, w związku z planowanymi w odległym czasie zabiegami, byli poddani pełnemu szczepieniu podstawowemu przeciw wzw B, otrzymali 3 dawki szczepionki Enge-

rix B (firmy Smith Kline Beecham) w schemacie 0 – 1 – 6 miesięcy. Przed rozpoczęciem szczepienia w żadnym przypadku nie oznaczano obecności antygenu HBs w surowicy, a wywiad w kierunku chorób wątroby był ujemny. Po zakończeniu szczepienia podstawowego u nikogo z pacjentów nie wykonano oznaczeń poziomu przeciwciał anti-HBs w surowicy; pomimo to uznano ich za uodpornionych.

Planowane zabiegi operacyjne przeprowadzono w kilku różnych okolicznych szpitalach, po 4–6 tygodniach od podania ostatniej dawki szczepionki. Były to: operacje żyłaków kończyn dolnych (2 przypadki), operacje guzków krwawniczych odbytnicy (2 przypadki), cholecystektomia (1 przypadek) i zabieg usunięcia znamienia skórno (1 przypadek). Również bezpośrednio przed wykonaniem zabiegu w żadnym przypadku nie oznaczano obecności i miana przeciwciał anti-HBs w surowicy. U wszystkich chorych sam zabieg operacyjny i przebieg okresu pozabiegowego były niepowikłane.

Objawy podmiotowe i przedmiotowe ostrego wirusowego zapalenia wątroby pojawiły się po 2–3 miesiącach od zabiegu. Na podstawie całokształtu obrazu klinicznego, wyników badań laboratoryjnych (biochemicznych i serologicznych) u wszystkich chorych postawiono rozpoznanie ostrego wirusowego zapalenia wątroby typu B. W surowicy chorych w żadnym przypadku nie stwierdzono obecności przeciwciał anti-HBs. Przebieg choroby u 5 chorych był średnio ciężki, zakończony wyleczeniem i pełną normalizacją wyników badań biochemicznych (poziomu bilirubiny, aktywności aminotransferazy alaninowej, ALAT i asparaginianowej, AspAT); czasokres hospitalizacji wyniósł średnio około 40 dni. W jednym przypadku (chory K. M. operowany z powodu bezobjawowej kamicy pęcherzyka żółciowego) przebieg choroby był ciężki, zakończony zejściem śmiertelnym w rezultacie wystąpienia ostrej niewydolności wątroby.

Zaden z chorych nie wykazywał w przeszłości objawów mogących świadczyć o zaburzeniach układu odpornościowego, nikt nie stosował leków immunosupresyjnych.

Dane epidemiologiczno-kliniczne badanych chorych zostały przedstawione w tabeli I.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Dostępne współcześnie szczepienia ochronne pozwoliły na wyeliminowanie szeregu chorób zakaźnych lub spowodowały zmniejszenie częstości ich występowania. Jedną z tych chorób jest wirusowe zapalenie wątroby typu B. Ocenia się, że skuteczność rekombinowanych szczepionek przeciw wzv B w ogólnej populacji sięga 95% przypadków. Niemniej około 5% zdrowych osób po otrzymaniu wszystkich dawek szczepienia podstawowego nie wytwarza przeciwciał anti-HBs lub poziom tych przeciwciał w surowicy tych osób jest niższy od chroniącego przed zakażeniem. Odsetek osób nie odpowiadających na szczepienie jest zdecydowanie wyższy wśród chorych dializowanych z powodu przewlekłej niewydolności nerek; może on sięgać 50% przypadków (7, 8, 9, 10).

Wśród możliwych mechanizmów upośledzonej odpowiedzi na szczepienie największe znaczenie wydaje się mieć dysfunkcja komórek prezentujących antygen i zaburzenia czynności limfocytów T CD4; jest to związane z osobniczą konfiguracją immunogenetyczną określaną m. in. rozszerzonym haplotypem układu HLA klasy I, II i III. U większości chorych dializowanych z przewlekłą niewydolnością nerek, którzy nie odpowiedzieli na szczepienie przeciw wzv B, stwierdzano obecność antygenów HLA A1, B8, DR3 oraz występowały zaburzenia mechanizmów immunoregulacyjnych kontrolujących przewagę układu komórek Th2, upośledzenie wytwarzania cytokin IL-1, IL-2, IL-6 i interferonu γ (IFN- γ),

Tabela I. Analiza epidemiologiczno – kliniczna badanych chorych
Table I. Epidemiological and clinical analysis of presented patients

Chory	Płeć	Wiek (lata)	Czas od zakończenia szczepienia podst. do zabiegu (tyg.)	Czas od zabiegu do zachorow. (mies.)	Rodzaj zabiegu operacyjnego	Wybrane wyniki wstępnych badań laboratoryjnych	
						AlAT (U/l)	AspAT (U/l)
T.W.	M	33	4	3	operacja guzków krwawniczych odbytnicy	960	450
P.S.	K	42	4	3	operacja guzków krwawniczych odbytnicy	1100	900
K.M.*	M	64	6	2	cholecystektomia	1600	1000
Ł.T.	M	40	4	2	usunięcie znamienia skórniego	1200	650
B.T.	K	61	6	3	operacja żylaków kończyn dolnych	960	810
E.K.	M	50	6	3	operacja żylaków kończyn dolnych	1600	950

* – pacjent zmarł w wyniku ostrej niewydolności wątroby

a ponadto następowała aktywacja komórek T indukujących immunosupresję. Badania rozszerzonego haplotypu HLA klasy I, II i III mogłyby być zatem pomocne w określaniu spodziewanej reakcji na szczepienie przeciw wzv B; jednakże wysokie koszty tych badań nie pozwalają na ich rutynowe stosowanie w praktyce klinicznej (7, 11, 12, 13). Według *Pesantiego i wsp.* u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek występować mają defektywne mechanizmy odpowiedzi w komórkach fagocytarnych, limfocytach i w przetwarzaniu antygeny, które przejawiają się dysfunkcją błon komórkowych tych komórek i powodować będą brak odpowiedzi na szczepienie (14). Do innych czynników mogących mieć wpływ na zmniejszenie skuteczności szczepienia przeciw wzv B należą: starszy wiek (powyżej 50. roku życia), nieprawidłowy stan odżywienia (otyłość lub niedożywienie), używki (alkohol, papierosy), stosowanie leków o działaniu immunosupresyjnym, nie przestrzeganie wymaganych schematów szczepienia, a także nieprawidłowe warunki przechowywania szczepionki przed jej podaniem w placówkach służby zdrowia (7, 11, 15).

W naszym materiale klinicznym tylko dwóch chorych przekroczyło 50. rok życia, stan odżywienia wszystkich pacjentów mieścił się w granicach normy, żaden nie nadużywał alkoholu ani nie przyjmował leków o działaniu immunosupresyjnym. W żadnym przypadku nie stwierdzono w wywiadzie schorzeń mogących w jakikolwiek sposób wskazywać na zaburzenia układu odpornościowego. Wszyscy chorzy otrzymali pełny cykl szczepienia podstawowego przeciw wzv B w zalecanym schemacie 0 – 1 – 6 miesięcy, fakt ten był potwierdzony w posiadanej przez nich dokumentacji medycznej. Ponadto ustalono, że szczepionka była w każdym przypadku przechowywana i stosowana zgodnie z zaleceniami producenta.

W ostatnich latach wiele uwagi poświęca się istnieniu mutantów wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), które zmieniając specyficzność antygeny HBs, mogą unikać wytworzonej przez pacjenta odpowiedzi immunologicznej na szczepienie przeciw wzv B w postaci przeciwciał anti-HBs. W wyniku zakażenia tymi mutantami dochodzi do wystąpienia u osób szczepionych ostrego wirusowego zapalenia wątroby typu B. Badania serologiczne wykazują obecność w surowicy tych chorych nie połączonych antygeny HBs i przeciwciał anti-HBs (16, 17, 18). Wśród naszych chorych możliwość wystąpienia ostrego wzv typu B jako rezultatu zakażenia mutantami HBV została wykluczona na podstawie wyniku wstępnych badań serologicznych: w surowicy był obecny jedynie antygen HBs, a nie było przeciwciał anti-HBs.

Ostre wirusowe zapalenie wątroby typu B może w niektórych przypadkach mieć niekorzystny, a nawet fatalny przebieg kliniczny prowadzący do ostrej niewydolności tego narządu i zejścia śmiertelnego. Przejście ostrego procesu zapalnego w przewlekły ma również istotne konsekwencje zdrowotne i ekonomiczne: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B w wielu przypadkach jest mało skuteczne i wiąże się z dużymi nakładami finansowymi (3, 5, 19).

W naszym materiale klinicznym w 5 przypadkach przebieg ostrego wirusowego zapalenia wątroby typu B był średnio ciężki, choroba zakończyła się wyzdrowieniem. Wszyscy ci pacjenci objęci są kontrolą ambulatoryjną i nie wykazują dotąd objawów mogących wskazywać na rozwój przewlekłego zapalenia wątroby; u 3 osób doszło do eliminacji antygeny HBs. W jednym przypadku choroba zakończyła się wystąpieniem ostrej niewydolności wątroby i zejściem śmiertelnym.

W wielu ośrodkach trwają prace mające ustalić zasady postępowania z osobami nie odpowiadającymi na szczepienie przeciw wzv B. Problem ten jest szczególnie istotny w przypadku chorych dializowanych i chorych mających poddać się planowym zabiegom operacyjnym. Niektórzy autorzy zalecają zastosowanie w takich przypadkach dodatkowych dawek szczepionki lub powtórzenie cyklu szczepień dawkami podwójnymi. Wykazano, że 10–20% chorych dializowanych nie odpowiadających na 3 dawki szczepionki wytworzy przeciwciała anti-HBs po dawkach dodatkowych, natomiast powtórzenie cyklu szczepień spowodowało wytworzenie ochronnego miana przeciwciał u 35% zdrowych osób nie reagujących na pierwszy cykl (8, 15, 17). Badano także efektywność szczepień przeciw wzv B w zależności od drogi podania szczepionki. Stwierdzono, że szczepionka podana pod- lub śródskórnice ma podobną skuteczność jak podana domięśniowo, ale w tym ostatnim przypadku czas trwania odporności był nieco dłuższy (17, 20). Inni autorzy badali także wpływ stosowania, równocześnie ze szczepionką, preparatów o właściwościach immunoregulacyjnych, takich jak: IL-2, IFN- α , IFN- γ , tymozyzny, tymostymuliny. Preparaty te były stosowane po nieskutecznym szczepieniu podstawowym. Uzyskane wyniki były niejednoznaczne, natomiast pewne nadzieje wiąże się z zastosowaniem czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF, *granulocyte – macrophage colony stimulating factor*) jako środka wspomagającego szczepionkę przeciw wzv B u osób zdrowych nie odpowiadających na szczepienie podstawowe (7, 8). Obecnie coraz dostępniejsze stają się nowe generacje szczepionek przeciw wzv B; są to między innymi preparaty zawierające, poza HbsAg, białka otoczki pre-S1 i pre-S2. Szczepionki te były stosowane przede wszystkim u chorych z upośledzeniem odporności oraz w próbach leczenia chorych z przewlekłymi zapaleniami wątroby. Stwierdzono, że charakteryzowały się one zwiększoną skutecznością i pozwalały na uzyskiwanie wyższego miana przeciwciał u szczepionych, zarówno chorych, jak i osób

zdrowych (7, 21, 22). Wyniki dotychczasowych badań wskazują, że stosowanie takich szczepionek mogłoby stać się skuteczną metodą postępowania u osób nie odpowiadających na dotychczas rutynowo stosowane szczepionki, a w przyszłości wprowadzenie do powszechnego użytku szczepionek przeciw wzv B trzeciej generacji może doprowadzić do całkowitego wyeliminowania problemu braku odpowiedzi na to szczepienie (2, 7, 23). Obecnie w przypadku stwierdzenia w surowicy nieobecności przeciwciał anti-HBs lub ich niskiego miana po szczepieniu u pacjenta przed możliwą ekspozycją na HBV (np. zabieg operacyjny), istnieje możliwość zastosowania uodpornienia biernego przez podanie immunoglobuliny standardowej (ISG, *standard immune serum globulin*) lub hiperimmunizowanej (HBIG, *hyperimmune serum globulin*). Preparatami immunoglobulin przeciw wzv B zarejestrowanymi w naszym kraju są: gamma anti-HBs i Hepatect (9, 17).

Wśród naszych chorych założenie, że szczepienie przeciwko wzv B było skuteczne, okazało się niesłuszne. W żadnym przypadku nie przeprowadzono niestety, ani po zakończeniu szczepienia podstawowego ani przed zabiegiem operacyjnym, oznaczenia obecności i miana przeciwciał anti-HBs w surowicy. Badania odpowiedzi na szczepienie przeciw wzv B nie są zresztą wykonywane w zdecydowanej większości przypadków. Konsekwencją braku tego badania było zakażenie i zachorowanie na ostre wirusowe zapalenie wątroby typu B.

Pomimo wyraźnej poprawy stanu sanitarno-higienicznego naszych szpitali i możliwości skutecznej sterylizacji sprzętu medycznego, do większości zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu B dochodzi nadal w placówkach służby zdrowia, przede wszystkim w następstwie zabiegów operacyjnych. Objęcie szczepieniem przeciw wzv B całej populacji, jako potencjalnych pacjentów, jest trudne ze względów ekonomicznych, niemniej należy konsekwentnie dążyć do poddania szczepieniu wszystkich osób oczekujących na planowe zabiegi operacyjne. Wobec możliwości braku skuteczności szczepienia przeciw wzv B u niektórych osób, wskazane jest oznaczanie obecności i miana przeciwciał anti-HBs w surowicy po miesiącu od zakończenia szczepienia podstawowego oraz bezpośrednio przed zabiegiem operacyjnym, co pozwoli w razie potrzeby na wdrożenie odpowiedniego postępowania chroniącego pacjenta przed potencjalnym zakażeniem HBV (2, 7).

WNIOSKI

1. Pełne, prawidłowo przeprowadzone szczepienie przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B nie zawsze stanowi pewne zabezpieczenie przed zakażeniem HBV.
2. Po zakończeniu szczepienia podstawowego przeciw wzv B konieczne jest oznaczenie miana przeciwciał anti-HBs w surowicy, szczególnie w przypadkach planowanych zabiegów operacyjnych.

*L Kępa, B Oczko-Grzesik, B Sobala-Szczygieł, W Stolarz, K Wilczek
K Mossor, I Warakomska, AP Dziambor*

CASES OF INEFFECTIVE ANTI – HEPATITIS B VACCINATION, OWN OBSERVATIONS

SUMMARY

Between 1999–2001 there were 6 patients with acute hepatitis B, previously vaccinated according to the recommended schedule of anti-hepatitis B immunization for adults, hospitalized in the Depart-

ment of Infectious Diseases (Bytom, Silesian University Medical School). The study presents epidemiological and clinical analysis of these cases. Special attention is paid to possibility of immune response failure in spite of anti-hepatitis B vaccination. It is emphasized, that efficiency of active hepatitis B prophylaxis should be verified by estimation of serum anti-HBs antibodies, especially in patients with planned surgery.

PIŚMIENNICTWO

1. Juszczyk J. Uwagi do problemu wirusowego zapalenia wątroby typu B w Polsce. *Pediatrics Polska* 1992;Supl. do nr 1-2;5-8.
2. Juszczyk J. Wirusowe zapalenie wątroby. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1999.
3. Kawai H, Feinstone SM. Acute Viral Hepatitis. W: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, red. Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000:1279-97.
4. Reichen J, Grob PJ. Hepatitis B Virusinfektion: Diagnose, klinische Folgen, Therapie und Prophylaxe. *Schweiz Rundsch Med. Prax* 2002;91(8):307-19.
5. Ryder SD. Viral Hepatitis. W: Armstrong D, Cohen J, red. Infectious Diseases. London: Mosby Harcourt Publishers Ltd.; 2000:39.1-39.12.
6. Zeller A. Ungenungende Immunantwort nach Hepatitis B-Impfung-Ursachen? Patientin: 52-Jährige Hausfrau. *Schweiz Rundsch Med. Prax* 1999; 88(37):1497-8.
7. Cianciara J. Nowe możliwości szczepień w profilaktyce wirusowego zapalenia wątroby typu B. *Przegl Epidemiol* 2001;55(Supl. 1):59-61.
8. Evans TG, Schiff M, Graves B, i in. The safety and efficacy of GM-CSF as an adjuvant in hepatitis B vaccination of chronic hemodialysis patients who have failed primary vaccination. *Clin Nephrol* 2000;54(2):138-42.
9. Magdzik W, Nowosławski A, Wysokińska T. Szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (wzw B). W: Magdzik W, red. Szczepionki i immunoglobuliny. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1999:68-75.
10. Patrzalek M, Tarnowska H. Sytuacja epidemiologiczna wzw B w województwie kieleckim po wprowadzeniu szczepień ochronnych u dzieci. *Przegl Epidemiol* 1999;53(1-2):181-5.
11. Miłkowski A, Wyrwicz G, Kubbit P, i in. Porównanie skuteczności szczepienia anti-HBV metodą śródskórną i domięśniową wśród chorych hemodializowanych. *Przegl Lek* 2000;57(11):628-34.
12. Orenstein WA, Wharton M, Bart KJ, i in. Immunization. W: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, red. Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000: 3207-34.
13. Urbanowicz M. Skuteczność szczepień profilaktycznych przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B u chorych hemodializowanych. *Przegl Epidemiol* 2000;54(3-4):343-50.
14. Pesanti EL. Immunologic defects and vaccination in patients with chronic renal failure. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15(3):813-32.
15. Seyfriedowa H, Nowosławski A. Zapobieganie zakażeniu wirusami zapalenia wątroby metodami uodpornienia biernego i czynnego. W: Dębiec B, Magdzik W, red. Szczepienia ochronne. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1991:218-34.
16. Harrison TJ, Hopes EA, Oon CJ, i in. Independent emergence of a vaccine induced escape mutant of hepatitis B virus. *J Hepatol* 1991;13:S105-7.
17. Robinson WS. Hepatitis B Virus and Hepatitis D Virus. W: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, red. Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000: 1652-85.
18. Zuckerman JN, Zuckerman AJ. Hepatitis Viruses. W: Armstrong D, Cohen J, red. Infectious Diseases. London: Mosby Harcourt Publishers Ltd; 2000:4.1-4.12.
19. Zwolińska D, Innglot M, Makulska J, i in. Epidemiologia zakażeń HBV i możliwości działań terapeutycznych u dzieci i młodzieży ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych nerkozastępczo. *Pol Merk Lek* 2001;10(58):267-70.

20. Charest AF, McDougall J, Goldstein MB. A randomized comparison of intradermal and intramuscular vaccination against hepatitis B virus in incident chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000;36(5):976–82.
21. Emir S, Buyukpamuk M, Akyuz C, i in. The comparison of antibody response to different hepatitis b vaccines with and without pre-S2 antigen in children with cancer. *Pediatr Hematol Oncol* 2002;19(4):227–33.
22. Senturk H, Tabak F, Akdogan M, i in. Therapeutic vaccination in chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17(1):72–6.
23. Braun R, Kimmig P, Hassler D. Impfungen Hepatitis B. *Dtsch Med. Wochenschr* 2002;127(20):1062.

Adres autorów:

Lucjan Kępa
Oddział Chorób Zakaźnych Śl. A. M.
Aleja Legionów 49, 41-902 Bytom
Tel. (0-prefix-32) 281-92-41
Fax: (0-prefix-32) 281-92-45