

Kazimierz Madaliński, Agnieszka Kołakowska, Paulina Godzik

AKTUALNE POGLĄDY NA PRZETRWANIE ODPORNOŚCI PO SZCZEPIENIACH PRZECIWKO WZW B

Pracownia Immunopatologii Zakażeń Hepatotropowych, Zakładu Wirusologii Narodowego Instytutu
Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie

STRESZCZENIE

Praca przedstawia aktualne poglądy na temat przetrwania odporności po szczepieniach przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (wzw B). Wiele przeprowadzonych badań na świecie potwierdza bardzo wysoką skuteczność szczepień przeciwko wzw B. Standardowe szczepienie wykonywane zgodnie z przyjętym harmonogramem indukuje ochronne miano przeciwciał u zdrowych noworodków, dzieci i młodzieży w ponad 96% przypadków, a wśród zdrowych dorosłych w ponad 90% przypadków. Szereg studiów potwierdza pojawienie się odpowiedzi anamnesticznej po podaniu dawki przypominającej nawet po 20 latach od pierwotnego uodpornienia. Na podstawie przeprowadzonych licznych badań udowodniono, iż odpowiedź komórkowa po szczepieniu przeciwko wzw B trwa dłużej niż odpowiedź humoralna. Mimo stopniowego spadku i utraty przeciwciał anti-HBs, prawidłowe pierwotne uodpornienie osób zdrowych zapewnia długotrwałą ochronę przed ostrym i przewlekłym zapaleniem wątroby typu B. Prawdziwą miarą odporności są bowiem limfocyty T i B, których gotowość do reakcji znacznie przekracza obecność przeciwciał anti-HBs w surowicy. Szczególnej uwagi wymagają osoby z wtórnym niedoborem odporności/na leczeniu immunosupresyjnym, których uodpornienie przeciwko wzw B jest niezwykle trudne.

Słowa kluczowe: wirusowe zapalenie wątroby B, wzw B, odporność po szczepieniu

WSTĘP

Skuteczność prowadzonych szczepień przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B była i ciągle jest przedmiotem zainteresowań (1). Bardzo ważne stało się określenie przetrwania odporności po szczepieniach. Informacje na ten temat z okresu końca lat dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku zebrano w publikacji, która ukazała się w Przeglądzie Epidemiologicznym w 2002 roku (2). Od tego czasu zmieniono immunogenność szczepionek i schematy uodpornienia, zwłaszcza w grupach osób z niedoborami odporności.

Wirus zapalenia wątroby typu B (HBV) stanowi jeden z najczęstszych czynników etiologicznych ostrych i przewlekłych zapaleń tego narządu. Według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) na skutek następstw zakażenia wirusem HBV, takich jak marskość wątroby czy rak wątrobowokomórkowy (HCC) umiera rocznie około 600 tysięcy osób. Do zakażenia dochodzi w wyniku naruszenia ciągłości tkanek oraz kontaktu z krwią lub innymi płynami ustrojowymi osoby zaka-

żonej. Wśród czynników ryzyka zakażenia HBV wymienia się wykonywanie procedur medycznych (m.in. zabiegi chirurgiczne, stomatologiczne, endoskopie) czy zabiegów kosmetycznych (tatuacje, kolczykowanie) bez wykorzystania sprzętu jednorazowego użytku lub z zastosowaniem niesterylnych narzędzi. Wysokim ryzykiem zakażenia obarczone jest również donosowe lub dożylnie przyjmowanie narkotyków, a także utrzymywanie kontaktów seksualnych z zakażonym partnerem. Wirus HBV może również przenosić się wertykalnie, tj. z zakażonej matki do płodu w okresie okołoporodowym lub w czasie trwania akcji porodowej.

Zapadalność na wirusowe zapalenie wątroby typu B w Polsce obniżyła się znacząco na przestrzeni ostatnich lat. Na początku lat 80. wynosiła ona 45,1/100 000 mieszkańców, obecnie natomiast waha się między 3,5 a 4,0/100 000 mieszkańców. Poprawa sytuacji epidemiologicznej jest wynikiem zmian w zakresie stosowania sprzętu medycznego (sprzęt jednorazowego użytku i sterylizacja narzędzi medycznych w autoklawach), ale przede wszystkim wprowadzenia efektywnych

szczepień ochronnych – najpierw w wybranych grupach populacji, a potem szczepień masowych. W roku 1993 Polska przystąpiła do Rozszerzonego Programu Immunizacji (ang. EPI) powołanego przez Światową Organizację Zdrowia. Na jego podstawie do zintegrowanego systemu szczepień przeciwko wzv B włączono noworodki. W Polsce szczepienie podstawowe noworodków i niemowląt obejmuje trzy dawki szczepionki stosowane w cyklu podstawowym 0–1–6 miesięcy. Pierwsza dawka podawana jest w ciągu 24 godzin po urodzeniu (najlepiej w ciągu 12 godzin). Druga dawka szczepienia pierwotnego podawana jest po 4 tygodniach od poprzedniej. Trzecia dawka, uzupełniająca szczepienie podstawowe, po 6 miesiącach od pierwszej dawki. Dzieci z masą urodzeniową mniejszą niż 2000g powinny otrzymać 4 dawki szczepionki w cyklu 0–1–2–12 (lub 0-1-2-6) miesięcy. W 2000 roku wprowadzono obowiązkowe szczepienia u młodzieży w wieku 14 lat (wg schematu: 0–1–6 miesięcy). Szacuje się, że do 2008 roku dzieci, młodzież i młodzi dorośli w wieku do 24 lat uzyskali odporność na zakażenie tym wirusem w odsetku wyższym od 95%. Pozostała grupa (ok. 5%) w tym przedziale wiekowym, korzysta w wyniku masowych szczepień z odporności zbiorowiskowej, która zmniejsza szanse zachorowania osoby nieuodpornionej, ze względu na wzrost proporcji osób uodpornionych w polskiej populacji (3).

U zdrowych dorosłych osób szczepienia przeciwko wzv B wykonuje się według dwóch schematów: 0–1–6 miesięcy oraz 0–1–2–12 miesięcy. W celu określenia skuteczności przeprowadzonego szczepienia wykonuje się badanie obecności przeciwciał anti-HBs w 1 miesiąc po ostatniej dawce szczepienia. W studium *Gesemanna* i *Scheiermanna*, które opracowano w Polsce pod względem matematycznym, zaobserwowano najwyższy poziom przeciwciał w 1. miesiącu po zakończeniu szczepień; natomiast najszybszy jego spadek w ciągu pierwszego 1,5 roku od zakończenia szczepień (4). W podobnej pracy przeprowadzonej przez badaczy z Tajlandii najwyższy poziom przeciwciał zaobserwowano dopiero w 12 miesiącu po wykonanym szczepieniu (5). W wielu badaniach mierzono przetrwanie przeciwciał anti-HBs w ciągu 10, 15, a nawet 20 lat po wykonaniu szczepień, wykazując istnienie trwałej odporności (6–8). Najdłuższe w tym wymiarze obserwacje wykazały, że noworodki, które otrzymały 4 dawki szczepionki (wg schematu: 0–1–2–12 miesięcy) oraz dodatkowo immunoglobulinę HBIG wraz z pierwszą dawką, uzyskały wysoki odsetek odporności, wyrażonej mianem anti-HBs w wieku 20 lat. Dokładnie, 64% osób miało poziom anti-HBs ≥ 10 mIU/mL, a u 92% wykryto przeciwciała na poziomie co najmniej 3,3 mIU/mL (5).

BRAK ODPOWIEDZI NA SZCZEPIENIE

Mimo, iż znakomita większość zdrowych osób zaszczepionych przeciwko wzv B (także dzieci) dobrze odpowiada na szczepionkę (>100 mIU/mL), w pewnym odsetku przypadków zdarzają się osoby słabo odpowiadające lub nieodpowiadające na szczepionkę. Wytwarzają one przeciwciała anti-HBs na poziomie odpowiednio 10–100 mIU/mL oraz <10 mIU/mL. W badaniach *Migdal* i wsp. odsetek osób nieodpowiadających na szczepionkę wyniósł wśród osób dorosłych 3,8% (9). Wśród dzieci odsetek ten waha się pomiędzy 0,5 – 4,0% (10). Za osobę nieodpowiadającą na szczepienie uznaje się taką, której organizm nie wytworzył przeciwciał anti-HBs na poziomie >10 mIU/mL po 2 cyklach szczepień, a więc jej ochrona przed zakażeniem może być kwestionowana.

W dostępnych danych piśmiennictwa jako przyczyny osłabienia odpowiedzi poszczepiennej lub jej braku, badacze wskazują na szereg czynników demograficznych (płeć, wiek) oraz związanych z zachowaniami zdrowotnymi (otyłość, palenie papierosów) (11). Odrębną sprawą jest przynależność do grupy osób mających pierwotne lub wtórne niedobory odporności, tj. m.in.: osoby cierpiące na białaczkę, biorcy szpiku, chorzy z marskością wątroby lub po jej przeszczepie, osoby zakażone wirusem HIV, pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek lub hemodializowani. Grupy te wymagają często stosowania innych niż w populacji osób zdrowych schematów uodpornienia przeciwko HBV, ponieważ odpowiedź poszczepienna jest zwykle znacznie niższa. Ze względu na różnorodność schorzeń, wśród osób z niedoborami odporności stosuje się m.in.: podwójne dawki szczepionek, dawki przypominające oraz uodpornienie bierne poprzez podanie przeciwciał HBIG w celu polepszenia poszczepiennej odpowiedzi immunologicznej (tabela I).

Spośród grup trudnych do uodpornienia, jakimi są osoby z niedoborami odporności – największe wyzwanie stanowi uodpornienie osób z ostrą białaczką limfoblastyczną, ze schyłkową niewydolnością nerek / osób hemodializowanych oraz osób z koinfekcją HIV, które wymagają podwójnych dawek szczepionki (tabela I). Mimo, iż w pewnym odsetku przypadków, nawet powyżej 50%, udaje się uzyskać dobrą odpowiedź immunologiczną (tabela I); osoby z zaburzeniami odporności nie nabywają długotrwałej odporności przeciwko wzv B.

Badacze wysunęli koncepcję zjawisk immunogenetycznych, które mogą odgrywać ważną rolę w rozwoju odpowiedzi na HBsAg. Jedną z pierwszych prac wykonali *Walker* i wsp., już w 1981, wykazując wyraźny nadmiar ekspresji HLA-DR7 i jednoczesny brak HLA-DR1 u osób nieodpowiadających na szczepienie przeciwko wzv B (19). Była to ważna praca, w której

wziął udział Dr Wolf Szmuness, wychowanek Lubelskiej AM, a następnie badacz, który wykonał w USA fundamentalne prace nt. uodpornienia przeciwko wzv B osób hemodializowanych i homoseksualistów. Praca ta zapoczątkowała badania nad kolejnymi etapami poszczepiennej odpowiedzi immunologicznej, tj. nad niewłaściwą prezentacją antygeny przez APC (ang. *Antigen Presenting Cell*), proliferacją komórek T pomocniczych, aktywacją limfocytów T regulacyjnych oraz aktywacją komórek B pamięci. Dotychczasowe doświadczenia pozwoliły stwierdzić, iż dla osób słabo lub nieodpowiadających na szczepienie charakterystyczny jest defekt limfocytów T, posiadających receptory zdolne do rozpoznania antygeny HBs. Według badań *Desombere* i wsp. reakcja limfocytów T na HBsAg u tych osób jest oligospecyficzna oraz oligoklonalna (20).

PAMIĘĆ IMMUNOLOGICZNA PO SZCZEPIENIU

Wiele przeprowadzonych dotychczas badań wskazuje, iż standardowe szczepienie przeciwko wzv B, wykonane zgodnie z przyjętym harmonogramem, indukuje ochronne miano przeciwciał u zdrowych noworodków, dzieci i młodzieży w ponad 96% przypadków, a wśród zdrowych dorosłych w ponad 90% przypadków. Według badań *Leuridan* i *Van Damme* pierwotne uodpornienie pozwala wykształcić długotrwałą ochronę osoby skutecznie zaszczepionej, dzięki obecności pamięci immunologicznej. Wskazuje na to żywa odpowiedź anamnestyczna organizmu po podaniu dawki przypominającej („booster”) oraz niski odsetek zakażonych wzv B wśród osób szczepionych (21). Spodziewanym efektem po szczepieniu jest aktywowanie odporności czynnej, chroniącej przed zakażeniem. Przeprowadzono szereg obserwacji, których celem było ustalenie częstości pojawiania się markerów zakażenia wirusem HBV u osób szczepionych, jako znaczników infekcji „przebitkowej”. Infekcje „przebitkowe” w badanych grupach charakteryzowały się niską częstością występowania. Najczęściej wiązały się one ze wzrostem przeciwciał anti-HBc: od 1,0% do 13,8%; przejściowym pojawieniem się HBsAg: 0,7% do 5,4% oraz obecnością HBV DNA: 0,19% do 0,9% (8,21).

Szereg badań potwierdza, że odpowiedź anamnestyczna po podaniu dawki przypominającej po 10, 15, a nawet 20 latach od pierwotnego uodpornienia pojawia się u osób, u których miano przeciwciał anti-HBs spadło poniżej ochronnego (< 10 mIU/mL) (5,6,22–25). Anamnestyczną odpowiedź poszczepienną obserwuje się w zależności od grupy badanej, aż do 99% przypadków u dzieci. Wyższy odsetek nieodpowiadających na dawki przypominające wśród osób starszych badacze

warunkują obniżającą się wraz z wiekiem sprawnością pamięci immunologicznej (23).

ROLA ODPORNOŚCI KOMÓRKOWEJ W MECHANIZMIE PAMIĘCI IMMUNOLOGICZNEJ

Obserwacja stopniowego zaniku przeciwciał anti-HBs <10 mIU/mL po wykonaniu pełnego cyklu szczepień oraz możliwość skutecznej immunizacji wtórnej zapoczątkowały badania dotyczące roli odporności komórkowej (5). Przeprowadzono szereg doświadczeń *in vitro*, dzięki którym dokładniej zbadano mechanizmy pamięci immunologicznej. Pierwsze takie badania przeprowadził zespół *van Hattuma* i *Bolanda* (26). W 10 lat po uodpornieniu w grupie badanej oznaczono ilościowo obecność przeciwciał anti-HBs. Pobrano także komórki jednojądrzaste krwi obwodowej w celu wykonania testu limfoproliferacyjnego z HBsAg. Badanie wykazało, że wynik testu proliferacji limfocytów z antygenem HBs był dodatni u większości osób zaszczepionych, u których poziom przeciwciał anti-HBs wynosił poniżej 10 mIU/mL. Dowiedziono w ten sposób, że swoista odpowiedź komórkowa limfocytów T trwa dłużej niż odpowiedź humoralna (26). *Leuridan* i *Van Damme* w teście proliferacji limfocytów udowodnili gotowość reakcji limfocytów B i limfocytów T osoby szczepionej ze swoistymi antygenami szczepionki (21). Długotrwałe działanie odpowiedzi komórkowej wykazano także na podstawie pomiaru *in vitro* wydzielania cytokin IFN- γ oraz IL-5 przez limfocyty Th1 i Th2 po stymulacji antygenem szczepionki (HBsAg) (8). Podobnie, potwierdzono obecność limfocytów B pamięci oraz wykryto komórki wydzielające przeciwciała anti-HBs za pomocą testu ‘ELISPOT’ u osób, u których nie wykryto obecności przeciwciał (27). Już w 2000 roku ukazała się publikacja przyjęta przez większość krajów UE mówiąca o tym, że prawidłowe uodpornienie przeciwko wzv B, dzięki długotrwałej pamięci immunologicznej daje ochronę przed zakażeniem na całe życie (28).

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Przytoczone badania oraz płynące z nich wnioski wykazują przede wszystkim, że skuteczność szczepień przeciwko wzv B jest bardzo wysoka. Mimo stopniowego spadku i utraty przeciwciał HBs, prawidłowe pierwotne uodpornienie osób zdrowych zapewnia długotrwałą ochronę przed ostrym i przewlekłym zapaleniem wątroby typu B (29). Przemawia to za brakiem konieczności okresowego sprawdzania poziomu przeciwciał (co 5 lat), co do niedawna było w Polsce ciągle stosowaną praktyką. Prawdziwą miarą odporności są

bowiem limfocyty T i B, których gotowość do reakcji znacznie przekracza obecność przeciwciał anty-HBs w krążeniu. Podobne stanowisko zajmuje zespół *Bernatowskiej* i wsp., który stwierdził, że stężenie przeciwciał <10 mIU/mL nie świadczy o braku odporności, a zalecane na świecie rekomendacje mówią o ponad 20-letniej ochronie po szczepieniach podstawowych (30).

Otrzymano: 21.07.2014 r.

Zaakceptowano do publikacji: 11.09.2014 r.

Adres do korespondencji:

Kazimierz Madaliński

Zakład Wirusologii NIZP – PZH

ul. Chocimska 24

00-791 Warszawa

Tel. 22-542-13-26

kmadalinski@pzh.gov.pl