ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ

Επιμέλεια: Μ. Παπαγρηγορίου-Θεοδωρίδου

Θέσεις και αντιθέσεις για το εμβόλιο της ηπατίτιδας Β

Σ. Λέκα

Α΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία»

ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΟ ΣΧΟΛΙΟ

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας περίπου 2 δισεκατομμύρια πληθυσμού έχουν μολυνθεί από τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) και περισσότερο από 350 εκατομμύρια πάσχουν από χρόνια νόσο. Ο ιός της ηπατίτιδας Β παραμένει διεθνώς το κυριότερο αίτιο χρόνιας ηπατίτιδας, κίρρωσης και ηπατοκυτταρικού καρκίνου προκαλώντας κατά προσέγγιση 1 εκατομμύριο θανάτους ετησίως. Πριν την εφαρμογή σε εθνικό επίπεδο εμβολιαστικών προγραμμάτων ο, καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής, κίνδυνος μόλυνσης από τον ιό υπερέβαινε το 60% σε περιοχές υψηλής ενδημικότητας, όπως η Κίνα, η Νοτιοανατολική Ασία και η Αφρική.

Στις περιοχές αυτές, η μόλυνση αφορούσε στη νεογνική περίοδο και στην πρώτη παιδική ηλικία όπου ο κίνδυνος λόγω υψηλής ενδημικότητας ήταν αυξημένος. Στις ΗΠΑ, στη δυτική Ευρώπη και την Αυστραλία -χώρες χαμηλής ενδημικότητας- ο κίνδυνος μόλυνσης από τον ιό αφορά κυρίως, στους εφήβους και, στους νεαρούς ενήλικες και εκτιμάται ότι ο συνολικός επιπολασμός μόλυνσης από τον HBV είναι περίπου 5% στις ΗΠΑ.

Με δεδομένο ότι η μόλυνση κατά τα πρώτα χρόνια ζωής ευθύνεται για τη συντριπτική πλειοψηφία χρόνιας φορείας της νόσου, στις χώρες αυτές, ο καθολικός εμβολιασμός στη νεογνική ηλικία, σε συνδυασμό με εμβολιασμό αργότερα κατά την παιδική και εφηβική ηλικία των μη ανοσοποιημένων ατόμων, υπήρξε ουσιαστικός στην πρόληψη της νόσου.

Αξίζει να σημειωθεί ότι ο εμβολιασμός κατά της ηπατίτιδας Β παραμένει ο μόνος που προλαμβάνει τον καρκίνο και συγκεκριμένα το HBV-ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Ο εμβολιασμός έναντι του HBV συστήνεται για όλα τα νεογνά κατά τις πρώτες 12 ώρες ζωής και συνδυάζεται με την ειδική HBV ανοσοσφαιρίνη στα νεογνά μητέρων με θετικό HbsAg ή με άγνωστους ορολογικούς δείκτες για την ηπατίτιδα Β. Στις ΗΠΑ και στη δυτική Ευρώπη διατίθενται δύο ανασυνδυασμένα εμβόλια -Engerix-B (HB) και Recombivax HB (RHB)- με χρονοδιάγραμμα τριών δόσεων[1-3].

Η ακριβής διάρκεια ανοσολογικής προφύλαξης που παρέχει το

εμβόλιο της ηπατίτιδας Β παραμένει άγνωστη σύμφωνα με τα δεδομένα της σύγχρονης βιβλιογραφίας και ιδιαιτέρως όσον αφορά στους εφήβους για τους οποίους υπάρχουν περιορισμένες προοπτικές μελέτες. Παρουσιάζονται τα ερευνητικά δεδομένα δύο πρόσφατων μελετών που αφορούν στην ανοσοανταπόκριση στο εμβόλιο της ηπατίτιδας Β εφήβων και νεαρών ενήλικων που εμβολιάστηκαν κατά τη νεογνική ή εφηβική ηλικία αντίστοιχα.

Long-term immunnogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicenter study

Zanetti AR, Mariano A, Romano L, D'Amelia R, Chironna M, Coppola RC, Cuccia M, Mangione R, Marrone F, Negrone FS, Parlato A, Zamparo E, Zotti C, Stroffolini T, Mele A

The Lancet 2005; 366:1379-1384

Η Ιταλία ήταν μια από τις πρώτες χώρες που εφάρμοσαν πρόγραμμα καθολικού εμβολιασμού κατά τη νεογνική ηλικία από το 1990 επιτυγχάνοντας μείωση της επίπτωσης της νόσου από 17 σε λιγότερο από 1 ανά 100.000 πληθυσμού κατά το 2003.

Σκοπός της μελέτης ήταν ο προσδιορισμός της διάρκειας ανοσίας στην ηπατίτιδα Β σε άτομα που εμβολιάσθηκαν στη βρεφική ηλικία ή στην εφηβεία, με στόχο να δοθεί και απάντηση στο ερώτημα αν χρειάζεται επανεμβολιασμός 10 χρόνια μετά τον αρχικό εμβολιασμό. Πληθυσμό της μελέτης αποτέλεσαν 1.212 παιδιά και 446 στρατιώτες που είχαν εμβολιαστεί κατά τη βρεφική και την εφηβική ηλικία αντίστοιχα. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν παιδιά μητέρων με θετικό HbsAg και έφηβοι και παιδιά στους οποίους δεν είχε ολοκληρωθεί ο αρχικός εμβολιασμός. Το χρονοδιάγραμμα εμβολιασμού περιελάμβανε, για τα μεν βρέφη τρεις παιδιατρικές δόσεις (10μg) του ανασυνδυασμένου εμβολίου Engerix-B στις ηλικίες 3, 5 και 11 μηνών, ενώ για τους εφήβους τρεις δόσεις ενηλίκου (20μg) από το ίδιο εμβόλιο σε διάστημα 0, 1 και 6 μηνών.

Σχεδιασμός της μελέτης: Έγινε προσδιορισμός των anti-HBs και anti-HBc αντισωμάτων. Όσα παιδιά ή στρατιώτες είχαν τίτλο αντισωμάτων anti-HBs >10IU/L θεωρήθηκε ότι είχαν ανοσία, ενώ τα άτομα αυτά με τίτλο αντισωμάτων anti-HBs <10IU/L έλαβαν μια αναμνηστική δόση και ελέγχθηκαν μετά 2 εβδομάδες και όσοι παράμεναν με τίτλο anti-HBs <10IU/L μετά την αναμνηστική δόση έλαβαν δύο αναμνηστικές δόσεις (1 και 6 μήνες μετά) και ελέγχθηκαν μετά 1 μήνα από την τελευταία δόση. (Όσοι παρουσίασαν anti-HBc αντίσωμα θετικό αποκλείστηκαν από τη μελέτη). Η στατιστική ανάλυση έγινε για τους τίτλους αντισωμάτων με το μη παραμετρικό Mann-Whitney U test, ενώ για τους στατιστικούς υπολογισμούς χρησιμοποιήθηκε το Stata statistical Software Version 8. Αποτελέσματα: Ένα στα τρία παιδιά περίπου (433/1.212 ή 36%) και ένας στους δέκα στρατιώτες περίπου (48/446 ή 11%) δέκα χρόνια μετά τον αρχικό εμβολιασμό δεν είχαν προφυλακτικό τίτλο αντισωμάτων (anti-HBs <10IU/L). Μετά 1 αναμνηστική δόση, σε όσους δεν είχαν προστατευτικό τίτλο, ποσοστό 3% των παιδιών και 4% των στρατιωτών εξακολουθούσαν να μην έχουν προστατευτικό τίτλο anti-HBs (<10IU/L). Τέλος το σύνολο αυτών των παιδιών και εφήβων που δεν ανταποκρίθηκαν στην 1η αναμνηστική δόση ανταποκρίθηκαν με τίτλο anti-HBs >10IU/L μετά την 3η αναμνηστική δόση.

Συμπεράσματα-Συζήτηση: 1. Οι έφηβοι απαντούν καλύτερα από τα βρέφη στον αρχικό εμβολιασμό, γεγονός που θα μπορούσε να αποδοθεί, σύμφωνα με τους ερευνητές, στο διαφορετικό σχήμα εμβολιασμού όσον αφορά στις δόσεις και την ηλικία εμβολιασμού ή στον διαφορετικό βαθμό έκθεσης σε διάφορα «φυσικά» αντιγόνα στα οποία θεωρητικά οι έφηβοι εκτίθενται περισσότερο από τα βρέφη. 2. Δέκα χρόνια μετά τον αρχικό εμβολιασμό ~64% των παιδιών και ~89% των στρατιωτών είχαν προστατευτικό τίτλο anti-HBs και ο επανεμβολιασμός απέβη προστατευτικός στο ~95% των ατόμων. Τα παιδιά και οι στρατιώτες που δεν απάντησαν στην 1η αναμνηστική δόση είτε ανήκαν σε αυτούς που παρουσιάζουν 1η αποτυχία εμβολιασμού (primary failures) είτε εμφάνισαν ταχεία μείωση των αντισωμάτων. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι η απώλεια κυκλοφορούντων anti-HBs αντισωμάτων (σε τίτλο <10IU/L ή ακόμη και σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα) δεν συνεπάγεται απώλεια προφύλαξης έναντι του HBV, δεδομένου ο ιός αυτός παρουσιάζει μακρά περίοδο επώασης (έως και 1 μήνα) η οποία επιτρέπει χρονικά στην ανοσολογική μνήμη να ανταποκριθεί με μνήμονα κύτταρα και τελικά να προστατεύσει το άτομο από οξεία νόσο ή χρόνια φορεία. Οι ερευνητές καταλήγουν ότι επαναληπτικός εμβολιασμός δεν είναι απαραίτητος στα 10 χρόνια μετά τον αρχικό εμβολιασμό δεδομένου ότι η ανοσολογική μνήμη υπάρχει και μπορεί να παρέχει προστασία.

Humoral and cellular immune responses to hepatitis B virus vaccine fifteen years following neonatal immunization: Lack of a booster response in a third of adolescents.

Lu CY, Ni YH, Chiang BL, Chen PJ, Chang MH, Chang LY, Shao PL, Su IJ, Kuo SHS, Huang LM, Chen DS, Lee CY. Department of Pediatrics, National Taiwan University Hospital

ESP I October 2006 (abstract)

Σκοπός της μελέτης αυτής που διεξήχθη στην Taiwan, χώρα υψηλής ενδημικότητας, ήταν ο προσδιορισμός της ανοσολογικής μνήμης στον HBV 15-18 χρόνια μετά από εμβολιασμό κατά τη νεογνική περίοδο. Πληθυσμό της μελέτης αποτέλεσαν 6.156 μαθητές λυκείου (ηλικίας 15-18 χρονών) που είχαν εμβολιαστεί με προερχόμενο από πλάσμα εμβόλιο έναντι του ιού HBV κατά τη νεογνική ηλικία στις ηλικίες 0, 1, 2 και 12 μηνών.

Σχεδιασμός της μελέτης: Προσδιορίστηκαν οι ειδικοί για τον HBV δείκτες (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc κ.λπ.) στο σύνολο των μαθητών. Σε 859 μαθητές με αρνητικούς δείκτες HBV χορηγήθηκε μια αναμνηστική δόση εμβολίου. Επίσης, προσδιορίστηκε με ανοσοενζυμική τεχνική ο αριθμός των HBsAg ειδικών Τ λεμφοκυττάρων που εκφράζουν INF-γ ή IL-5 σε 92 μαθητές πριν και μετά την αναμνηστική δόση εμβολίου.

Αποτελέσματα: Πριν την αναμνηστική δόση, περίπου δύο στους τρεις μαθητές (3.832/6156 ή 62,2%) παρουσίαζαν μη ανιχνεύσιμο τίτλο anti-HBs αντισωμάτων. Μετά την αναμνηστική δόση περίπου ένας στους τρεις μαθητές (252/859 ή 29,3%) εξακολουθούσαν να παρουσιάζουν μη ανιχνεύσιμο τίτλο και ένας στους τρεις περίπου (228/859 ή 26,5%) παρουσίαζαν χαμηλό τίτλο anti-HBs (10-100IU/L). Διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των δύο μεθόδων ελέγχου ανοσολογικής μνήμης καθώς δύο στους τρεις μαθητές περίπου (60/92 ή 65,2%) ήταν αρνητικοί για INF-γ και IL-5 πριν την αναμνηστική δόση εμβολίου και περίπου ένας στους τρεις μαθητές (25/92 ή 27,2%) παρέμενε αρνητικός για INF-γ και IL-5 μετά την αναμνηστική δόση.

Συμπεράσματα: Οι ερευνητές καταλήγουν ότι 15-18 χρόνια μετά από τον αρχικό εμβολιασμό παρατηρείται εξασθένηση της προστασίας έναντι στον HBV στο 1/3 των μαθητών.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Η χώρα μας, χάρη στο πρόγραμμα εμβολιασμού έναντι του HBV κατά το πρώτο έτος ζωής, ανήκει στις χώρες χαμηλής ενδημικότητας. Ωστόσο, με δεδομένο τη γεωγραφική γειτνίαση με χώρες υψηλής ενδημικότητας για τον ιό και τον αυξανόμενο αριθμό μεταναστών από τις χώρες αυτές, σκόπιμη κρίνεται η επαγρύπνηση όσον αφορά στη λοίμωξη από τον ιό HBV έχοντας υπόψιν μας:

1. Ότι η απουσία κυκλοφορούντων anti-HBs αντισωμάτων δε συνεπάγεται έλλειψη ανοσολογικής μνήμης έναντι του HBV ιού.
2. Ότι δεν υπάρχει μια γενικά αποδεκτή μέθοδος για τη μέτρηση της κυτταρικής ανοσίας έναντι του HBV ιού.
3. Ότι έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ατόμων με χαμηλό τίτλο anti-HBs οι οποίοι μολύνθηκαν από τον ιό και ανέπτυξαν anti-HBc αντισώματα χωρίς να εμφανίσουν συμπτωματική νόσο ή μετάπτωση σε χρόνια ενεργή νόσο[4-6].

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Lee W.* Hepatitis B virus infection. N Eng J Med 1997; 337:1733-45.
2. *Atkinson W, Wolfe C, editors.* In: Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. 7th ed. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 2002.
3. *Centers for disease Control and Prevention.* National Center for Infectious Disease: viral hepatitis B. Available at: http://www.cdc.gOv/ncidod/diseases/hepatitis/b/fact.htm
4. *West D, Calandra G.* Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen: implications for policy and booster vaccination. Vaccine 1996; 14:1019-27.
5. *Koff R.* Immunogeniciry of hepatitis B vaccines: implications of immune memory. Vaccine 2002; 20:3695-701.
6. *European Consensus Group on Hepatitis B immunity.* Are booster immunizations needed for lifelong hepatitis B immunity? Lancet 2000; 355:562-5.