

Vakcíny proti virové hepatitídě typu B (Hepatitis B vaccines)

WHO position paper

Weekly epidemiological record, Vol. 79, 2004, č. 28, s. 255 – 263

Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

Hlavním cílem očkování proti VH-B je navodit ochranu před chronickou nákazou virem hepatitidy B (HBV) a jejími vážnými následky v podobě cirhózy jater a hepatocelulární rakoviny (HCC).

Rutinní očkování všech kojenců proti infekci HBV by mělo být nedílnou částí očkovacích programů ve všech státech na světě. Vysoká proočkovanost kojenců třemi dávkami základního očkování proti VH-B má největší vliv na snížení prevalence chronické infekce HBV dětí a měla by mít nejvyšší prioritu.

Programy očkování proti VH-B mohou být v jednotlivých státech odlišné podle epidemiologické situace v zemi a požadovaných výsledků. Ve státech s vysokým výskytem nákazy HBV v perinatálním období by měla být první dávka vakcíny aplikována co nejdříve, nejlépe do 24 hodin po porodu. Ve státech s nižším výskytem perinatálně získané infekce HBV je třeba před nastavením optimálního očkovacího schématu důkladně zvážit relativní podíl perinatálních infekcí HBV na celkovém výskytu infekcí HBV a přihlídnout ke snadnější a výhodnější aplikaci vakcíny při narození.

Pouhé očkování starších populačních skupin, nebo skupin s vyšším rizikem nákazy HBV by mělo být v zemích se střední nebo nízkou endemickou VH-B pouze doplňkem k rutinnímu očkování kojenců. V takových zemích může být podstatná část nemocnosti VH-B působena nákazou získávanou v pozdějším školním a dorostovém věku, nebo v dospělosti.

V zemích s endemickým vysokým výskytem infekce HBV rychle snižuje rutinní očkování kojenců šíření tohoto viru. Výběrové očkování některých populačních skupin starších dětí a dospělých má za takové situace poměrně malý vliv na chronickou VH-B, neboť většina osob z těchto skupin je již infikovaná.

Patogen a nemoc

Virus hepatitidy typu B je dvouvláknitý virus s obalem, z čeledi *Hepadnaviridae*. Jeho genom sestává pouze ze 3200 párů bazí, patří proto mezi nejmenší známé DNK viry. Replikuje se v hepatocytech lidí a jiných vyšších primátů, neroste na arteficiálních buněčných kulturách. Antigen HBsAg je lipoprotein z obalu viru, který je produkovaný v silně nadměrném množství a v podobě kulovitých, nebo válcovitých částic o velikosti 22 nm koluje v krvi. HBsAg obsahuje neutralizující epitop, tzv. *a*-determinantu. Byly popsány další dvě determinanty, *d/y* a *w/r*, což umožnilo definovat čtyři subtypy HBsAg: *adw*, *adr*, *ayw* a *ayr*. Substituce některé aminokyseliny v epitopu, zejména v oblasti 137.-147. aminokyseliny, může způsobit to, že *a*-determinantu nedetekují běžné skrínigové testy, ani protilátky vzniklé po očkování vakcínou. Ač teoreticky by mohl selekční tlak vakcinace nebo antivirové terapie podporovat vznik takových mutant viru, jejich možný klinický význam je stále nejasný a nebyla prokázána jejich významnost.

Průběh a následky infekce HBV závisí na věku. Patří sem manifestní akutní hepatitída B, chronická infekce HBV, cirhóza jater a hepatocelulární karcinom (HCC). Akutní VH-B se objeví asi u 1 % dětí infikovaných perinatálně, asi u 10 % dětí infikovaných ve věku 1-5 let a asi u 30 % osob, které jsou v době nákazy starší pěti let. Fulminantní hepatitída se rozvine asi

u 0,1-0,6 % akutních případů VH-B; letalita při fulminantní VH-B je asi 70 %. Vývoj chronické VH-B je nepřímě úměrný věku v době nákazy. Vzniká asi u 90 % osob infikovaných perinatálně, u 30 % osob infikovaných v ranném dětství a u 6 % osob infikovaných ve věku více než 5 let. Pravděpodobnost rozvoje chronické infekce je stejná jak po manifestní, tak po skryté formě nákazy. Osoby s chronickou VH-B mají 15-25 % riziko, že předčasně zemřou na cirhózu při VH-B, nebo na HCC.

Klinicky není možné odlišit VH-B od jiných virových hepatitid. Laboratorní potvrzení diagnózy je proto nezbytné. Akutní hepatitida je sérologicky charakterizována přítomností HBsAg a IgM protilátkami proti jadernému antigenu (IgM-anti-HBc). V počáteční fázi nákazy, během rychlé replikace viru, je sérologicky prokazatelný také e-antigen HBV (HBeAg). Protilátky anti-Hbs se objeví za několik týdnů a na to dochází k vymizení HBsAg. Chronickou infekci charakterizuje přetrvávání (více jak 6 měsíců) HBsAg (někdy společně s HBeAg). Persistence HBsAg je hlavní známkou nebezpečí vývoje chronické hepatitidy a hepatocelulárního karcinomu v pozdějším životě. Každý rok dochází asi u 10 % chronicky infikovaných k vymizení HBeAg a objevení se anti-Hbe, což signalizuje přechod do stádia s nižší rychlostí replikace viru. K vymizení HBsAg dochází asi u 1 % neléčených pacientů.

Dlouhodobá kombinovaná terapie interferonem alfa 2-b, spolu s moderními nukleosidovými analogy, může vést k vymizení replikace viru u 40-50 % případů chronické VH-B. Terapie je velmi nákladná a nezdědká bývá provázena závažnými komplikacemi, indukci mutant HBV a velmi častými relapsy.

Přítomnost IgG anti-HBs se často považuje za průkaz imunity. Imunoglobulin s vysokým obsahem anti-HBs (HBIG) slouží k pasivní imunizaci, často v kombinaci s podáním HB-vakcí. Sledování dříve očkovaných osob však ukázalo, že přes nízkou nebo již nezjistitelnou hladinu protilátek jsou očkovanci i při expozici HBV až po letech stále chráněni před asymptomatickou i manifestní infekcí. Dochází u nich také k typické anamnestické odpovědi na revakcinaci, což svědčí o dlouhodobé ochraně dané paměťovými T-buňkami. Jak tíže nemoci, tak vymizení viru koreluje s buněčnou imunitní reakcí na různé proteiny viru. Tvrdí se, že imunotolerance na virové antigeny, získaná při porodu, má hlavní roli při persistenci HBV u novorozence, kdežto imunitní mechanismy, které působí méně častou chronickou HBV infekci u starších dětí a dospělých, nejsou jasné.

Závažnost nákazy HBV

Infekce HBV se vyskytuje na celém světě. Odhaduje se, že v současnosti jsou nakaženy více jak dvě miliardy lidí. Z nich asi 360 milionů má chronickou infekci a je ohroženo závažným onemocněním a smrtí pro cirhózu a karcinom jater. Každý rok umírá ve světě z těchto příčin zhruba 500 000 – 700 000 osob.

Člověk je jediným rezervoárem HBV. Virus je vysoce nakažlivý a přenáší se potřísněním kůže nebo sliznice infikovanou krví, či jinou tělesnou tekutinou (tj. spermatem, vaginálním sekretem). Často dochází k přenosu HBV od matky na dítě, mezi dětmi, po nesterilních injekcích, krevních převodech a pohlavním styku. Inkubace trvá průměrně 75 dnů, ale může být od 30 – 180 dnů. HBV lze v séru prokázat za 30-60 dnů po nákaze a přetrvává v něm po velmi variabilní dobu.

V oblastech s vysokou prevalencí HBV (více jak 8 % populace je HBsAg pozitivní), může být chronicky infikováno až 20 % populace. Podle sérologických nálezů byla vysoká prevalence chronické infekce HBV zjištěna v subsaharské Africe, jihovýchodní Asii, v zemích východního Středozeří, na jižních a západních ostrovech Pacifiku, ve vnitrozemí povodí Amazonky a v některých částech Karibské oblasti. Střední prevalence chronické hepatitidy (HBsAg pozitivní jsou ≥ 2 až < 8 % osob) je na jihu centrální a na jihozápadě Asie, ve východní a jižní Evropě, Ruské federaci a na území většiny Střední a Jižní Ameriky. Malá prevalence chronické nákazy HBV (méně než 2 %) je v Austrálii, na Novém Zélandě,

v Severní a Západní Evropě a v Severní Americe. Ve vysoce endemických oblastech dochází většinou k přenosu HBV z matky na dítě při porodu, nebo mezilidským stykem v raném dětství. V zemích s malou prevalencí HBV infekcí je hlavní cestou přenosu viru pohlavní styk a používání kontaminovaných jehel, zejména mezi narkomany. Avšak i v oblastech s nízkou prevalencí nákazy HBV se perinatální přenos může podílet na 15 % úmrtí při infekci.

Vakcíny a očkování proti VH-B

Máme dva typy vakcín proti VH-B: připravované z krevního séra a rekombinované. Není mezi nimi rozdíl co do výskytu nežádoucích reakcí, účinnosti, nebo trvání ochrany. Také jejich termostabilita je obdobná: oba typy musejí být přepravovány a skladovány při 2-8 °C, nesmí být zmrazeny, protože by došlo k oddělení antigenu od hliníkového adjuvans. Obě vakcíny tolerují teploty do 45 °C trvající týden a teplotu do 37 °C až měsíc, aniž by došlo ke změně jejich imunogenity a reaktogenity. Oba typy vakcíny lze navzájem zaměňovat. Další text pojednává společně o obou typech HB-vakcíny.

Sérové vakcíny obsahují purifikovaný HBsAg z plasmy osob s chronickou infekcí HBV. Tento typ vakcín je komerčně nabízen od roku 1982. Náročnou purifikací a několika inaktivačními postupy jsou eliminovány zbylé potenciálně infekční částice. Jako adjuvans je k vakcíně přidáván aluminium fosfát nebo aluminium hydroxid. Ve vícedávkovém balení je jako preservans užit thiomersal.

V rekombinovaných vakcínách proti VH-B je uměle syntetizovaný HBsAg z kvasinek, nebo savčích buněk, do nichž byl zaveden plasmid s genem pro HBsAg (geny pro HBsAg a pre-HBsAg). Transformované buňky jsou kultivovány ve velkých nádobách a jimi produkovaný HBsAg vytváří imunogenní, sférické částice, obsahující vysoce imunogenní antigen *a*. Rekombinované částice se liší od přirozených částic jen glykosylací HBsAg. Po důkladné purifikaci a zbavení všech komponent hostitelských buněk, je k HBsAg přidáno aluminium adjuvans, někdy také thiomersal.

Vzhledem k odlišnostem výrobních postupů je množství proteinu HBsAg v jedné dávce vakcíny, které navozuje imunitu, různé a pro dospělé se pohybuje od 2,5 do 40 µg. Proto chybí mezinárodní standard účinnosti vakcíny, vyjádřený množstvím µg proteinu HBsAg/ml.

Vakcína HB je dodávána jako monovakcína, nebo v ustálených kombinacích s jinými vakcínami, včetně DiTePer, DiTeaPer, Hib, VHA a IPV. K očkování novorozenců se užívá jen monovakcína.

Imunogenita a klinický efekt.

Protektivní efekt (PE) vakcíny přímo souvisí s indukovaným množstvím anti-HBs. Za spolehlivou známku současné i dlouhodobé ochrany před infekcí HBV se považuje titer anti-HBs ≥ 10 mIU na mililitr, který byl zjištěn 1-3 měsíce po aplikaci poslední dávky základního očkování. Efekt očkování proti VH-B byl prokázán při prevenci karcinomu jater u starších dětí, které byly očkovány v kojeneckém věku.

Kompletní základní očkování vyvolává ochrannou hladinu protilátek u víc jak 95 % kojenců, dětí a mladistvých. Podíl osob s ochrannou hladinou protilátek je po základním očkování v pozdějším věku nižší: u osob starších čtyřiceti let činí méně než 90 %. Základní očkování osob majících 60 a více let vede ke vzniku ochranné hladiny protilátek jen u 65-75 procent očkovaných.

Ochrana po očkování trvá nejméně 15 let a na základě současných vědeckých poznatků je doživotní. Předčasně narozené děti s nízkou porodní váhou (pod 2000 g) mají někdy po očkování porodu nedostatečnou imunitní odpověď. Ale jsou-li tyto děti očkovány za měsíc po narození, pak všechny, bez ohledu na porodní váhu, reagují zpravidla normálně. U osob s imunosupresí při pokročilém stádiu AIDS, chronickém onemocnění jater nebo ledvin a při diabetu, bývá imunogenita vakcíny slabší.

Vakcinační schéma

Je celá řada možností jak zařadit očkování proti VH-B do národních imunizačních programů. Výběr optimálního schématu závisí na místní epidemiologické situaci a možnostech daného programu. Nejkratší doporučený interval mezi dvěma dávkami vakcíny jsou čtyři týdny. Delší intervaly mohou zvýšit titry anti-HBs, ne však podíl osob se sérokonverzí. Není třeba víc jak 3 dávek vakcíny jsou-li mezi nimi intervaly čtyři a více týdnů.

Doporučovaná očkovací schémata lze dělit na ta, která začínají podáním 1. dávky krátce po porodu a na ostatní. Schéma začínající 1.dávkou při porodu pokračuje aplikací 2. a 3. dávky v době, kdy je současně podána první a třetí dávka očkovací látky proti záškrtu, tetanu a pertusi (DTP). Je možné i čtyřdávkové schéma, kdy po aplikaci 1. dávky při porodu následují tři další dávky vakcíny. Může to být aplikace monovalentní HB-vakcíny i podání kombinovaných vakcín (viz tabulku 1). Tato schémata slouží k prevenci většiny perinatálně získaných infekcí.

Tabulka 1 : Možná schémata podání vakcíny proti VH-B (HepB)

Věk	Vizita	Jiné vakcíny			Podání HepB při porodu		
					NE I	ANO II III	
Narození	0	BCG	OPV ^a			HepB1 ^b	HepB2 ^b
6 týdnů	1		OPV1	DTP1	HepB1 ^c	HepB2 ^b	HepB2 ^c
10 týdnů	2		OPV2	DTP2	HepB2 ^c	NA	HepB3 ^c
14 týdnů	3		OPV3	DTP3	HepB3 ^c	HepB3 ^b	HepB4 ^c
9-12 měsíců	4	Morbilli	NA	NA	NA	NA	NA

Vysvětlivky: NA- nehodí se ; BCG- vakcína proti tuberkulóze; OPV- orální poliovakcína; DTP- vakcína proti záškrtu, tetanu a pertusi, číslice vyjadřuje pořadí dávky vakcíny

^a Aplikuje se jen v oblastech s vysokým endemickým výskytem poliomyelitidy

^b Monovalentní HB vakcína

^c Monovalentní nebo kombinovaná vakcína

Některé státy se rozhodly, že nezařadí do celonárodního očkovacího programu všeobecné očkování proti VH-B a místo toho zavedly skríníng HBsAg u těhotných žen a očkování novorozenců od HBsAg pozitivních matek. Tento postup nelze zpravidla užít v rozvojových zemích s vysokou prevalencí infekce HBV. Ale ani v zemích, kde je skríníng těhotných spolehlivě prováděn, nemusí být optimální a vhodný. Není-li očkování proti VH-B zahájeno již při porodu obvykle bývá prováděno monovakcínou v době očkování proti DTP, nebo kombinovanou vakcínou s DTP a/nebo Hib.

Státy se schématem očkování proti VH-B při porodu by měly předčasně narozené děti imunizovat při porodu a pak postupovat podle stejného schématu, které platí pro ostatní děti. Byla-li porodní váha nižší než 2000 g tato první dávka HB-vakcíny by však neměla zahrnutá do základního očkování a měla by být doplněna dalšími třemi dávkami vakcíny.

Imunokompromitované děti a dospělí také mohou mít prospěch z očkování proti VH-B. Imunitní odpověď však bývá někdy slabší a k dosažení ochrany může být potřebné podat více dávek vakcíny. Všude, kde je to možné, by měly být po očkování imunokompromitovaných osob u nich sledovány titry anti-HBs.

Dávka vakcíny a způsob aplikace

Velikost doporučené dávky závisí na použité vakcíně a na věku očkovaného. Zpravidla kojenci a mladiství dostávají polovinu dávky pro dospělé. Vakcína se aplikuje do svalu na anterolaterální straně stehna (u kojenců a dětí do 2 roků věku), nebo u starších dětí a dospělých do deltového svalu. Nedoporučuje se aplikace do m. gluteus, protože vede k nižším hladinám ochranných protilátek a provází ji riziko poškození n. ischiadicus. Nedoporučuje se ani nitrokožní podání vakcíny, protože vznik imunity není zaručen, zvláště u dětí. Vakcína proti VH-B neinterferuje s imunitní odpovědí na jakoukoli jinou vakcínu, což platí i opačně. Zvláště lze bezpečně podat HB-vakcínu při narození spolu s BCG vakcínou. BCG vakcína negativně neovlivňuje odpověď na HB-vakcínu. Pokud HB-vakcína není obsažena přímo v kombinované vakcíně, měly by být jiné vakcíny, aplikované ve stejnou dobu, podány na jiná místa těla.

Vyšetřování hladiny protilátek po očkování

Není nutné po rutinním očkování proti VH-B. Doporučuje se však sledovat hladinu anti-HBs po očkování (1) osob v riziku profesionální akvirace infekce, (2) novorozenců HBsAg pozitivních matek, (3) imunokompromitovaných osob a (4) sexuálních partnerů HBsAg pozitivních osob. K vyšetření mají být užity testy umožňující zjistit, zda bylo dosaženo ochranné hladiny anti-HBs (≥ 10 mIU na ml). Dospělí by měli být vyšetřeni za 1-2 měsíce po poslední dávce vakcíny. Je-li to ekonomicky možné měly by být děti HBsAg pozitivních matek vyšetřeny za 5-15 měsíců, po poslední dávce vakcíny. Osoby bez ochranné hladiny anti-HBs by měly být vhodným způsobem sledovány.

Nežádoucí reakce

Ve studiích kontrolovaných podáváním placebo nebyly mimo bolesti v místě vpichu žádné jiné reakce (např. myalgie, přechodná horečka) po vakcíně častější, než v kontrolní skupině (do 10 % u dětí, 30 % u dospělých). Zprávy o závažných anafylaktických reakcích byly velice zřídka. Dostupná data nesvědčí o příčinné souvislosti mezi podáním HB-vakcíny a Guillain-Barrého syndromem nebo demyelinizujícími chorobami, včetně roztroušené sklerózy. Chybí epidemiologická data, která by podporovala možnou příčinnou souvislost očkování proti VH-B a syndromem chronické únavy, autoimunitními nemocemi, astmatem, syndromem náhlého úmrtí kojenců, nebo diabetem.

Indikace a kontraindikace očkování

Všechny děti a mládež mladší 18-ti let, která ještě nebyla očkována, by měly dostat HB-vakcínu. Toto očkování je také indikováno u některých skupin s vysokým rizikem infekce HBV, včetně osob majících rizikové sexuální partnery, partnerů a spolubydlících HBsAg pozitivních osob, injekčních toxikomanů, osob často potřebujících transfuzi krve a krevních derivátů, příjemců transplantovaných orgánů, také osob v profesionálním riziku nákazy HBV, jako jsou zdravotníci, nebo osoby cestující do endemických oblastí HBV.

Očkování proti VH-B je kontraindikováno u těch osob, které měly alergickou reakci na jakoukoliv složku vakcíny. Avšak ani těhotenství, ani doba kojení není kontraindikací tohoto očkování.

Pasivní imunizace proti VH-B

Krátkodobou imunitu lze nabýt podáním imunoglobulinu s vysokým obsahem anti-HBs (HBIG) při poexpoziční profylaxi. Tato může být indikována (1) u novorozenců HBsAg pozitivních rodiček, (2) po expozici poraněné kůže a sliznice HBsAg pozitivní krvi či tělesným tekutinám, (3) po pohlavním styku s HBsAg pozitivní osobou a (4) při ochraně pacientů před opakovanou infekcí HBV po transplantaci jater. HBIG se zpravidla aplikuje

jako doplněk k podání HB-vakcíny. Avšak u donošených novorozenců, očkovaných HB vakcínou během 24 hodin po narození, nevedlo podání HBIG k významně lepší ochraně.

Názor SZO na vakcínu proti VH-B

Dosud více jak 160 států vyhovělo doporučení SZO na zařazení HB-vakcíny do národních imunizačních programů kojenců. V poledních letech usnadnilo významné snížení ceny vakcíny pro rozvojové země zahájení imunizace v mnoha oblastech s endemickým výskytem VH-B. Poměr nákladů k úsporám, dosaženým hromadnou vakcinací proti VH-B, svědčí o její výhodnosti, vyjma u zemí s velmi malou incidencí HBV infekcí. V těchto zemích nebylo hromadné očkování proti VH-B tak prospěšné.

I když skríníng HBsAg u všech těhotných žen a očkování novorozenců HBsAg pozitivních matek při porodu je v oblastech s nízkým přenosem HBV jednou z možností prevence, může být taková strategie jen částečně účinná, protože ženy v největším riziku nákazy často nepřichází na prenatální vyšetření. Je snazší zajistit očkování HB vakcínou u dětí narozených ve zdravotnickém zařízení. Dnešní dostupnost monovalentní HB vakcíny v podobě injekční stříkačky na jedno použití, obsahující jednu dávku vakcíny., usnadnila však aplikaci vakcíny zdravotnickými pracovníky a porodními sestrami dětem, jejichž porod probíhá v domácím prostředí.

Přes stoupající proočkovanosť kojenců a dětí stále je málo vyžíváno očkování dospělých ve vyšším riziku nákazy, zdravotníky nevyjímaje. V řadě zařízení je příčinou nízké proočkovanosť dospělých osob neúplnosť základního očkování a nedosťatek financí na očkování dospělých osob. Jsou však důkazy, že rutinní očkování vysoce rizikových osob, např. ve věznicích, na venerologických klinikách a v centrech pro léčbu toxikomaniů, včetně programů výměny injekčních jehel, může být výhodou pro celou společnost.

Potřeba očkování vybraných skupin mládeže a dospělých je dána úrovní šíření HBV v dané zemi, zvláště pak potřebou snížení počtu akutních onemocnění, vyvolávaných HBV. V zemích s endemickým vysokým výskytem infekce HBV vede rutinní očkování novorozenců k rychlému snížení infekcí a přenosu HBV. V této situaci má výběrové očkování mladistvých a dospělých poměrně malý význam, protože většina z nich už byla infikována. V zemích, kde je infekce HBV méně nebo málo častá, jsou akutní onemocnění VH-B a jejich následky u starších dětí, mladistvých a dospělých poměrně velkým problémem. Za těchto okolností může být výběrové očkování vnímavých mladistvých osob považováno za doplněk rutinního očkování dětí. Další možnou skupinou pro výběrové očkování jsou osoby s vyšším rizikem nákazy HBV, jako jsou zdravotníci, exponovaní krvi a krevním produktům, pacienti v dialyzačním programu, vězni, injekční toxikomani, spolubydlíci a sexuální partneři osob s chronickou VH-B a osoby mající velký počet sexuálních partnerů. K výběrovému očkování by mělo být přistoupeno jen v souvislosti se zajištěním programu očkování dětí.

Originál uložen u překladatele

Poznámka překladatele

Tento stručný přehled současných poznatků o HBV a VH-B, provázený podrobnějším rozvedením současných možností prevence nákazy HBV aktivní i pasivní imunizací, mi připadá pro praxi velmi užitečný. Neobsahuje nic světoborného, ale také nic podstatného v něm nechybí. Je to dobré repetitorium, jehož text je posvěcený autoritou Světové zdravotnické organizace.