

616.988.52-084.47:615.371

K SOUČASNÉ PROBLEMATICE AKTIVNÍ IMUNOPROFYLAXE VIROVÉ HEPATITIDY B

Plk. MUDr. Ludvík KOSTRHUN, CSc., mjr. MUDr. Ladislav MANKOVECKÝ, pplk. MUDr. Vít NÁDVORNÍK, Jarmila MUSILOVÁ

Ústřední vojenská nemocnice, Praha

(náčelník: genmjr. doc. MUDr. Vladimír Dbalý, CSc.)

Vojenský ústav hygieny, epidemiologie a mikrobiologie, Praha

(náčelník: plk. MUDr. Vladimír Kotlář, CSc.)

Výnosem MZd ČSR ze dne 30. 7. 1986 bylo nařízeno zvláštní očkování proti hepatitidě B u zaměstnanců zdravotnických zařízení, kteří jsou v mnohstranném kontaktu s nemocnými a biologickým materiálem. Toto opatření bylo neprodleně aplikováno i pro podmínky vojenských zdravotnických zařízení (10).

Aktivní imunoprofylaxe virové hepatitidy B je právem chápána jako nejúčinnější prevence vlastní nemoci i jejích závažných následků (2, 11).

Na našem pracovišti jsme měli možnost ověřit a sledovat imunogenicitu vakcíny H-B-VAX MSD při intradermální aplikaci. Stručně uvádíme naše výsledky a zkušenosti, které mohou přispět k upřesnění postupu v budoucnu.

Materiál a metodika

Soubor sér pro kvantitativní stanovení protilátek anti-HBs byl získán celkem od 566 očkovaných. Všem byla intradermálně aplikována plazmová subjednotková vakcína H-B-VAX MSD v jednotlivé dávce 0,2 ml (tj. 4 µg HBsAg) do kůže paže. Vakcinační schéma bylo dodrženo dle doporučení výrobce – iniciální dávka, druhá dávka za 4 týdny, třetí dávka za 6 měsíců. Tato poslední dávka byla zdvojnásobena (aplikováno 0,2 ml i.d. do každého ramene) k maximálnímu posílení imunizačního účinku (12). Odběry krevních vzorků byly prováděny před vakcinací, před druhou dávkou a 4 týdny po podání třetí dávky vakcíny.

U 106 očkovaných byly vyšetřeny všechny tři vzorky. U 240 pak 2 vzorky – před vakcinací a 4 týdny po ukončení. U dalších 220 očkovaných byla provedena pouze jednorázová kontrola dosažené hladiny anti-HBs opět 4 týdny po ukončení vakcinace.

Pro vlastní stanovení byla zvolena ELISA technika na neutralizačním principu (4, 6). Monoklonální protilátka anti-HBs reaguje v tomto uspořádání se zby-

lým množstvím HBsAg po neutralizační reakci vyšetřovaného vzorku séra s purifikátem HBsAg. K detekci navázaného HBsAg na monoklonální protilátku byla použita anti-HBs konjugovaná s peroxidázou (z komerční soupravy „Sevatest Micro I HBsAg ÚSOL“). Po přidání substrátu (H_2O_2) a chromogenu (OPD) a zastavení reakce 4 N H_2SO_4 se spektrofotometricky hodnotila extinkce výsledné reakce. Pro kalibrační křivku byl použit preparát z imunoglobulinu Hepaga, kalibrovaný dle mezinárodního standardu SZO (poskytnut laskavostí referenční laboratoře VH IHE Praha – MUDr. V. Němečkem, CSc.). Získané hodnoty byly zpracovány matematickou metodou lineární interpolace pomocí referenční standardy Hepaga na počítači PC 1640 SD Schneider (ve spolupráci s ing. M. Holou – VÚHEM Praha). Anti-HBs byly stanoveny v průběhu vakcinace jen v sérech, která vykazovala v prvním odběru nulovou hodnotu.

Jako výchozí minimální protektivní hladina anti-HBs byla stanovena hodnota 0,1 IU/ml (1).

Výsledky

Sérokonverze bylo dosaženo celkem u 94,5 % vakcinovaných třemi dávkami. Jen u 5,5 % byla hodnota anti-HBs nulová. Hodnoty anti-HBs v jednotlivých fázích vakcinace uvádíme v tabulkách 1–4. Celkové výsledky s vyjádřením stupně postvakcinační imunity v tabulce 5.

Tab. 1

Stanovení anti-HBs před vakcinací (n = 346)

anti-HBs	% osob
negativní	79,6
<0,1 IU/ml	6,4
>0,1 IU/ml	14,0

Tab. 2
Stanovení anti-HBs před vakcinací (I) a měsíc po ukončení (II)
(n = 240)

anti-HBs IU/ml	I	II
	% osob	% osob
negativní	72,5	7,5
<0,1	7,9	25,4
>0,1–0,25	5,4	20,8
0,25–1,0	8,7	15,4
>1,0	5,4	30,8

Tab. 3
Stanovení anti-HBs měsíc po ukončení vakcinace (n = 220)

anti-HBs IU/ml	% osob
negativní	5,5
<0,1	5,5
>0,1–0,25	6,8
0,25–1,0	18,9
>1,0	18,9

Tab. 4
Stanovení anti-HBs před vakcinací (I), před druhou dávkou
vakcíny (II) a měsíc po ukončení (III) (n = 106)

anti-HBs IU/ml	I	II	III
	% osob	% osob	% osob
negativní	86,8	22,6	3,7
<0,1 IU/ml	4,7	33,0	14,1
>0,1–0,25	3,4	19,8	19,8
0,25–1,0	2,3	10,3	16,1
>1,0	2,8	14,2	46,2

Tab. 5
Dosažené hladiny anti-HBs měsíc po ukončení vakcinace
a hodnocení protilátkové odpovědi (n = 556)

anti-HBs IU/ml	% osob	tvorba protilátek
negativní	5,5	nulová
<0,1	15,5	nedostatečná
>0,1–0,25	20,0	nízká
0,25–1,0	17,0	dobrá
>1,0	42,0	intenzivní

Diskuse

Cílem aktivní imunoprophylaxe virové hepatitidy B je dosažení dostatečně vysoké hladiny virus neutralizačních protilátek anti-HBs. Za minimální účinnou, ale ne spolehlivou ochranu, je považován titr větší než 0,01 IU/ml (2, 11). Dlouhodobější protektivní efekt skýtají hladiny vyšší, a proto v ČR je doporučovaná minimální hladina 0,1 IU/ml (1). Postvakci-

nační odpověď je značně variabilní vzhledem k rozdílné imunologické reaktivitě každého očkovaného a to nezávisle na způsobu podání (9, 12) nebo intervalu mezi jednotlivými dávkami (11).

Intradermální aplikace umožňuje ze stejného množství vakcíny očkovat pětikrát až šestkrát více osob a je tedy vysoce racionální. Dle některých experimentálních studií je i protilátková odpověď významně vyšší než při podání 1 ml i.m. (7).

Sami jsme se při i.d. aplikaci vakcíny H-B-Vax setkali s celkovými komplikacemi, až na jeden případ generalizované urtikariální reakce v důsledku přecitlivělosti na thiomersal, rovněž zřídka popisované (8). Častější byly lokální reakce, jako časné makuly 5–10 mm v průměru s pozdější pigmentací nebo i malým infiltrátem.

Skutečnost, že výchozím materiálem pro výrobu vakcíny H-B-VAX je plazma „asymptomatických“ nosičů HBsAg, vyvolala četné obavy z přenosu retrovirů nebo přímo z inokulace samotné hepatitidy B. V mnoha případech bylo nutno před zahájením vakcinace provést podrobnější kvalifikovanou informaci o způsobech inaktivace a kontrole bezpečnosti vakcíny. Tento problém v současné době je již odstraněn přechodem na výhradní použití vakcíny ENGERIX-B fy SMITH KLINE BIOLOGICALS. Tato očkovací látka je vyráběna rekombinantní DNK technikou, kdy se v geneticky alterovaných kvasinkách reprodukuje řetězec simulující vlastnosti HBsAg (9). Tím jsou odstraněny nevýhody „plazmové“ vakcíny, imunogenita je dostatečná nebo i vyšší, není zde obsažen vlastní antigen (2). Nepoměrně nižší cena umožní v budoucnu rozšíření očkovacího programu postupně na všechny zdravotníky.

V časovém průběhu po vakcinaci dochází k poměrně rychlému spádu hladiny anti-HBs, za 18 měsíců až na 1/10 výchozího titru. Pokles je tím pomalejší, čím byla původní hodnota po skončení vakcinace vyšší (5). Revakcinace je pak potřebná průměrně po 5 letech. Vlastní zkušenosti nejsou zatím k dispozici. Otázkou je, jak a v jakých intervalech postupovat u případů, kde vakcinace selhala nebo kde tvorba anti-HBs je nedostatečná nebo nízká (viz tabulka 5).

Na našem pracovišti u nulové tvorby protilátek provádíme novou kompletní vakcinaci očkovací látkou ENGERIX-B v dávce 0,5 ml i.m. (tj. 10 µg HBsAg). Kontroly protilátkové odpovědi provádíme stejně jako při použití vakcíny H-B-VAX podané i.d. U nízké nebo nedostatečné tvorby protilátek podáváme 1–2 dávky vakcíny ENGERIX-B 0,5 i.m. za kontroly hladiny anti-HBs po 4–6 týdnech. Dojde-li v mezidobí k rizikovému kontaktu s HBsAg pozitivním nemocným nebo pozitivním materiálem, podáváme zajišťovací dávku imunoglobulinu HEPAGA co nejdříve. Imunitní odpověď na podání vakcíny ENGERIX-B není tímto snížena (9, 11).

Provádění vakcinace proti hepatitidě B a průběžná kontrola protilátkové odpovědi je organizačně i časově velmi náročná. Dlouhodobé průběžné sledování postvakcinační imunity vyžaduje vytvoření určitého

systemu dispenzární péče. Dodržení a pokračování vakcinačního programu proti hepatitidě B nebude nijak jednoduché.

Souhrn

Aktivní imunoprophylaxe proti hepatitidě B vakcínou H-B-VAX MSD aplikované i.d. je při dodržení očkovacího schématu účinná u 94,5 % osob. Aplikace není sledována závažnějšími celkovými nebo místními reakcemi. I.d. podání umožňuje imunizovat pětikrát více osob, což výrazně snižuje náklady na očkovací akci.

U nulové, nedostatečné nebo nízké tvorby anti-HBs jsou nutné častější kontroly stupně postvakcinační imunity a je indikována buď nová kompletní vakcinace očkovací látkou vyrobenou jinou technologií, nebo podáním jednotlivých posilujících dávek. Revakcinace je potřebná průměrně po pěti letech. Pro kontrolu průběhu vakcinace plně dostačuje ELISA technika s použitím souprav čs. výroby.

Literatura

1. HELCL, J.: osobní sdělení. Nár. ref. lab. VH-IHE Praha 1988.
2. Immunization against hepatitis B. Lancet, 1, 1988, č. 8590, s. 875–876.

3. JILG, W. – SCHMIDT, M. – DEINHARDT, F.: Persistence of specific antibodies after hepatitis B vaccination. J. Hepatol., 6, 1988, č. 2, s. 201–207.
4. KSELÍKOVÁ, M. – URBÁNKOVÁ, J.: Seva test ELISA anti-HBs. Prakt. Lék., 69, 1989, č. 13, s. 496–498.
5. MANČAL, P. – NĚMEČEK, V. – KITTRICH, D.: Dynamika poklesu anti-HBs u osob vakcinovaných proti hepatitidě B. Zprávy SEVAC, 1989, č. 1, s. 3–10.
6. MANKOVECKÝ, L.: Kvantitativní vyhodnocení anti-HBs po očkování vakcínou H-B-VAX. [Závěrečná zpráva.] Praha 1989, VÚHEM, 12 s.
7. NĚMEČEK, V.: Radioimunologické stanovení HBsAg a anti-HBs v epidemiologickém studiu hepatitidy typu B. [Kandidátská disertace.] Praha 1985.
8. PIERCHALLA, P. et al.: Urtikarielle Reaction nach Injection von H-B-VAX bei sensibilisierung auf Thiomersal. Allergologie, 10, 1987, č. 3, s. 97–99.
9. STRÁNSKÝ, J.: Aktivní a pasivní imunizace proti virové hepatitidě B. Prakt. Lék., 67, 1987, č. 24, s. 900–902.
10. Závazné metodické opatření „Očkování proti virové hepatitidě B“ č. 7/86. Č.j.: 680/7-64-D, FMNO Praha 1986.
11. ZOULEK, G. – JILG, E. – DEINHARDT, F.: Immunoprophylaxe der Hepatitis B. Dtsch. med. Wschr., 108, 1983, s. 1263–1268.
12. ZUCKERMANN, A.: Appraisal of intradermal immunization against hepatitis B. Lancet, 1, 1987, č. 8530, s. 432–436.

Klíčová slova: Hepatititis B; Aktivní imunizace; Vakcína H-B-VAX MSD.