

Agnieszka Migdał¹
 Bogumiła Nowak-Parzygnat¹
 Kazimierz Madaliński^{2,3}

PRZETRWANIE PRZECIWCIAŁ ANTY-HBs WŚRÓD PRACOWNIKÓW INSTYTUTU „POMNIK – CENTRUM ZDROWIA DZIECKA” PO SZCZEPIENIACH PRZECIWKO WIRUSOWEMU ZAPALENIU WĄTROBY TYPU B (1994-1998)*

PERSISTENCE OF ANTI-HBS ANTIBODIES AFTER VACCINATION AGAINST HEPATITIS B IN MEDICAL STAFF OF THE CHILDREN'S MEMORIAL HEALTH INSTITUTE IN 1994-1998

¹ Z Przychodni Przykładowej

² Z Zakładu Mikrobiologii i Immunologii Klinicznej, Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

³ Z Zakładu Immunopatologii Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie

STRESZCZENIE

Wstęp. Tematem pracy była ocena przetrwania przeciwciał anti-HBs po szczepieniu przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B u personelu medycznego Instytutu „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka” w latach 1994-1998. **Materiał i metody.** Stosowano szczepionkę Engerix B w dawce 20 µg według schematu 0, 1, 6 miesięcy oraz po 5 latach. Oceniano miano przeciwciał anti-HBs u osób szczepionych po trzech miesiącach od 3 dawki oraz po 1 miesiącu od szczepienia przypominającego. Analizowano stopień przetrwania przeciwciał po 2 i po 5 latach od szczepienia podstawowego oraz po 1 miesiącu i po 2 latach od rewakynacji. **Wyniki i wnioski.** W badaniach wykazano, że pracownicy medyczni odpowiedzieli bardzo dobrze na szczepienie wytwarzając miano ochronne w 96,2 %, w tym miano > 100 j.m./l posiadało 84,0% badanych. Jednak 3,8% nie odpowiedziało na szczepienie, zaś wśród posiadających przeciwciała 12,2 % odpowiedziało słabo (miano < 100 j.m./l). Po 5 latach ilość osób z bardzo dobrą i dobrą odpowiedzią (miano > 100 j.m./l) zmniejszyła się do 54,5% zaś nieodpowiadających wzrosła do 12,6%. Szczepienie przypominające po 5 latach było zbyt późne dla 12,6% pracowników, którzy wymagali podania dawki przypominającej wcześniej oraz indywidualnego monitorowania miana przeciwciał. Poziom ochronny przeciwciał po 5 latach wykazało jedynie 87,4% szczepionych. Podanie dawki przypominającej po 5 latach przyczyniło się do poprawy odpowiedzi u osób z mianem ochronnym anti-HBs. Liczba tych osób wśród badanych wzrosła do 98,8% zaś liczba nieodpowiadających spadła do 1,2%. Z porównania przetrwania przeciwciał w 2 lata po szczepieniu podstawowym i 2 lata po przypominającym wynika, że rewakynacja poprawia przetrwanie przeciwciał u osób z serokonwersją, ale liczba osób nie posiadających miana ochronnego utrzymuje się na tym samym poziomie (3,3%). Med. Pr. 2003; 54 (5): 445–452

SŁOWA KLUCZOWE: szczepienie przeciw wzw B, przeciwciała anti-HBs, personel medyczny

ABSTRACT

Background. The objective of the study was to assess the persistence of anti-HBs antibodies after vaccination against hepatitis B in the medical staff of the Children's Memorial Health Institute in 1994-1998. **Materials and Methods.** The workers were vaccinated with Engerix B, 20 mg per dose, scheme: 0, 1, 6 and 60 months. The anti-HBs level in vaccinated persons was assessed 3 months after basic vaccination and 1 month after administration of a booster dose. The persistence of antibodies was analyzed 2 and 5 years after basic vaccination and 2 years following the booster dose. **Results and Conclusions.** The analysis revealed a very satisfactory response in 96.2% of workers, including 84.0% persons with preventive titre above 100 iu/l. The absence of response was found in 3.8% of persons, and very weak (below 100 iu/l response in 12.2% of workers. After 5 years, the percentage of good and very good responders diminished to 54.5 and that of non-responders increased to 12.6. For 12.6% of workers, a booster dose after 5 years proved to be too late as they required earlier revaccination and individual monitoring of antibodies titre. Only 87.4% of workers showed the protective anti-HBs level after 5 years. Booster administration after 5 years improved the response in persons with anti-HBs protective level; their percentage increased to 98.8% while the percentage of non-responders decreased to 1.2. Comparison between the antibody persistence 2 years after basic vaccination and after booster dose indicated its improvement in persons with seroconversion, however, the percentage of workers with anti-HBs antibodies below the protective level remained at the same level (3.3%). Med Pr 2003; 54 (5): 445–452

KEY WORDS: anti-HBs vaccination, level of antibody response, medical staff

Nadesłano: 9.05.2003

Zatwierdzono: 11.08.2003

Adres autorów: al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa, e-mail: farmklin@czd.waw.pl

© 2003, Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi

WSTĘP

Zachorowania na wirusowe zapalenie wątroby typu B (wzw B) stanowią jeszcze ciągle poważny problem wśród personelu medycznego na całym świecie. Wirus wzw B obok wzw C jest najważniejszym czynnikiem ryzyka zawodowego w tej grupie zatrudnionych (1,2). W Polsce w latach 1980–1998 notowano około 12 000 zachorowań na choroby zawodowe rocznie, z tego 10% stanowiły choroby zakaźne i inwazyjne. Wśród nich zachorowania na wzw B stanowiły 70% (2). W ciągu ostatnich 10 lat nastąpił spadek zachorowalności na

choroby zawodowe (7339 przypadków w 2000 r.) w tym na wzw wśród pracowników ochrony zdrowia o 40%. Choroby zakaźne i inwazyjne stanowiły 9,4% ogółu chorób zawodowych w 2000 r., w tym wzw B i C 47,8% przy czym typ B był stwierdzany z taką samą częstością jak typ C (3).

W Instytucie „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” (IP-CZD) w latach osiemdziesiątych i na początku lat dziewięćdziesiątych notowano od 35 do 10 zachorowań na wzw typu B (uznanych jako choroba zawodowa) wśród personelu medycznego rocznie (4). W chwili obecnej liczba tych zachorowań znacznie zmalała. W ciągu ostatnich 5 lat nie stwierdzono przypadków wzw B. Zmniejszenie zapadalności

* Praca była prezentowana na Sympozjum pt. „Zagrożenia zdrowotne w środowisku pracy”, 6–9 listopada 1999, Wrocław.

osiągnięto poprzez wprowadzenie sprzętu jednorazowego użytku, wzmoczenie reżimu sanitarnego, skuteczniejszą sterylizację oraz szczepienia ochronne personelu medycznego. Szczepienia przeciwko wzv typu B prowadzone są wśród pracowników od 14 lat.

Celem pracy była ocena efektywności szczepień przeciwko wzv B wykonanych na dużej grupie personelu medycznego. Zaszczepieni pracownicy zostali ocenieni po 3 miesiącach oraz po 2 i 5 latach po szczepieniu podstawowym, a także po 1 miesiącu oraz po 2 latach po rewakcytacji.

MATERIAŁ I METODY

Osoby szczepione

Przychodnia Przyzakładowa IP-CZD rozpoczęła w 1989 r. szczepienia pracowników z grup ryzyka szczepionką Engerix B firmy Smith Kline Beecham w dawkach po 20 µg według schematu 0, 1, 6 miesięcy. Szczepiono w miesiąc naramienny zgodnie z instrukcją producenta. W 1994 r. rozpoczęto rewakcytację osób zaszczepionych 5 lat wcześniej zaś w 1999 r. rewakcytację po 10 latach, podając pojedynczą dawkę szczepionki Engerix B.

1442 pracowników zaszczepiono wg schematu:

- 743 osoby wg schematu podstawowego (0, 1, 6),
- 665 osób dawką przypominającą po 5 latach od szczepienia podstawowego (0, 1, 6; 60),
- 34 osoby drugą dawką przypominającą po 10 latach od szczepienia podstawowego (0, 1, 6; 60; 120).

Spośród zaszczepionych osób wyróżniono następujące grupy zawodowe:

- lekarze - 294 (20,3%)
- pielęgniarki - 533 (36,9%)
- pracownicy laboratorium - 240 (16,6%)
- inny personel (salowe, technicy medyczni, rehabilitanci, logopedzi, sanitariusze, kierowcy karet, pracownicy transportujący odpady medyczne) - 375 (26,0%)

Do szczepienia kwalifikowano po badaniu lekarskim pracowników, u których z wywiadu wynikało, że nie przebyli wzv typu B i u których nie stwierdzono przeciwwskazań do szczepienia określonych przez producenta szczepionki.

Oznaczanie przeciwciał anti-HBs

Grupa osób zaszczepionych w latach 1989-1994 miała potwierdzoną serokonwersję testem immunoenzymatycznym anti-HBs firmy Abbott (MEIA-Quantum) bez oznaczania poziomu przeciwciał. U tych pracowników nie można więc ocenić wysokości odpowiedzi serologicznej. Część nowo przyjętych pracowników była zaszczepiona w szkołach pielęgniarskich, medycznych i na studiach lekarskich bez oznaczenia serokonwersji. U tych osób wykonano oznaczenia przy przyjęciu do pracy. Pracownicy szczepieni w latach 1994-1998 mieli oznaczony poziom przeciwciał anti-HBs (testy MEIA-IMX Abbott) po 3 miesiącach od zakończenia szczepienia podstawowego i 1 miesiąc po dawce przypominającej. Dodatkową trudność w analizie stwarza duża płyn-

ność kadr. W ciągu roku zwalnia się i przyjmuje średnio 100 osób personelu medycznego.

Łącznie zbadano poziom przeciwciał u 737 pracowników w wieku od 18 do 56 lat. Średnia wieku badanych osób wyniosła 35,4 lat. Wiek podano według daty szczepienia podstawowego. Nie wyliczono średniej geometrycznej miana ponieważ wyniki u części badanych nie były podawane wg dokładnej wartości liczbowej, a jedynie jako > 1000 j.m./l.

Wysokość miana przeciwciał anty HBs analizowano w następujących przedziałach:

1. >1000 j.m./l - odpowiedź bardzo dobra
2. 100 do 999 j.m./l - odpowiedź dobra
3. 10 do 99 j.m./l - odpowiedź słaba
4. <10 j.m./l - brak odpowiedzi

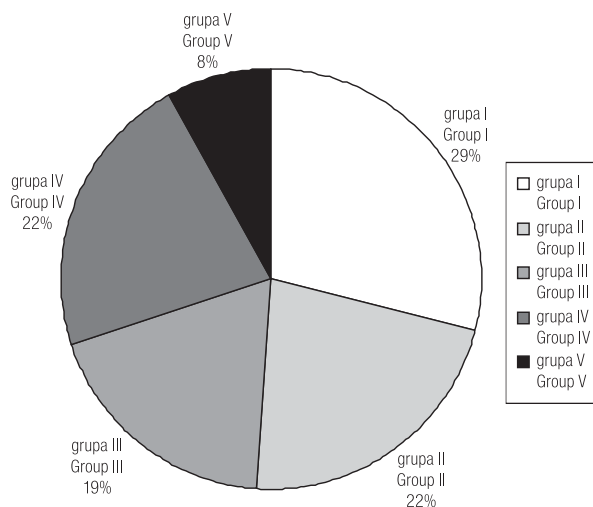
Za miano ochronne uznawano miano przeciwciał >10 j.m./l (5,6) i łącznie kwalifikowano taką serokonwersję jako odpowiedź wystarczającą.

Zbadanych 737 pracowników podzielono na grupy w zależności od czasu, jaki upłynął od podania dawki szczepienia podstawowego lub przypominającego do momentu oznaczenia przeciwciał. W każdej grupie występują inni pracownicy Instytutu i nie można prześledzić dynamiki miana przeciwciał u tych samych osób. Wyodrębnione grupy są przekrojami przez populację pracowników szczepionych, u których oznaczano stan uodpornienia w tych samych przedziałach czasowych - ilustruje to ryc. 1. W obrębie grupy wszyscy mieli oznaczone miano przeciwciał po jednakowym czasie, jaki upłynął od szczepienia podstawowego lub przypominającego.

Wyodrębniono następujące grupy szczepionych:

I. Grupa 213 osób zaszczepionych dawką podstawową (0, 1, 6) w latach 1994-1998, u których oznaczono przeciwciała po 3 miesiącach.

II. Grupa 161 osób zaszczepiona dawką podstawową (0, 1, 6) w latach 1994-1996, u których zbadano poziom przeciwciał po 2 latach.



Ryc. 1. Grupy szczepionych pracowników.
Fig. 1. The groups of vaccinated workers.

Tabela I. Charakterystyka poszczególnych grup szczepionych
Table I. Characteristics of vaccinated groups

Grupa Group	Liczba osób Number of persons	Średni wiek w latach Mean age yrs	Schemat szczepień w miesiącach Vaccination scheme mth	Termin badania przeciwciał po szczepieniu w miesiącach Time of measuring anti-HBs after vaccination mth
I	213	40,9	0,1,6	3
II	161	39,2	0,1,6	24
III	143	29,3	0,1,6	60
IV	159	31,5	0,1,6;60	1
V	61	30,4	0,1,6;60	24

III. Grupa 143 osób zaszczepionych dawką podstawową (0, 1, 6) w latach 1991–1993, u których przeciwciała oznaczono po 5 latach (nie oznaczono miana bezpośrednio po szczepieniu).

IV. Grupa 159 osób zaszczepionych wg schematu 0, 1, 6; 60, u których zbadano poziom przeciwciał po 1 miesiącu od rewakynacji (1–3 dawka w 1990–1992 r., 4 dawka w 1995–1997 r.).

V. Grupa 61 osób, zaszczepionych wg schematu (0, 1, 6; 60), u których zbadano poziom przeciwciał po 2 latach od rewakynacji (1995–1996) podanej 5 lat od szczepienia podstawowego (1990–1991).

Charakterystykę grup pokazano w tabeli I oraz na ryc. 1.

WYNIKI

Wyniki pomiarów przeciwciał w poszczególnych grupach przedstawiono w tabelach II–VI oraz na ryc. 2 i 3.

W grupie I (213 osób) zaszczepionych dawką podstawową (0, 1, 6), po 3 miesiącach po szczepieniu odpowiedź do-

Tabela III. Poziomy przeciwciał w grupie II (2 lata po szczepieniu podstawowym)

Table III. Levels of antibodies in group II (2 years after basic vaccination)

	Poziom przeciwciał anty-HBs w j.m./l Level of anti-HBs iu/l	Liczba osób Number of persons	Procentowy udział w grupie %
1	Powyżej 1000 Above 1000	47	29,2
2	Od 100 do 999 From 100 to 999	77	47,8
3	Od 10 do 99 From 10 to 99	31	19,3
4	Poniżej 10 Below 10	6	3,7
5	Łącznie powyżej 100 Jointly above 100	124	77,0
6	Łącznie powyżej 10 Jointly above 10	155	96,3

Tabela II. Poziomy przeciwciał w grupie I (po szczepieniu podstawowym)

Table II. Levels of antibodies in group I (after basic vaccination)

	Poziom przeciwciał anty-HBs j.m./l Level of anti-HBs iu/l	Liczba osób Number of persons	Procentowy udział w grupie %
1	Powyżej 1000 Above 1000	127	59,6
2	Od 100 do 999 From 100 to 999	52	24,4
3	Od 10 do 99 From 10 to 99	26	12,2
4	Poniżej 10 Below 10	8	3,8
5	Łącznie powyżej 100 Jointly above 100	179	84,0
6	Łącznie powyżej 10 Jointly above 10	205	96,2

Tabela IV. Poziomy przeciwciał w grupie III (5 lat po szczepieniu podstawowym)

Table IV. Levels of antibodies in group III (5 years after basic vaccination)

	Poziom przeciwciał anty-HBs w j.m./l Level of anti-HBs iu/l	Liczba osób Number of persons	Procentowy udział w grupie %
1	Powyżej 1000 Above 1000	19	13,2
2	Od 100 do 999 From 100 to 999	59	41,2
3	Od 10 do 99 From 10 to 99	47	32,9
4	Poniżej 10 Below 10	18	12,6
5	Łącznie powyżej 100 Jointly above 100	78	54,5
6	Łącznie powyżej 10 Jointly above 10	125	87,4

Tabela V. Poziomy przeciwciał w grupie IV (po szczepieniu przypominającym)**Table V.** Levels of antibodies in group IV (after booster)

	Poziom przeciwciał anti-HBs j.m./l Level anti-HBs iu/l	Liczba osób Number of persons	procentowy udział w grupie %
1	Powyżej 1000 Above 1000	138	86,8
2	Od 100 do 999 From 100 to 999	16	10,1
3	Od 10 do 99 From 10 to 99	3	1,9
4	Poniżej 10 Below 10	2	1,2
5	Łącznie powyżej 100 Jointly above 100	154	96,9
6	Łącznie powyżej 10 Jointly above 10	157	98,8

Tabela VI. Poziomy przeciwciał w grupie V (po 2 latach po szczepieniu przypominającym)**Table VI.** Levels of antibodies in group V (at 2 years after booster)

	Poziom przeciwciał anti-HBs j.m./l Level of anti-HBs iu/l	Liczba osób Number of persons	procentowy udział w grupie %
1	Powyżej 1000 Above 1000	39	63,9
2	Od 100 do 999 From 100 to 999	12	19,7
3	Od 10 do 99 From 10 to 99	8	13,1
4	Poniżej 10 Below 10	2	3,3
5	Łącznie powyżej 100 Jointly above 100	51	83,6
6	Łącznie powyżej 10 Jointly above 10	59	96,7

brą i bardzo dobrą uzyskało 84,0%, zaś wystarczającą 96,2%. Brak odpowiedzi stwierdzono u 3,8% badanych. Procentowy udział osób z poszczególnymi poziomami odpowiedzi pokazano w tabeli II.

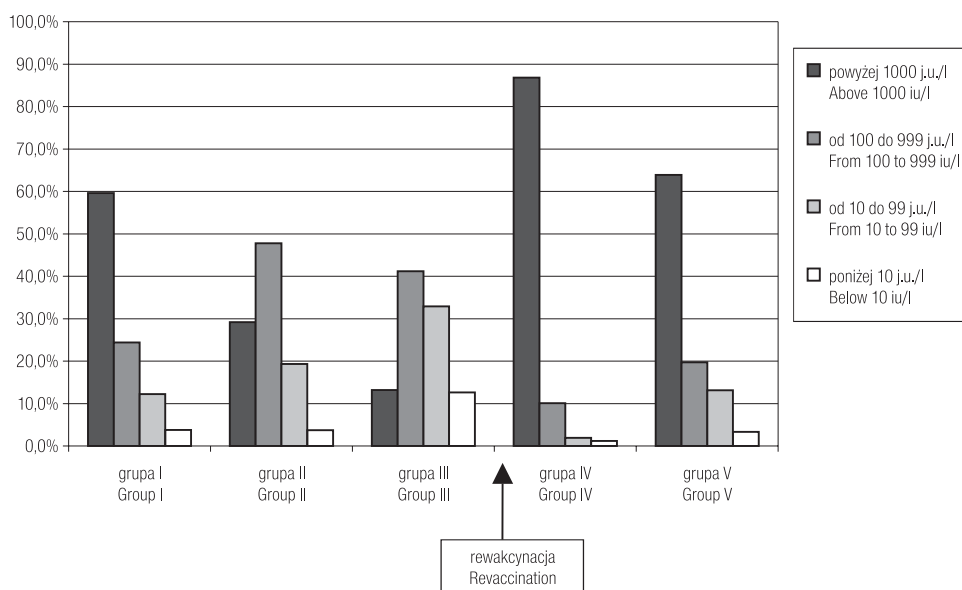
W grupie II (161 osób) zaszczepionych dawką podstawową po 2 latach odpowiedź dobrą i bardzo dobrą uzyskało 77,0% zaś odpowiedź wystarczającą 96,3%. Brak odpowiedzi stwierdzono u 3,7% badanych. Poziom przeciwciał w grupach przedstawiono w tabeli III.

W grupie III (143 osób) zaszczepionych dawką podstawową (0, 1, 6), u których przeciwciała oznaczono po 5 latach odpowiedź dobrą i bardzo dobrą uzyskało 54,5% tej grupy badanych, zaś wystarczającą 87,4%. Brak odpowiedzi

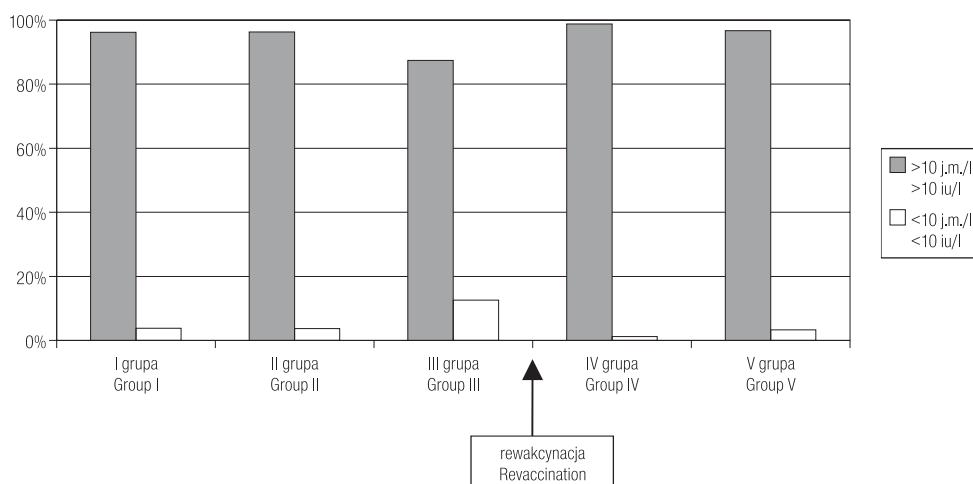
stwierdzono u 12,6% badanych. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli IV.

W grupie IV (159 osób – rewakcyjnacja), u których zbadano poziom przeciwciał po 1 miesiącu od rewakcji podanej po 5 latach od szczepienia podstawowego odpowiedź dobrą i bardzo dobrą uzyskało 96,9%, zaś wystarczającą 98,8%. Brak odpowiedzi stwierdzono u 1,2% badanych. Procentowy udział osób z poszczególnymi poziomami odpowiedzi pokazano w tabeli V.

W grupie V (61 osób), zaszczepionych wg schematu (0, 1, 6; 60), u których zbadano poziom przeciwciał po 2 latach od rewakcji odpowiedź dobrą i bardzo dobrą uzyskało 83,6%; zaś wystarczającą 96,7%. Brak odpowiedzi stwierdzono



Ryc. 2. Zakresy poziomów przeciwciał w poszczególnych grupach wyrażone w procentach.
Fig. 2. Range of antibodies levels in particular groups (%).



Ryc. 3. Odpowiedź wystarczająca i brak odpowiedzi w poszczególnych grupach.
Fig. 3. Responders and non-responders in groups.

dzono u 3,3% badanych. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli VI.

Zakresy poziomów przeciwciał w poszczególnych grupach, wyrażone w procentach przedstawiono graficznie na ryc. 2, gdzie można prześledzić dynamikę zmian zachodzących w poszczególnych grupach w czasie. Po szczepieniu podstawowym odsetek osób z bardzo dobrą odpowiedzią wynosił 60%, po 2 latach już tylko 30% czyli spadł 2-krotnie, a po 5 latach 4-krotnie i wynosił 12%. Podanie dawki przypominającej spowodowało 7-krotny wzrost liczebności grupy z poziomem przeciwciał powyżej 1000 j.u./l (87%), ale po 2 latach zmalała ona do 64%. Był to poziom nieco wyższy niż w grupie I (60%) i zdecydowanie wyższy niż w grupie II (30%). Liczba osób z brakiem odpowiedzi była taka sama po upływie 2 lat od szczepienia podstawowego (3,8%) zaś wzrosła po 5 latach 3-krotnie (12,6%). Podanie dawki przypominającej spowodowało spadek liczby osób z brakiem odpowiedzi z 12,6% do 1,2%.

Porównanie przetrwania przeciwciał u osób z serokonwersją (>10 j.u./l) i bez odpowiedzi (<10 j.u./l) w poszczególnych grupach pokazano na ryc. 3.

OMÓWIENIE

Z dokonanych obserwacji wynika, że pracownicy ochrony zdrowia odpowiedzieli bardzo dobrze na szczepienie przeciwko wzv B, wytwarzając miano ochronne przeciwciał w 96,2%, w tym miano > 100 j.m./l posiadało 84,0% badanych. Efektywność szczepień mierzona poziomem przeciwciał anti-HBs > 10 j.u./l w polskiej populacji wśród zdrowych dorosłych oceniana jest podobnie przez innych autorów (5–14) i waha się od 84% do 97%. Wyniki są gorsze wśród osób chorych na przewlekłe schorzenia nerek i wątroby, z niedoborami odporności, dializowanych, poddanych immunosupresji (5,15,16). Na efektywność odpowiedzi po szczepieniu w naszym materiale mógł mieć wpływ fakt, że część pracowników, zwłaszcza zatrudnionych przed

wprowadzeniem szczepień już zetknęła się z wirusem HBV (1,5,9,14,17,18). Mimo, że do szczepień nie kwalifikowano osób, które przebyły wzv B lub miały stwierdzone przeciwciała anti-HBc nie można wykluczyć, że w badanej grupie były osoby z tymi przeciwciałami. Wśród pracowników służby zdrowia przed wprowadzeniem szczepień stwierdzano markery HBV u 40% (17,18). Podanie szczepionki u tych osób spowodowało stymulację limfocytów do odpowiedzi wtórnej, która jest o wiele wyższa niż u osób wytwarzających odpowiedź pierwotną. Byłoby to zgodne z obserwacją innych autorów, że osoby posiadające przeciwciała anti-HBc odpowiadają lepiej na szczepienie (7,14,16,19).

W badanej grupie 3,8% osób nie zareagowało na szczepienie, zaś wśród posiadających przeciwciała 12,2% odpowiedziało bardzo słabo (miano < 100 j.m./l). Uzyskane wyniki badań są zbliżone do wyników stwierdzanych przez innych autorów (5–8,10–16,19,20). W populacji pracowników medycznych szczepionych przeciwko wzv typu B ilość osób nieodpowiadających wahała się od 3% do 16%, bezpośrednio po szczepieniu podstawowym. Pewne różnice mogą wynikać z różnego okresu pobierania próbek po szczepieniu oraz z różnej immunogenności szczepionek dostępnych na rynku (5,14,19). Wśród nieodpowiadających na szczepienie wyróżnia się areaktywność pozorną (rzekomą) i prawdziwą (5). W tej pierwszej podawanie większej ilości dawek szczepionki powoduje wytworzenie serokonwersji, w drugiej brak tego efektu (5,7,21,22). Osoby te określa się jako „nonresponders”. Oznaczanie poziomu serokonwersji jest więc celowe do wyłonienia osób nieodpowiadających na szczepienie. Wobec nich można zastosować dodatkowe serie szczepionki aby wzmocnić odpowiedź (5). Okazuje się, że u osób z pozorną areaktywnością uzyskuje się bardzo dobre wyniki po dodatkowych dawkach lub zmianie rodzaju szczepionki na bardziej immunogenną (trzeciej generacji, np. Bio-HepB, Hepacare). Obie te szczepionki nie są zarejestrowane w Polsce, jednak pierwsza z nich była używana w badaniach klinicznych. Ważne jest też poinformowanie pracowników

wykazujących brak odpowiedzi o zwiększonym ryzyku zawodowym zakażenia i konieczności stosowania dodatkowych środków ostrożności (2,5,20). Hall doniósł o skuteczności uodparniania osób z brakiem odpowiedzi humoralnej (6). Osoby te po szczepieniu wytwarzają odpowiedź komórkową i w wyniku zakażenia nie rozwijają się u nich ostre wzw B, jedynie pojawiają się przeciwciała anti-HBc. Komórki pamięci immunologicznej chronią ich przed nosicielstwem. Ponowny kontakt z antygenem wirusa powoduje mobilizację komórek pamięci T i B, a także limfocytów T pomocniczych, co prowadzi do stłumienia zakażenia. To mogłoby tłumaczyć, dlaczego w obserwowanej przez ponad 10 lat grupie pracowników (18 osób) z brakiem seroprotekcji po szczepieniu nikt nie zachorował mimo stałego narażenia na kontakt z HBV.

Zjawisko areaktywności na szczepienie przeciwko wzw B związane jest z upośledzeniem zdolności właściwego przetwarzania antygeny HBsAg przez monocyt jako komórkę prezentującą antygen oraz zaburzeniem prawidłowej czynności limfocytów T CD4, a także określoną konfiguracją antygenów HLA u osoby szczepionej (5,18,19,22).

U wszystkich szczepionych osób w miarę upływu czasu stężenie przeciwciał anti-HBs maleje. W naszym badaniu analizowaliśmy przetrwanie przeciwciał po 2 i po 5 latach.

Z analizy przetrwania przeciwciał w naszym badaniu wynika, że w ciągu 2 lat ilość osób z wystarczającą odpowiedzią (anti-HBs > 10 j.m./l) prawie nie zmalała, a z bardzo dobrą odpowiedzią (anti-HBs > 100 j.m./l) zmalała o 7%; natomiast po 5 latach spadek był większy.

Grupa osób z bardzo dobrą odpowiedzią zmalała z 84% do 54%, zaś z wystarczającą z 96% do 87%. W obu przekrojach czasowych wzrosła liczba osób ze słabą odpowiedzią, ponieważ wskutek stałego spadku poziomu przeciwciał pracownicy ci przesunęli się do grupy z niższymi stężeniami anti-HBs.

Dane te są zgodne z opublikowaną w piśmiennictwie krzywą logarymiczną przetrwania przeciwciał (19,23,24), a także wzorem matematycznym dla średniej geometrycznej poziomu przeciwciał. Krzywa przetrwania przeciwciał ma kształt hiperboli, największy spadek miana następuje w ciągu pierwszych 18 miesięcy po szczepieniu, zaś potem jest bardzo powolny. Wykorzystując tę wiedzę można przewidzieć, kiedy stężenie przeciwciał u danej osoby osiągnie poziom krytyczny (ok. 10 j.m./l) i ustalić termin podania dawki przypominającej. Punktem wyjścia jest poziom przeciwciał anti-HBs oznaczony po 1 miesiącu po szczepieniu podstawowym (0, 1, 6). Zaletą takiego postępowania jest możliwość dostosowania trybu immunizacji do indywidualnego przebiegu przetrwania przeciwciał u danej osoby. Ma to szczególne znaczenie u osób słabo odpowiadających na szczepienie. U nich należy się spodziewać wcześniejszego wygaśnięcia serokonwersji. W naszej obserwacji ilość osób nieodpowiadających wzrosła z 3,8% do 12,6% po 5 latach. Szczepienie przypominające po 5 latach było zbyt późne dla tych pracowników jeśli jako kryterium braku odporności przyjmujemy poziom przeciwciał poniżej 10 j.m./l. Pracownicy

ci wymagali podania dawki przypominającej wcześniej oraz indywidualnego monitorowania miana przeciwciał. Wiadomo, że osoby szczepione posiadają odporność komórkową, która nie podlega rutynowemu pomiarowi oraz pamięć immunologiczną (19,22,24,25). Mechanizmy te nie chronią przed bezobjawowym zakażeniem, ale chronią przed chorobą i nosicielstwem (5,6,19).

Ważnym momentem we wzmocnieniu odpowiedzi immunologicznej było podanie dawki przypominającej szczepionki. Rewakcyacja po 5 latach przyczyniła się do poprawy odpowiedzi u osób z mianem ochronnym przeciwciał anti-HBs. Liczba tych osób wśród badanych wzrosła z 87,4% do 98,8%. Osoby zaszczepione dawką przypominającą, zgodnie z oczekiwaniem uzyskały lepszą odpowiedź w porównaniu z zaszczepionymi tylko dawką podstawową. Liczba osób z bardzo dobrą i dobrą odpowiedzią wzrosła z 84,0% w grupie podstawowej do 96,9% w grupie po rewakcyacji; zaś liczba osób z brakiem odpowiedzi zmniejszyła się z 3,8% w grupie podstawowej do 1,2% w grupie po rewakcyacji.

Z porównania przetrwania przeciwciał w 2 lata po szczepieniu podstawowym i 2 lata po przypominającym wynika, że rewakcyacja poprawia przetrwanie przeciwciał u osób z serokonwersją (z 96,2% do 98,8%), ale liczba osób nieposiadających miana ochronnego utrzymuje się na tym samym poziomie (3,8% i 3,3%). Procent osób z bardzo dobrą i dobrą odpowiedzią w grupie po szczepieniu podstawowym wyniósł 77,0%, zaś w grupie po rewakcyacji 83,6%.

Poczynione obserwacje są zgodne z najnowszymi doniesieniami na temat pamięci immunologicznej (24-28). Za pomocą testu proliferacji limfocytów wykazano, że wysokość odpowiedzi komórkowej jest równoległa do szybkości i wysokości odpowiedzi humoralnej mierzonej stężeniem przeciwciał anti-HBs (27). Im wyższy poziom przeciwciał po szczepieniu podstawowym, tym lepsza odpowiedź po powtórnym szczepieniu (28). Jest to spowodowane wzmocnieniem pamięci immunologicznej powstałej w czasie odpowiedzi początkowej. Spadek poziomu przeciwciał przed rewakcyacją oraz wzrost poziomu po jej zastosowaniu były proporcjonalne do uzyskanego początkowo poziomu. Odpowiedź po szczepieniu przypominającym można przewidzieć na podstawie odpowiedzi humoralnej po szczepieniu podstawowym (28).

To samo zjawisko wzrostu miana przeciwciał po ponownym kontakcie z antygenem można zaobserwować u pracowników naszego szpitala. Przy badaniu kontrolnym stężenia anti-HBs okazywało się, że wzrasta ono, mimo że pracownik nie był doszczepiany. Miało to miejsce w 12 przypadkach w obserwowanej grupie. Można to wytłumaczyć jako zawodowy kontakt antygenem HBs (zakłucia igłą, kontakt z krwią i płynami tkankowymi pacjentów HbsAg dodatnich).

Termin podawania dawki przypominającej oraz celowość oznaczania przeciwciał były tematem dyskusji wielu prac (19,21,24). Wielu autorów było zdania, że dla tej części szczepionych, która słabo odpowiada, termin 5 lat do podania dawki przypominającej jest zbyt późny. Ponieważ czas

utrzymywania się odporności poszczepiennej jest osobniczo zmienny, indywidualne monitorowanie miana przeciwciał pozwoliłoby wybrać optymalny moment podawania dawek przypominających (1). Część autorów uważała, że termin podania dawki przypominającej powinien być uzależniony od poziomu odpowiedzi stwierdzonej po 1 miesiącu od szczepienia podstawowego (7,10). Uchronić to może wiele osób przed zakażeniem, ponieważ już po 3,5 roku 14% szczepionych wykazuje brak odpowiedzi (9). Po 5 latach aż 38% badanych miało poziom przeciwciał anti-HBs poniżej 10 j.m./l (9).

Część badaczy, zwłaszcza epidemiologów, jest zdania że dla zwalczania wzv B większe znaczenie ma zaszczepienie jak największej liczby ludzi – czyli wytworzenie tzw. odporności populacyjnej – niż oznaczanie poziomu przeciwciał. Kierują się oni przesłankami ekonomicznymi i uważają, że lepiej przeznaczyć środki finansowe na uodpornianie niż na badania laboratoryjne (2).

W chwili obecnej przyjęto podawać dawkę przypominającą co 5 lat bez oznaczania poziomu przeciwciał. Autorzy wielu prac sugerują, aby osobom osiągającym bardzo wysoki poziom odporności (miano kilka tysięcy i więcej) wyznaczyć późniejszy termin szczepienia niż 5 lat; zaś osobom o słabej odpowiedzi (od 100 do 10 j.m./ml) termin krótszy niż 5 lat (7,9,13,21). Osobom osiągającym miano poniżej 100 j.m./l powinno się podać dawkę przypominającą jak najszybciej, bo przy tym mianie jej efektywność jest najlepsza (7). Ważne jest też ustalenie terminu kontrolnego oznaczania poziomu przeciwciał. U osób posiadających miano powyżej 1000 j.m./l można odroczyć kontrolę do 5 lat (7,26).

Europejska Grupa Ekspertów do Spraw Szczepień przeciwko wzv B ustaliła w 2001 r., że u osób z prawidłową odpornością nie ma potrzeby stosowania dawki przypominającej przez 15 lat. Pamięć immunologiczna zapewnia u tych osób długotrwałe zabezpieczenie przed klinicznie jawnym zakażeniem HBV i przewlekłym nosicielstwem wirusa. Ze względów medyczno-prawnych można wykonywać rewakcytację u pracowników służby zdrowia. Istnieje bowiem ryzyko, że przy braku przeciwciał anti-HBs rozwinie się u nich zakażenie „przełamujące”.

Sugeruje się konieczność dalszych badań nad metodami zwiększenia odpowiedzi serologicznej u pracowników medycznych uzyskujących niskie miana przeciwciał po szczepieniu. Celowe jest opracowanie algorytmów postępowania przy podawaniu dawek przypominających u osób z grup zwiększonego ryzyka oraz u nieodpowiadających.

Można się pokusić o wyłonienie następujących grup ryzyka i w zależności od tego ustalenie postępowania rewakcyjnego:

1 grupa – z odpowiedzią bardzo dobrą (anti-HBs >1000 j.m./l): podać dawkę przypominającą po 10–15 latach; zaniechać dalszych działań.

2 grupa – z odpowiedzią dobrą (anti-HBs 100 do 999 j.m./l): podać dawkę przypominającą po 10 latach; zaniechać dalszych działań.

3 grupa – z odpowiedzią słabą – można wydzielić 2 podgrupy:

a) (anti-HBs 10 do 50 j.m./l): podać dawkę przypominającą po 1 roku,

b) (anti-HBs 50 do 99 j.m./l): podać dawkę przypominającą po 2 latach i monitorować poziom przeciwciał.

4 grupa – z brakiem odpowiedzi (anti-HBs <10 j.m./l): zaszczepić dawką podwójną w schemacie (0, 1, 6) i monitorować poziom przeciwciał.

Takie działania wiążą się z dodatkowymi kosztami związanymi z oznaczaniem poziomu przeciwciał anti-HBs. Jednak jednorazowe zbadanie przeciwciał może okazać się ekonomicznie uzasadnione, ponieważ pozwoli zrezygnować z dawek przypominających u osób z bardzo dobrą odpowiedzią na szczepienie podstawowe, a u części odroczyć rewakcytację w czasie. Grupa tych pracowników stanowi 84% liczby osób wymagających szczepień. Indywidualnego monitorowania poziomu przeciwciał wymaga tylko 16% populacji pracowników (osoby ze stężeniem anti-HBs poniżej 100 j.u./l). Ta grupa wymaga dodatkowych szczepień i dodatkowych wydatków.

Znajomość stopnia odporności przeciwko wzv B pracownika jest też ważna ze względów orzeczniczo-prawnych. Lekarz medycyny pracy jest zobowiązany do oceny ryzyka zawodowego pracownika oraz do zastosowania wszelkich dostępnych środków profilaktycznych, chroniących przed nabyciem choroby zawodowej. Pracownik ma prawo być poinformowany o ryzyku, ale też ma prawo podjąć decyzję, czy je podejmuje. Istotne jest to również przy postępowaniu w przypadkach zakłucia igłą lub innym kontaktem z krwią pacjenta u pracownika, który nie ma miana ochronnego przeciwciał, ponieważ zalecane jest wtedy podawanie swoistej immunoglobiny anti-HBs (20).

WNIOSKI

1. Oznaczanie poziomu przeciwciał anti-HBs jest przydatne w ocenie wytwarzania odporności przeciwko wzv B u pracowników medycznych.

2. Znajomość tempa obniżania się poziomu przeciwciał może być przydatna w ustalaniu terminów szczepień przypominających.

3. Wyodrębnienie osób z brakiem odpowiedzi pozwala zastosować u nich dodatkową serię szczepień oraz poinformować o zwiększonym ryzyku zawodowym zakażenia wirusem wzv typu B.

PIŚMIENNICTWO

- Gładysz A.: Wirusowe zapalenie wątroby typu B jako zakażenie zawodowe. Materiały symposium pt. „Engerix-B postęp w zapobieganiu wirusowemu zapaleniu wątroby typu B”, Warszawa 1998. Sekcja Hepatologiczna Polskiego Towarzystwa Epidemiologicznego i Lekarzy Chorób Zakaźnych, Warszawa 1998, ss. 27–28.
- Wirusowe zapalenie wątroby typu B jako czynnik ryzyka zawodowego. Rada ds. Zapobiegania Wirusowemu Zapaleniu Wątroby typu B przy Światowej Organizacji Zdrowia, Instytut Medycyny Pracy, Łódź 1995.

3. Hanke W., Szeszenia-Dąbrowska N., Szymczak W.: Choroby zawodowe – epidemiologiczna ocena sytuacji w Polsce. *Med. Pr.* 2002; 53 (1): 23–28.
4. Zychowicz C., Mikołajewicz J., Patrzalek M., Madaliński K.: Szczepienia ochronne i zastrzelenie reżimu sanitarnego w zapobieganiu wirusowemu zapaleniu wątroby typu B wśród personelu Centrum Zdrowia Dziecka. *Przeg. Epidemiol.* 1996; 50: 295–298.
5. Juszczak J.: Wirusowe zapalenie wątroby typu B. Wirusowe zapalenie wątroby, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1999.
6. Hall A.J.: Hepatitis B vaccination: protection for how long and against what? *Brit. Med. J.* 1993; 307: 276–277.
7. Juszczak J., Barańkiewicz G.: Odległe wyniki szczepienia przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B. *Hepatol. Pol.* 1996; 3: 159–165.
8. Latarska D., Jabłkowski M., Kuydowicz J., Iwaszkiewicz J.: Dynamika odpowiedzi humoralnej u studentów II roku stomatologii po szczepieniu przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B. Materiały naukowe XIII Zjazdu Polskiego Towarzystwa Epidemiologicznego i Lekarzy Chorób Zakaźnych, 23–24 września 1994, Poznań. Wydawnictwo Uczelniane AM, Poznań 1995, ss. 206–208.
9. Pol E., Gawęda J., Kłos M., Kruszewski J., Taraka S., Borkowska J. i wsp.: Ocena skuteczności szczepienia przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B personelu medycznego szczepionką Engerix B. *Przeg. Epidemiol.* 1998; 52 (3 Supl.): 1–50.
10. Polz M.A., Rajtar B., Słodziński J., Kowalski W.: Poziom przeciwciał anty-HBs w wybranej grupie pracowników służby zdrowia po ok. 5-ciu latach od szczepienia podstawowego. Materiały naukowe XIV Zjazdu Polskiego Towarzystwa Epidemiologicznego i Lekarzy Chorób Zakaźnych, 19–21 września 1997, Gdańsk. Klinika Chorób Zakaźnych AM, Gdańsk 1997, ss. 334–335.
11. Piszko P., Dobracka B., Dobracki W., Gładysz A., Zalewska M., Molin I.: Ocena skuteczności immunizacji szczepionką Gen-H-B-Vax wśród personelu służby zdrowia. Materiały naukowe XIII Zjazdu Polskiego Towarzystwa Epidemiologicznego i Lekarzy Chorób Zakaźnych, 23–24 września 1994, Poznań. Wydawnictwo Uczelniane AM, Poznań 1995, ss. 214–216.
12. Rokossowski H.: Dynamika odpowiedzi humoralnej u pracowników służby zdrowia po szczepionce przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B uzyskanej metodą rekombinacji genetycznej. *Przeg. Epidemiol.* 1990; 44: 1–2.
13. Rokossowski H., Piątek A.: Odpowiedź humoralna u pracowników służby zdrowia po szczepionce Gen H-B-Vax przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B – obserwacje odległe. Materiały naukowe XIII Zjazdu Polskiego Towarzystwa Epidemiologicznego i Lekarzy Chorób Zakaźnych, 23–24 września 1994, Poznań. Wydawnictwo Uczelniane AM, Poznań 1995, ss. 217–218.
14. Madaliński K., Mikołajewicz J., Michalska Z.: Szczepienia przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B. *Przeg. Epidemiol.* 1996; 50: 3–14.
15. Barańkiewicz G., Juszczak J., Grzegorzewska A., Czarnecki R.: Efektywność szczepienia przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B wśród chorych dializowanych. *Hepatol. Pol.* 1996; 3: 11–14.
16. Kuydowicz J., Koślińska-Berkan E., Białkowska J., Kuydowicz G.: Zależność odpowiedzi na szczepienie przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B u dorosłych chorych z przewlekłymi chorobami wątroby od obecności przeciwciał anty-HBc. Materiały naukowe XIII Zjazdu Polskiego Towarzystwa Epidemiologicznego i Lekarzy Chorób Zakaźnych, 23–24 września 1994, Poznań. Wydawnictwo Uczelniane AM, Poznań 1995, ss. 201–202.
17. Urbanowicz W.: Zakażenia wirusami HBV i HCV wśród wybranych grup chorych i personelu medycznego w badaniach prospektywnych. *Przeg. Epidemiol.* 1996; 50: 365–370.
18. Wysocki M., Kołtan S., Kołtan A., Balcar-Boroń A., Graczykowski R., Narolska E. i wsp.: Zawodowe ryzyko zakażenia wirusami zapalenia wątroby typu B i C w oddziale onkologii dziecięcej. *Hepatol. Pol.* 1998; 5: 151–156.
19. Madaliński K., Bednarek M., Okręgliński P.: Analiza czynników wpływających na skuteczność szczepień przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B. PZH, Warszawa 2002.
20. Postępowanie zapobiegawcze i diagnostyczne w przypadku zakażenia HIV i zachorowania na AIDS z uwzględnieniem ogólnych zasad profilaktyki zakażeń szerzących się poprzez krew. Wyd. 2. Krajowe Biuro Koordynacyjne ds. Zapobiegania AIDS, Warszawa 1997.
21. Loch T., Cybula A., Cianciara J.: Przyczynek do dyskusji nad terminem podawania dawki przypominającej w szczepieniu przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B. Materiały naukowe XIV Zjazdu Polskiego Towarzystwa Epidemiologicznego i Lekarzy Chorób Zakaźnych, 19–21 września 1997, Gdańsk. Klinika Chorób Zakaźnych AM, Gdańsk 1997, ss. 332–333.
22. Stachowski J.: Immunological background of hyporeactivity to hepatitis B vaccination. *Hepatol. Pol.* 1998; 5 (Supl. 1): 99–104.
23. Szlenk W., Borkowska A.: A mathematical model of antibody concentration decline after vaccination for hepatitis B. *Pol. J. Immunol.* Warsaw 1995; 20: 117–121.
24. Geseman M., Scheiermann N.: Quantification of hepatitis B vaccine-induced antibodies as a predictor of anti-HBs persistence. *Vaccine* 1995; 13: 443–447.
25. Banatvala J., van Damme P., Oehen S.: Lifelong protection against hepatitis B: the role of vaccine immunogenicity in immune memory. *Vaccine* 2001; 19: 877–885.
26. Banatvala J., Consensus Committee: Are booster immunisation needed for lifelong hepatitis B immunity. *Lancet* 2000; 355: 561–565.
27. Leroux-Roels G., van Hecke E., Michielsen W., Voet P., Hauser P., Petre J.: Correlation between in vivo humoral and in vitro cellular immune response following immunisation with HBsAg vaccines. *Vaccine* 1994; 12: 812–818.
28. Van Herck K., Van Damme P., Thoelen S., Meheus A.: Long-term persistence of anti-HBs after vaccination with a recombinant DNA yeast-derived hepatitis B vaccine: 8-year results. *Vaccine* 1998; 16: 1933–1935.