

Ochrana očkováním proti virovým hepatitidám

RNDr. Marek Petráš

Dnes běžně používané vakcíny proti virové hepatitidě typu A a typu B přispěly k prevenci těchto onemocnění. I tak tyto vakcíny mají své limity v účinnosti a imunogenitě, proto je vhodné individuálně posoudit spolehlivost těchto očkování.
Klíčová slova: hepatitida, vakcína, účinnost.

Epidemiologie hepatitid typu A a B

Viry hepatitidy typu A (HAV) způsobující „nemoc špinavých rukou“ jsou hepatoviry z čeledi *picornaviridae*. Šíří se fekálně orální cestou a zpravidla se do člověka dostávají potravinami nebo nápoji kontaminovanými stolicí nemocných lidí. Zdrojem nákazy bývá pouze nemocný člověk, který virus vylučuje stolicí 1 až 3 týdny před objevením prvních příznaků této choroby, pokud nejde o asymptomatický průběh onemocnění. K nejnebezpečnějšímu šíření infekce dochází tehdy, kdy nakažení lidé nemají žádné nebo téměř žádné příznaky. Pokud dojde ke znečištění zdroje pitné vody, obvykle situace končí epidemií, která se dále může rozšířit přímým kontaktem mezi lidmi. K tomu přispívají i nedostatečné hygienické podmínky. Přestože má počet HAV onemocnění v České republice v průběhu posledních let klesající tendenci, stále patří očkování k nejlepším prevencím. Virová hepatitida typu B (HBV), označovaná někdy jako sérová „žloutenka“ je akutním, subakutním, nebo chronickým virovým zánětem jater. Vysoce infekční viry hepatitidy typu B jsou z čeledi *hepadnaviridae*. Zdrojem infekce je buď nemocný člověk nebo bacilonosič. Přenos na člověka se uskutečňuje krví přímým způsobem (krevní transfuze, operační zákroky, zubní ošetření, poranění jehlou apod.) nebo nepřímo používáním např. společných hygienických potřeb (ručníky, kartáček na zuby, holicí strojek apod.). U žen, které se nakazí virovou hepatitidou typu B v těhotenství, nebo které jsou bezpříznakové nositelky viru, může dojít k přenosu nákazy i na plod. Mimo uvedené způsoby se tyto viry přenášejí také pohlavním stykem.

Po zavedení cíleného očkování rizikových skupin došlo v 90. letech minulého století v České republice k významnému poklesu incidence HBV. Ještě v letech 1979 až 1986 bylo zaznamenáno ročně více než 2 000 případů tohoto onemocnění, zatímco od roku 1991

bývá hlášeno méně než 1 000 případů ročně. Přestože je u nás epidemiologická situace příznivá (v současnosti dosahuje roční incidence 300–500 případů), ve skupině mladistvých roste riziko možné nákazy v důsledku zvýšeného počtu drogově závislých a častého střídání sexuálních partnerů. Od roku 2001 u nás bylo zavedeno celoplošné očkování nově narozených dětí a doočkování dětí ve věku 12 let, což příznivý trend nadále podporuje.

Složení očkovacích látek

Teprve v 80. letech minulého století se podařilo připravit dostatečně účinné a bezpečné vakcíny proti HAV. Vakcinační kmen byl nejprve atenuován a několikrát pasážováním adaptován na buněčných kulturách MRC-5. Lyzáty buněčných kultur se někdy zahušťují a vždy se inaktivují. Není-li zjištěn žádný obsah živých virů, je vakcína považována za dostatečně inaktivovanou a provede se konečná purifikace.

Nativní purifikovaná očkovací látka je posléze adsorbována na minerální hliníkový nosič (obvykle hydroxid hlinitý). Tímto se zajistí řízené a pozvolné uvolňování antigenu v těle očkované osoby. Některé vakcíny navíc obsahují i speciální biologické nosiče např. liposomy, které mají funkci zvýšení antigenní exprese na buňkách imunitního systému.

Obsah účinné látky v komerčních vakcínách není jednotný, protože každý výrobce používá jinou metodu stanovení obsahu a tedy i jiné měrné jednotky. V posledních letech vedle sebe existují paralelně dětská a dospělá forma této vakcíny, přitom dětská verze bývá poloviční dávkou dospělá.

Bezpečná, imunogenní a účinná vakcína proti HBV infekci byla komerčně k dispozici od roku 1982. První typ vakcíny byl připraven z vysoce purifikovaného HBsAg glykoproteinu získaného z plazmy pacientů postižených chronickou virovou hepatitidou typu B. Tento

druh vakcíny vznikl z důvodu nedostatečného pomnožení virů HBV na tkáňových kulturách, kromě vyšších primátů a člověka nejsou zvířecí tkáně k tomuto viru vnímavé. Částice HBsAg glykoproteinu získané z plazmy pacientů byly purifikovány a reziduální infekční částice jsou inaktivovány různými chemickými a tepelnými metodami. Přestože se tento typ vakcíny přestál ve Spojených státech amerických či v Evropě vyrábět, dodnes některé asijské společnosti tuto očkovací látku vyrábějí. Předností těchto vakcín je jejich přirozený původ a vysoká kompatibilita s přirozenou HBV infekcí, neboť původní přirozené HBsAg částice obsahují všechny velké střední i malé proteiny, zahrnující pre-S1, pre-S2 a SAg polypeptidy, jejichž přítomnost ve vakcinačním antigenu zvyšuje imunogenitu očkovací látky. Proto i koncentrace antigenu v těchto typech vakcín může být nižší než u rekombinantních, tj. obvykle 3 až 5 µg.

Díky rekombinantním technikám genetického inženýrství se podařilo vyvinout imunizační antigen – glykoprotein HBsAg, který je syntetizovaný v kvasinkách (např. *Saccharomyces cerevisiae*) nebo v savčích buňkách (např. vaječnících čínských křečků – CHO buňky), do kterých je rekombinantně vložen plasmid obsahující gen HBsAg. Takto geneticky upravené buňky se používají jako master seed, ze kterého se připraví pracovní seed a ten se nechá ve fermentačním procesu namnožit. Konečný glykoprotein HBsAg je získáván lýzováním buněk a následně biochemickou a biofyzikální separací (chromatografií, filtrační apod.).

Konečná strukturální podoba uměle syntetizovaného a purifikovaného glykopolypeptidu HBsAg se uspořádá do sférického tvaru, který je velmi podobný tvaru přirozeně vznikajících HBsAg částic. Rozdíl mezi syntetizovanými a přírodními částicemi je dán ve způsobu glykosylace HBsAg. Uměle syntetizované částice mohou, ale nemusí vždy obsahovat pre-S1 a pre-S2 polypeptidy, zakotvené na povrchu antigenu, které mohou být rovněž součástí vložené genetické informace do plasmidu vyjadřující glykoprotein HBsAg.

Dnešní HBV rekombinantní vakcína (buď jako monovakcína nebo jako kombinovaná vakcína, včetně vícevalentních vakcín) obsahuje obvykle 10 až 40 µg HBsAg proteinu/ml adsorbovaného nejčastěji na minerální nosič (hydroxid hlinitý). Zpravidla nižší dávky (poloviční koncentrace vakcinačních antigenů, 5–10 µg/dávka) se aplikují dětem do 10–19 let (v závislosti na komerční vakcíně), naopak pacientům s hemodialýzou a osobám s očekávanou horší



imunitní odpovědi se podávají vyšší dávky (až dvojnásobné koncentrace 40 µg/dávka).

Podobně jako u jiných vakcín se někdy využívá biologického nosiče, zesilujícího antigenní účinnost.

Očkování proti hepatitidám

Očkování proti virové hepatitidě typu A je určeno k aktivní imunizaci dětí starších 1 roku a dospělých osob. Toto očkování nepatří mezi pravidelné (povinné) očkování, a proto se doporučuje zejména:

- osobám, které cestují do oblastí se zvýšeným výskytem HAV (jako jsou oblasti Afriky, Asie, Středomoří, Středního východu, Střední a Jižní Ameriky). Riziko nákazy se v těchto lokalitách zvyšuje s délkou pobytu v běžných životních podmínkách a odhaduje se, že až 20 ze 1 000 cestovatelů bývá infikováno;
- vojákům cestujícím do vysoce endemických oblastí, zpravidla se sníženým stupněm hygieny, kde se riziko nákazy HAV zvyšuje;
- osobám, pro které může být hepatitida typu A nemocí z povolání, nebo osobám exponovaným zvýšeného rizika přenosu této nákazy. Jde zejména o zdravotnický personál v nemocnicích nebo o osoby profesně přicházející do styku s potravinami či odpadními vodami apod.;
- rizikovým skupinám: homosexuálové, narkomané a sexuálně promiskuitní osoby;
- pacientům s pravidelnou léčbou krevními deriváty nebo s chronickým onemocněním jater a hemofilikům.

Samotné očkování se nedoporučuje pro postexpozici profylaxi, přestože již dnes existují klinické údaje, potvrzující srovnatelnou ochranu očkováním do 14 dní od HAV expozice s pasivní imunizací zprostředkovanou podáním imunoglobulinu. Předpokládá-li se, že osoba po expozici HAV infekce bude nadále této infekci vystavována nebo v budoucnu se expozici nevyhne, pak se doporučuje kombinovaná imunizace očkovací látkou a podáním imunoglobulinu. Přestože simultánní podání vakcíny a imunoglobulinu nevytvoří tak vysoké hladiny protilátek jako samotné očkování, kombinovaná imunizace zajistí mnohonásobně vyšší koncentrace protilátek než jsou minimální protektivní hladiny.

Základní očkování všech věkových skupin se provádí podáním jedné dávky vakcíny, která je na základě údajů klinických hodno-

cení schopna u většiny očkováných zajistit minimálně 8letou ochranu. Pro zvýšení počtu chráněných osob a pro zesílení imunitní odpovědi se standardně doporučuje podávat celkem 2 dávky v intervalu 6–18 měsíců v závislosti na věkové skupině a na doporučení výrobce dané komerční vakcíny. I když výsledky dosavadních klinických studií prokázaly minimálně 12letou ochranu po základním očkování, výrobci zpravidla doporučují podání booster dávky po 10 letech od podání druhé dávky vakcíny.

Vakcína proti virové hepatitidě typu B je určena pro aktivní imunizaci dospělých osob a dětí starších 3 měsíců, případně novorozenců HBsAg pozitivních matek, které se touto vakcínou očkují do 24 hodin po narození (se současným podáváním specifického HBIG imunoglobulinu). Vakcína se používá nejen v pravidelném očkování dětí, ale rovněž v rámci zvláštního očkování či doporučeného očkování u těchto skupin:

- děti starší 3 měsíců v rámci pravidelného očkovacího kalendáře;
- děti ve 12. roce života v rámci doočkování proti HBV před obdobím očekávaného zvýšeného rizika HBV nákazy;
- novorozenci matek, které jsou HBsAg pozitivní, nebo které byly během těhotenství infikovány virovou hepatitidou typu B (zejména v posledním trimestru); očkování se u těchto dětí zahajuje do 24 hodin po porodu;
- pacienti s pravidelnou hemodialyzační léčbou, s chronickou jaterní insuficiencí, s častým příjmem krevních derivátů, se srpkovitou anémií, s koagulopatií nebo pacienti čekající na transplantaci orgánů;
- osoby s rizikovým sexuálním chováním nebo drogově závislé osoby;
- osoby, které žijí ve společné domácnosti s nemocným virovou hepatitidou typu B nebo s HBsAg pozitivní osobou;
- osoby, které přicházejí do styku s lidským biologickým materiálem ve zdravotnických zařízeních;
- osoby, které při svém pracovním výkonu jsou vystaveny zvýšenému nebezpečí HBV infekce;
- osoby, které se neprofesionálně poranily injekční jehlou podezřelou z HBV kontaminace a u nichž je hladina protilátek vůči HBV nižší než 10 mIU/ml;
- osoby, které cestují do oblastí se zvýšeným výskytem HBV, a předpokládá-li se riziko její expozice.

Očkovací látka proti virové hepatitidě typu B je vhodná také pro postexpozici profylaxi, kdy se očkování někdy podporuje pasivní imunizací, tj. podáním specifického HBIG imunoglobulinu. Perinatálnímu přenosu HBV infekce lze zabránit tehdy, je-li dítě HBsAg pozitivní matky včas a správně podrobena imunoprofylaxi. Očkování spolu s jednou dávkou HBIG provedené do 24 hodin (někdy se uvádí do 12 hodin) po narození, poskytuje 85–95 % ochranu novorozence před HBV infekcí i její chronickou formou. Je-li imunoprofylaxe prováděna pouze očkováním do 24 hodin po narození a následně se podají zbývající 2 nebo 3 vakcinační dávky, účinnost prevence je 70–95 %. Pouze v několika málo případech imunoprofylaxe očkováním nebo kombinovaná imunoprofylaxe novorozenců selhává, a to zejména tehdy, došlo-li k prenatální expozici novorozence v děloze nebo má-li matka vysoké hladiny mateřské HBV-DNA.

Základní HBV očkování představují tři dávky podané v 0., 1. a 6. měsíci. Děti mladší 15 let se očkují vakcínou s poloviční dávkou, tj. s obsahem 5–10 µg povrchového antigenu HBsAg, v závislosti na dané komerční vakcíně. Dospělí a děti starší 15 let se očkují celou dávkou vakcíny, tj. s obsahem 10–20 µg povrchového antigenu HBsAg. Očkování u novorozenců a malých dětí (zpravidla mladších 1 roku) se provádí v rámci kombinovaného očkování společně s očkováním proti tetanu, záškrtu, dávivému kašli, hemofilovým nákazám typu b a dětské přenosné obrně. Takové očkování se provádí podáním 4 dávek této kombinované vakcíny. První tři dávky se podávají v intervalu 1–2 měsíců a 4. dávka se podá po 6–10 měsících.

U novorozenců HBsAg pozitivních matek se očkuje do 24 hodin po narození s monovakcínou proti virové hepatitidě typu B. Další dávky se podávají v rámci kombinované vakcíny ve zhruba 6., 10. a 14. týdnu. Následně se postupuje jako u nerizikových dětí, tj. podává se další 4. dávka kombinované vakcíny po 6–10 měsících.

V případě potřeby získání rychlé ochrany vůči virové hepatitidě typu B je možné provést základní očkování 3 dávkami vakcíny, podanými v 0., 1. a 2. měsíci. Pro dosažení stejné dlouhodobé kvalitní ochrany jako u předešlého schématu, je nutné podat čtvrtou posilující dávku ve 12. měsíci. Vedle toho existuje ještě zrychlené schéma očkování, které je vhodné zejména tehdy, je-li třeba u očkované osoby získat v co nejkratším termínu alespoň částečnou ochranu. V takovém případě se rovněž podávají tři dávky v 0., 1. a 3. týdnu. Takové

očkovaní zajistí ochranu u zhruba 60–80 % očkovaných. Proto se do 1 roku podává ještě 4. dávka, která zajistí ochranu podobnou jako v případě běžného schématu očkování (tj. po 3 dávkách). Podobný výsledek poskytuje očkování s prvními dvěma dávkami podanými v intervalu 1 měsíce, proto se může očkování ve zrychleném schématu nahradit očkování s prvními 2 dávkami. V tomto případě je rovněž důležité podat ještě třetí dávku.

U hemodialyzovaných a imunodeficitních pacientů, kteří si jeden měsíc po základním očkování nevytvoří dostatečně kvalitní ochranu vůči virové hepatitidě typu B (tj. hladina protilátek je nižší než 10 mIU/ml), se základní očkování rozšíří o jednu či více podaných dávek vakcín. Imunosuprimované nebo hemodialyzované pacienty také lze očkovat podle modifikovaného schématu podáním 4 dávek v 0., 1., 2. a 6. měsíci. Podle sérologického vyšetření se zváží možné podání dalších posilujících dávek.

Imunogenita a účinnost HAV očkování

Na základě znalosti minimální protektivní koncentrace imunoglobulinu při pasivní imunizaci byla odhadnuta i minimální protektivní hladina protilátek po vakcinaci, jejíž hodnota je 10–20 mIU/ml. Experimentální studie na šimpanzích ukázaly, že nízké hladiny pasivně podaných protilátek (< 10 mIU/ml), získaných od aktivně imunizovaných osob, neochráni vůči HAV, ale mohou předejít jejím klinickým projevům a případnému dalšímu šíření viru. V případě, že se ke stanovení protilátek specifických vůči HAV používá modifikovaná metoda ELISA, bývají jako minimální protektivní mez považovány hladiny vyšší než 20 mIU/ml (nebo někdy > 33 mIU/ml). Je-li k tomuto stanovení používána modifikovaná metoda RIA, pak už hladiny vyšší než 10 mIU/ml jsou dostatečně protektivní.

Údaje získané z četných klinických studií ukazují, že všechny komerční vakcíny jsou vysoce imunogenní a poskytují dlouhodobou ochranu u očkovaných osob, přestože obsahují velmi nízké koncentrace účinných antigenů.

Srovnáme-li dosažené hodnoty hladiny protilátek specifických vůči HAV po jejím prožití, po očkování a po pasivní imunizaci imunoglobulinem, nejvyšší koncentrace protilátek je dosažena pro přirozené infekci (zhruba 1,5krát vyšší než po očkování). Naopak hladiny protilátek po pasivní imunizaci s imunoglobulinem bývají jen v řádech desítek mIU/ml, které přetrvávají do 60 dní po imunizaci.

Po očkování se protilátky začínají vytvářet zhruba po 1 týdně, ale k vysoké sérokonverzi obvykle dochází u očkovaných osob do 4 týdnů. Je velmi obtížné stanovit dobu, kdy očkovaná osoba začíná být chráněna, neboť i osoby, u kterých nejsou protilátky detekovatelné, mohou být již chráněny.

Všechny komerční vakcíny vůči HAV poskytují dostatečně kvalitní ochranu dospělým osobám. Protektivní hladiny protilátek jsou vyvolány u 94 %–100 % dospělých osob jeden měsíc po podání první dávky očkovací látky. Po aplikaci druhé boosterující dávky dochází u prakticky všech imunizovaných osob k dosažení vysokých titrů protilátek.

I když podle výrobců těchto komerčních vakcín je možné očkovat již děti starší 1 roku, zpravidla se takové očkování častěji provádí až po dosažení 2 let. Důvodem je možná interference mateřských protilátek především u dětí matek s vysokým titrem anti-HAV protilátek.

Studie, odhadující délku doby perzistence těchto protilátek, na základě kinetických matematických modelů, potvrzují minimálně 20letou perzistenci ochrany. Vzhledem k tomu, že toto očkování bylo do praxe zavedeno teprve v 90. letech, nejsou dosud všechny předpoklady a hypotézy týkající se protektivní perzistence dostatečně ověřeny. Proto se zatím předpokládá ochrana po očkování v délce 10–15 let. Mimo jiné bylo zjištěno, že u osob s nedetekovatelnou hladinou protilátek bylo po podání další dávky vakcíny vyvolána silná imunitní odpověď, což naznačuje existenci bohaté imunologické paměti. Tyto skutečnosti naznačují, že by se další posilující očkování (booster) mohlo provádět i později, tj. v období 10–15 let od podání druhé dávky vakcíny. Jiná situace však může být u skupin osob, které si po základním očkování nevytvořily imunitní odpověď. U nich by případné posilující očkování mohlo být významné.

Minimální ochranný titr protilátek specifických vůči hepatitidě typu B ≥ 10 mIU/ml, který koreluje s protekcí vůči klinicky významnému HBV onemocnění, je definován SZO jako limit séroprotektivity. Celosvětový konsensus označuje hladiny specifických protilátek ≥ 100 mIU/ml za hyperimunní odpověď po očkování a byl přijat jako minimální protektivní mez spolehlivou pro dosažení dlouhodobé ochrany vůči HBV, který mimo jiné zajišťuje i dostatečně kvalitní imunologickou paměť.

Výsledky některých klinických studií naznačují, že séroprotektce po základním očkování bývá u dětí mladších 1 roku nižší než 100 mIU/ml, a ty pak ztrácejí protilátky rychleji

než děti očkované v pozdějším věku (1–4 let). To zvyšuje jisté znepokojení, že vakcínou indukovaná imunologická paměť by mohla být krátkodobější (méně perzistující) u dětí očkovaných ve věku do 1 roku.

Základní dvě dávky indukují detekovatelné hladiny protilátek u 70 až 90 % zdravých dětí, adolescentů a dospělých osob. Poslední dávka zajistí protektivní hladinu protilátek u více než 95 % dětí a adolescentů a u více než 90 % dospělých osob.

Prodloužení intervalu mezi první a druhou dávkou nikterak neovlivňuje imunogenitu očkovací látky ani konečnou hladinu protilátek. Třetí dávku lze považovat za booster, který zajišťuje optimální protekci. Dokonce, je-li třetí dávka podána později (až po 12 měsících od podání druhé dávky), konečný titr protilátek bývá vyšší.

Větší vakcinační dávky nebo vyšší počet těchto dávek se vyžaduje pro dosažení kvalitní imunitní odpovědi u hemodialyzovaných pacientů a někdy také u imunodeficitních osob.

Klinická účinnost tohoto očkování byla prokázána snížením výskytu akutních případů HBV nákaz a případů úmrtí v důsledku tohoto onemocnění.

Imunogenita a klinická účinnost HBV očkování může být ovlivněna:

1. charakterem vakcinačního antigenu: vyšší imunogenita a klinická účinnost byla zjištěna u vakcíny získané z plazmy než u rekombinantních vakcín;
2. kombinovanými vakcínami: kombinované vícevalentní vakcíny (tetravalentní až hexavalentní) mohou v důsledky antagonistického vzájemného působení snižovat imunitní odpověď. To vede k rozšíření počtu dávek HBV vakcíny;
3. věkem očkované osoby: imunogenita očkování klesá s věkem očkované osoby a nejnižší sérokonverze je pozorována u osob očkovaných ve věku nad 60 let. Snížená imunitní odpověď se objevuje u dětí mladších 1 roku;
4. pohlavím očkované osoby: očkování žen vyvolává vyšší imunitní odpověď než u mužů, avšak naopak u žen klesá séroprotektce rychleji než u mužů;
5. porodní hmotností a předčasným narozením: očkování těchto dětí s prvními třemi dávkami dosahuje nižší séroprotektce, tj. zhruba 79 až 88 % sérokonverze;
6. souběžným onemocněním: očkování u HIV pozitivních osob vede až k 10krát nižší imunitní odpovědi než u zdravých osob. Podobně se snižuje humorální odpověď

- u pacientů s chemoterapií, u dialyzovaných i nedialyzovaných pacientů s chronickou renální poruchou, u pacientů s jaterním onemocněním nebo u pacientů s diabetes mellitus či případně osob s Downovým syndromem očkovanych ve věku nad 30 let;
7. schématem očkování: zrychlené očkování nebo očkování s dvěma dávkami nemusí zajistit ochranu u všech očkovaných (zhruba 60–80 % sérokonverze);
8. ostatními faktory: některé klinické údaje napovídají, že kořeněná jídla, kouření a obezita mohou snížit imunogenitu HBV očkování. Bylo zjištěno, že zhruba 5 až 10 % zdravých očkovaných osob si nevytvorí protektivní titry anti-HBs protilátek při standardním očkovacím schématu s odpovídající vakcinační dávkou. Vysvětlením této nedostatečnosti může být genetická dispozice specifických HLA haplotypů.
- Délka doby ochrany vyvolané vakcínou byla hodnocena v dlouhodobých klinických studiích jak u dospělých osob tak u dětí. Zjistilo se, že imunologická paměť zůstává beze změny minimálně po dobu 12 let a poskytuje stále stejnou ochranu vůči HBV infekci, přestože hladiny

specifických anti-HBs protilátek mohou klesat dokonce až pod detekovatelnou hladinu.

U dospělých po 5 letech po očkování hladina anti-HBs klesá pod protektivní práh (10 mIU/ml) zhruba v 7 až 50 % případů. Po 9 až 11 letech bývá tato hladina nižší než protektivní u 30 až 60 % očkovaných dospělých osob. Přestože dochází k významnému poklesu ochranných protilátek, nebyla u žádné ze sledovaných osob pozorována akutní HBV infekce. Pouze u některých očkovaných byla sérologicky zjištěna asymptomatická HBV onemocnění, která se však nezměnila v chronickou formu. Na základě těchto výsledků se předpokládá, že klinicky inaparentní infekce nezpůsobí následky spojené s chronickým HBV onemocněním. Ochrana dospělé populace HBV očkováním přetrvává minimálně po dobu 12 let.

Poslední klinické studie ukazují, že se po více než 16 letech po základním očkování třemi dávkami vakcíny (bez ohledu na to, zda je vakcína připravena rekombinantně nebo z plazmy) dochází u více než 40 % očkovaných ke ztrátě specifických protilátek (tj. protilátky nejsou detekovatelné). Je-li však podána jedna booster dávka, dochází k rychlé obnově původních

hladin specifických protilátek a zpravidla u více než 90 % očkovaných se hladiny specifických protilátek obnoví nad 10 mIU/ml. V případě, že je booster podán později, tj. po více než 15 letech po základním očkování, pak jen asi 85 % očkovaných bez specifických protilátek si je schopno obnovit protilátky v množství vyšším než 10 mIU/ml do 2 měsíců po jeho podání. U těchto očkovaných navíc dochází k jejich opětovné ztrátě do 1 roku po podání boosteru. To lze vysvětlit jen tím, že u nich došlo ke ztrátě imunologické paměti. Jsou-li totiž těmto osobám podány další 2 dávky vakcíny, pak jejich hladiny protilátek opět trvale stoupnou, tzn. k obnově ochrany dojde po očkování od počátku. Lze tedy předpokládat, že existuje určitá životnost buněk imunologické paměti. Zda je specifická pro dané očkování nebo je obecně platná není známo, ale lze předpokládat, že bude obecně limitována pro každé očkování jak dokládá analogie očkování proti tetanu, pro které rovněž platí limit 10–15 let.

RNDr. Marek Petráš

Za návisi 2450/11, 160 00 Praha 10

e-mail: petras@vakciny.cz

Literatura

- Ambrosch F, Wiedermann G, Jonas S et al. Immunogenicity and protectivity of a new liposomal hepatitis A vaccine. *Vaccine* 1997; 15: 1209–1213.
- Andre FE. Summary of safety and efficacy data on a yeast-derived hepatitis B vaccine. *Am J Med* 1989; 87(Suppl 3A): 39–45.
- Aristegui J, Garrate E, Gonzales A et al. A new tetravalent vaccine containing diphtheria and tetanus toxoids, whole-cell B. pertussis and a recombinant hepatitis B surface antigen administered at 2, 4 and 6 months of age. 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); (Poster H137), Oct 4–7, Orlando, USA, 1994.
- Armstrong ME, Giesa PA, Davide JP et al. Development of the formalin-inactivated hepatitis A vaccine, VAQTA, from the live attenuated virus strain CR326F. *J Hepatol* 1993; 18(Suppl 2): S20–S26.
- Balcarek KB, Bagley MR, Pass RF, Schiff ER, Krause DS. Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in preschool children. *J Infect Dis* 1995; 171(Suppl 1): S70–S72.
- Barbara Watson, David J. West, Andrew Chikatosky, Sharon Piercy, Virginia A. Ioli, Persistence of immunologic memory for 13 years in recipients of a recombinant hepatitis B vaccine. *Vaccine* 19 (2001) 3164–3168.
- Bock HL, Kruppenbacher J, Sängner R et al. Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in adults. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2226–2231.
- Bruguera M, Cremades M, Salinas R et al. Impaired response to recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected persons. *J Clin Gastroenterol* 1992; 14: 27–30.
- Clemens R, Safary A, Hepburn A, Roche C, Stanbury WJ, Andre FE. Clinical experience with an inactivated hepatitis A vaccine. *J Infect Dis* 1995; 171(suppl 1): S44–S49.
- Desombere I, Willems A, Leroux-Roels G. Response to hepatitis B vaccine: multiple HLA-genes are involved. *Tissue Antigens*.
- Emini EA, Eliis RW, Miller WJ et al. Production and immunologic analysis of recombinant hepatitis B vaccine. *J Infect* 1986; 13(suppl A): 3–9.
- Flehming B, Heinrich U, Pfisterer M. Prospects for a hepatitis A virus vaccine. *Prog Med Virol* 1990; 37: 56–71.
- Flehming B, Mauler RF, Noll G et al. Viral Hepatitis and Liver Disease. New York, Alan R Liss, 1988; pp 87–90.
- Flehming B, Vallbracht A, Wuster G. Hepatitis A in cell culture. 3. Propagation of hepatitis virus in human embryo cells and human embryo fibroblast strains. *Med Microbiol Immunol* 1981; 170: 83–89.
- Gluck R, Mischler R, Brantschen S et al. Immunopotentiating reconstituted influenza virus virosome vaccine delivery system for immunization against hepatitis A. *J Clin Invest* 1992; 90: 2491–2495.
- Gust ID, Lehmann NI, Crowe S et al. The origin of the HM175 strain of hepatitis A virus. *J Infect Dis* 1985; 151: 365–367.
- Hadler SC, Judson FN, O'Malley PM et al. Studies of hepatitis B vaccine in homosexual men. In Coursaget P, Tong MJ (eds.), *Progress in Hepatitis B Immunization*. Paris, John Libby Eurotest. 1990; 165–175.
- Harries AD, Clark M, Beeching NJ et al. Early anti-HBs antibody response accelerated and to conventional hepatitis B vaccination regimens in healthy persons. *J Infect* 1991; 23(3): 251–254.
- Heinrich U, Stierhof ZD, Pfisterer M, Flehming B. Properties of a hepatitis A virus candidate vaccine strain. *J Gen Virol* 1987; 68: 2487–2493.
- Hess G, Hingst V, Cseke J et al. Influence of vaccination schedules and host factors on antibody response following hepatitis B vaccination. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 334–340.
- Hornig YC, Chang MH, Lee CY, Safary A, Andre FE, Chen DS. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 359–362.
- Chawareewong S, Jirapongsa A, Lokaphadhana K. Immune response to hepatitis.
- Chiaromonte M, Majori S, Ngatchu T et al. Two difference dosages of yeast derived recombinant hepatitis B vaccines: a comparison of immunogenicity. *Vaccine* 1996; 14: 135–137.
- Iwarson S. New approaches to hepatitis A and B vaccines. *APMIS* 1995; 103: 321–326.
- Keet IPM, van-Doorum G, Safary A et al. Insufficient response to hepatitis B vaccination in HIV-positive homosexual men. *AIDS* 1992; 6: 509–510.
- Lau Y-L, Tam AYC, Ng KW et al. Response of preterm infants to hepatitis B vaccine. *J Pediatr* 1992; 121: 962–965.
- Laukamm-Josten U, von Laer G, Feldmeier H et al. Active immunization against hepatitis B: immunogenicity of a recombinant DNA vaccine in females, heterosexual and homosexual males. *Postgrad Med J* 1987; 63(suppl 2): 143–146.
- Lemon SM, Binn LN. Serum neutralizing antibody response to hepatitis A virus. *J Infect Dis* 1983; 148: 1033–1039.
- Lemon SM, Thomas DL. Vaccines to prevent viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 196–204.
- Lemon SM. Hepatitis A virus: Current concepts of the molecular virology, immunology and approaches to vaccine development. *Rev Med Virol* 1992; 2: 73–87.
- Nalin DR, Kuter BJ, Brown L et al. Worldwide experience with the CR326F-derived inactivated hepatitis A virus vaccine in pediatric and adults populations: an overview. *J Hepatol* 1993; 18(suppl 2): S51–S55.
- Palmovic D, Crnjakovic-Palmovic J. Vaccination against hepatitis B: results of the analysis of 2000 population members in Croatia. *Eur J Epidemiol* 1994; 10: 541–547.
- Peetermans J. Production, quality control and characterization of an inactivated hepatitis A vaccine. *Vaccine* 1992; 10 (suppl 1): S99–S101.
- Piazza M, Safary A, Vegnente A et al. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in infants: a candidate for inclusion in the childhood vaccination programme. *Vaccine* 1999; 17: 585–588.
- Pietro Denticio, Pietro Crovari, Piero Luigi Lai, Franca Ponzio, Assad Safary, Anna Pellegrino, Francois Meurice, Alberta Di Pasquale, Nadia Tornieporth, Anna Volpe, Giancarlo Icardi, Anamnestic response to administration of purified non-adsorbed hepatitis B surface antigen in healthy responders to hepatitis B vaccine with long-term non-protective antibody titres, *Vaccine* 20 (2002) 3725–3730.
- Poovorawan Y, Theamboonlers A, Sanpavat S et al. Comparison study of combined DTPw-HB vaccines and separate administration of DTPw and HB vaccines in Thai children. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1999; 17: 113–120.
- Provost PJ, Hilleman MR. Propagation of human hepatitis A virus in cell culture in vitro. *Proc Soc Exp Biol Med* 1979; 160: 213–221.
- Shapiro CN, Letson GW, Kuehn D et al. Effect of maternal antibody on immunogenicity of hepatitis A vaccine in infants (Abstract H61). In: 1995 Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Washington, DC: American Society for Microbiology, 1995; 190.
- Sitrin RD, Wampler DE, Ellis RW. Survey of licensed hepatitis B vaccines and their production processes. In Ellis RW (ed). *Hepatitis B Vaccines in Clinical Practices*. New York, Marcel Dekker 1993; pp. 83–101.
- Stephenne J. Development and production aspects of a recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine. *Vaccine* 1990; 8(suppl): S69–S73.
- Szmunness W, Stevens CE, Harley EJ et al. Hepatitis B vaccine: demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high-risk population in the United States. *N Engl J Med* 1980; 303: 833–841.
- Van Damme P, Thoelen S, Cramm M, De Groote K, Safary A, Meheus A. Inactivated hepatitis A vaccine: reactogenicity, immunogenicity, and long-term antibody persistence. *J Med Virol* 1994; 44: 446–451.
- Van Herck K, Van Damme P, Thoelen S. A high potency inactivated hepatitis A vaccine: long term follow-up (Abstract A02). final program/book of abstracts. 6th Conference of the International Society of Travel Medicine. Stone Mountain, GA: International Society of Travel Medicine, 1999.
- Wainwright RB, Bulkow LR, Parkinson AJ, Zanis C, McMahon BJ. Protection provided by hepatitis B vaccine in a Yupik Eskimo population – results of a 10-year study. *J Infect Dis* 1997; 175: 674–677.
- Wainwright RB, McMahon BJ, Bulkow LR et al. Duration of immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in a Yupik Eskimo population. *JAMA* 1989; 261: 2362–2366.
- Wang LY, Lin HH. Short-term response to a booster dose of hepatitis B vaccine in anti-HBs negative adolescents who had received primary vaccination 16 years ago. *Vaccine*. 2007; Aug 1.
- Watson B, West DJ, Chikatosky A, Piercy S, Loli VA. Persistence of immunologic memory for 13 years in recipients of a recombinant hepatitis B vaccine; *Vaccine* 19(2001): 3164–3168.
- WHO VHPB Hepatitis B as an occupational hazard – European Occupational Health Series N°8 1994: 1–64.
- Wiedermann G, Kondi M, Ambrosch F. Estimated persistence of anti-HAV antibodies after single dose and booster hepatitis A vaccination (0–6 schedule). *Acta Tropica* 1998; 69: 121–125.
- Wiedermann G, Kundi M, Ambrosch F et al. Inactivated hepatitis A vaccine: Long term antibody persistence. *Vaccine* 1997; 15: 612–615.
- Wilkinson SE, Morath M, Bennett DL et al. Accelerated schedule of hepatitis B vaccination in high-risk youth. *J Paediatr Child Health* 1996; 32: 60–62.
- Zajac BA, West DJ, McAleer WJ, Scolnick EM. Overview of the clinical studies with hepatitis B vaccine made by recombinant DNA. *J Infect* 1986; 13(Suppl A): 39–45.
- Zanetti AR, Mariano A, Romano L, D'Amelio R, Chironna M, Coppola RC et al. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicentre study. *Lancet* 2005; 366: 1379–1384.
- Zuckerman JN, Van Damme P, Van Herck K, Löscher T. Vaccination options for last-minute travellers in need of travel-related prophylaxis against hepatitis A and B and typhoid fever: a practical guide; *Travel Med Infect Dis* 2003; 1: 219–226, 14. 5. 2004.