

Anna Kalinowska-Nowak, Monika Bociąga-Jasik, Aleksander Garlicki, Tomasz Mach

SKUTECZNOŚĆ SZCZEPIENIA PRZECIWKO WIRUSOWEMU ZAPALENIU WĄTROBY TYPU B U DOROSŁYCH OSÓB ZAKAŻONYCH HIV

Klinika Chorób Zakaźnych Katedry Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Zakaźnych
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
Kierownik: Aleksander Garlicki

Oceniono skuteczność standardowego szczepienia przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (wzw B) u chorych zakażonych wirusem HIV i skuteczność dodatkowego szczepienia u chorych, którzy nie osiągnęli ochronnego miana przeciwciał anti-HBs po standardowym szczepieniu. Analizowano wpływ zaawansowania zakażenia HIV oraz leczenia antyretrowirusowego na odpowiedź poszczepienną.

Słowa kluczowe: zakażenie HIV, szczepienie, HBV, skuteczność
Key words: HIV infection, vaccination, HBV, effectiveness

WSTĘP

Wydłużający się okres życia chorych zakażonych wirusem HIV, spowodowany stosowaniem współczesnych, wysoce skutecznych leków antyretrowirusowych, sprawia, że coraz częściej na długość i jakość życia tych chorych wpływają inne czynniki, takie jak: zakażenie wirusowym zapaleniem wątroby (HBV), infekcje oportunistyczne, działania niepożądane stosowanych leków i używek lub nowotwory.

Ze względu na wspólną drogę wnikania do organizmu wirusów HIV i HBV, często dochodzi do jednoczesnego zakażenia tymi patogenami. Według danych z literatury, u 64% - 84% osób zakażonych HIV stwierdza się obecność przeciwciał anti-HBc IgG, które świadczą o przebyciu zakażenia HBV, a u około 16% cechy przewlekłego wzw B (1). Badania przeprowadzone u chorych z Poradni Nabytych Niedoborów Odporności Kliniki Chorób Zakaźnych w Krakowie ujawniły, że anti-HBc IgG występowały u 71% pacjentów, a antygen HBs u 4% pacjentów. Wśród zakażonych drogą podawania dożylnego narkotyków te markery serologiczne były obecne częściej, odpowiednio u 90% i 8% pacjentów (2).

Zakażenie HBV u chorych zakażonych HIV charakteryzuje się pozornie łagodnym przebiegiem. Objawy kliniczne są skąpe, a aktywność aminotransferaz nie jest wysoka.

Współistnienie obu tych zakażeń prowadzi jednak do przewlekłych następstw chorobowych dwukrotnie częściej niż w populacji ogólnej (3).

Wykazano, że zakażenie HIV wpływa na przebieg zakażenia HBV. HIV powoduje zwiększoną replikację wirusa HBV, modyfikuje odpowiedź zapalną wątroby przyspieszając rozwój włóknienia i zmian morfologicznych typowych dla marskości. Zjawiska te obserwuje się u osób z zaawansowanym zakażeniem HIV, a więc znaczną supresją układu immunologicznego, charakteryzującą się niskimi wartościami limfocytów CD4 w krwi obwodowej (4).

Tak więc, ze względu na szybką progresję zmian wątrobowych, u chorych zakażonych łącznie HIV i HBV zaleca się monitorowanie przebiegu tego zakażenia, podejmowanie leczenia przewlekłego wzv B, a także wykonywanie szczepień profilaktycznych przeciwko wzv B u chorych niezakażonych HBV (5).

Zalecany przez amerykańskie Centrum Kontroli Chorób i Prewencji (CDC) oraz Polski Program Szczepień Ochronnych schemat szczepienia u zakażonych HIV jest taki sam jak u osób zdrowych i polega na podawaniu dawek pojedynczych w dniu 0, po 1 i 6 miesiącach. Po zakończeniu cyklu szczepień należy ocenić miano przeciwciał anti-HBs i w przypadku stwierdzenia braku odporności wskazane jest podanie dodatkowych dawek szczepionki (od jednej do trzech) (6, 7).

Skuteczność szczepienia przeciwko wzv B (oceniana jako obecność anti-HBs > 10 IU/l) wśród osób zakażonych HIV, według danych z piśmiennictwa jest mniejsza w porównaniu z osobami zdrowymi i wynosi odpowiednio 24%-56% i 90%-95% (8). Odpowiedź immunologiczna na szczepienie zależy od zaawansowania zakażenia HIV (9, 10).

Celem pracy była ocena skuteczności standardowego szczepienia przeciwko wzv typu B u chorych zakażonych wirusem HIV oraz ocena wpływu zaawansowania zakażenia HIV i leczenia antyretrowirusowego na odpowiedź poszczepienną. Oceniono także skuteczność szczepienia dodatkowymi dawkami u chorych, którzy nie osiągnęli ochronnego miana przeciwciał anti-HBs po standardowym schemacie szczepienia.

MATERIAŁ I METODY

Badania przeprowadzono u 54 osób dorosłych zakażonych wirusem HIV, pacjentów Poradni Nabytych Niedoborów Odporności przy Oddziale Klinicznym Kliniki Chorób Zakaźnych Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Grupę stanowiło 20 kobiet (37%) oraz 34 mężczyzn (63%) w wieku od 20 do 64 lat (średnia wieku - 35 lat). Zakażenie HIV u chorych rozpoznano między 1990 a 2005 rokiem.

Trzydziestu dwóch chorych (59,6%), w tym 22 mężczyzn i 10 kobiet było w trakcie leczenia antyretrowirusowego (HAART) trwającego od 6 miesięcy do 5 lat. U pozostałych chorych nie stosowano HAART, z uwagi na brak wskazań klinicznych i laboratoryjnych do rozpoczęcia takiego leczenia.

Zaawansowanie zakażenia HIV określono na podstawie danych z historii choroby (najniższa wartość limfocytów CD4, najwyższa wiremia HIV) oraz stanu odporności chorych w chwili rozpoczęcia szczepienia (liczba limfocytów CD4 i wiremia HIV w krwi obwodowej). U 7 chorych (13%) w momencie rozpoczęcia szczepienia liczba limfocytów CD4 w krwi obwodowej była niższa niż 200 kom./ μ l, u 37 chorych (68,5%) wynosiła od

200 do 500 kom./ μ l, u 10 chorych (18,5%) była wyższa niż 500 kom./ μ l. Wiremia HIV u 48 chorych (88,9%) była niższa niż 10 000 kopii/ml, u 6 chorych (11,1%) była wyższa niż 10 000, ale niższa niż 50 000 kopii/ml, u nikogo nie była wyższa niż 50 000 kopii/ml. Według danych z historii choroby pacjentów stwierdzono, że u 23 chorych (42,6%) najniższa liczba limfocytów CD4 wynosiła poniżej 200 kom./ μ l, u 25 chorych (46,3%) mieściła się w zakresie 200-500 kom./ μ l, u 6 chorych (11,1%) wynosiła powyżej 500 kom./ μ l. Natomiast najwyższa wiremia HIV odnotowana w przeszłości to: u 12 chorych (22,2%) poniżej 10 000 kopii/ml, u 11 chorych (20,4%) wyższa od 10 000 ale niższa od 50 000 kopii/ml, u 31 chorych (57,4%) wyższa od 50 000 kopii/ml.

Skuteczność szczepień porównano z grupą kontrolną, którą stanowiło 56 zdrowych, dorosłych ochotników, w tym 31 kobiet (55,4%) i 25 mężczyzn (44,6%) w wieku od 20 do 58 lat (średnia 34,5 roku).

W obu badanych grupach na podstawie testów serologicznych wykluczono zakażenie wirusem HBV; HBsAg, anty-HBs i anty-HBc total były nieobecne.

Wszystkie osoby z grupy badanej i kontrolnej szczepiono przeciw wzw typu B preparatem HBvaxPro (Merck Sharp & Dohme) w dawce zarejestrowanej dla osób dorosłych, tj. 10 μ g antygeny HBs na dawkę. Szczepionkę podawano domięśniowo w mięsień naramienny trzykrotnie według schematu 0 – 1 – 6 miesięcy. Ponadto grupie chorych zakażonych HIV, którzy po trzeciej dawce szczepionki nie uzyskali ochronnego miana przeciwciał anty-HBs (powyżej 10 IU/l), podawano dodatkowe pojedyncze dawki w odstępach jednomiesięcznych, maksymalnie do trzech razy.

Ocenę skuteczności szczepienia przeprowadzono w odniesieniu do minimalnego zabezpieczającego miana przeciwciał anty-HBs (> 10 IU/l) oraz w pełni zabezpieczającego (> 100 IU/l).

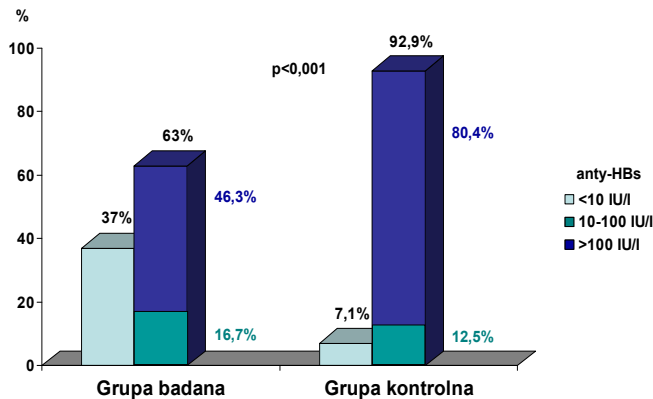
W przeprowadzonej analizie statystycznej zebranego materiału zastosowano następujące testy: Manna-Whitneya do porównywania miana anty-HBs w dwóch grupach i Kruskal-Wallisa do porównywania miana anty-HBs w trzech grupach. Za statystycznie znamienne przyjęto poziom $p < 0,05$.

WYNIKI

Ochronne miano przeciwciał anty-HBs (>10 IU/l) po trzeciej dawce szczepionki osiągnęły 52 osoby (92,9%) z grupy kontrolnej i 34 chorych (63%) zakażonych HIV. Miano anty-HBs >100 IU/l w grupie kontrolnej występowało około 2 razy częściej (80,4%) niż w grupie badanej (46,3%). Różnice te były statystycznie istotne na poziomie $p < 0,001$ (ryc. 1).

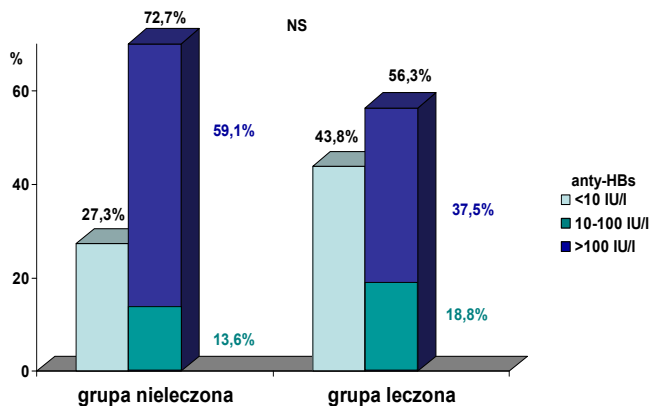
Lepiej na szczepienie odpowiadali chorzy nieleczeni antyretrowirusowo. Ochronne miano przeciwciał uzyskało 72,7% chorych nieleczonych oraz 56,2% leczonych, w tym miano anty-HBs > 100 IU/l uzyskało odpowiednio 59,1% i 37,5% chorych. Różnice te były jednak nieistotne statystycznie (ryc. 2).

Ochronne miano anty-HBs uzyskało tylko 14,3% chorych, u których liczba limfocytów CD4 była niższa niż 200 kom./ μ l, anty-HBs > 100 IU/l nie stwierdzono u żadnego z nich. Natomiast chorzy z wyższą liczbą limfocytów CD4 odpowiadali na szczepienie lepiej ($p = 0,015$) (ryc. 3).



Ryc. 1. Skuteczność szczepienia określona mianem anti-HBs u zakażonych HIV (grupa badana) i w grupie kontrolnej

Fig. 1. Vaccination efficacy assessed on the basis of anti-HBs in HIV infected individuals (investigated group) and in control group.



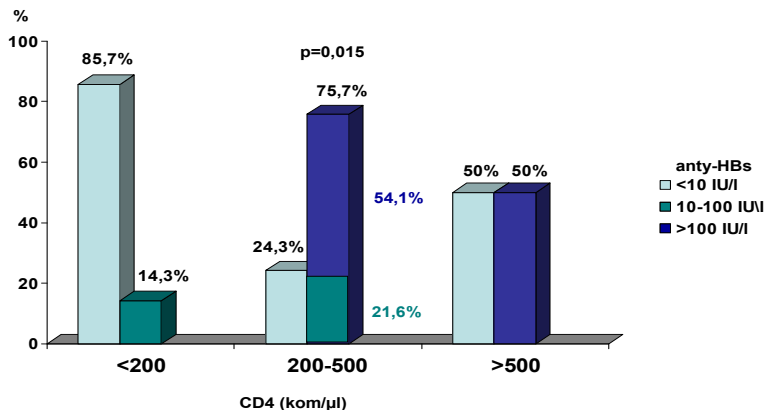
Ryc. 2. Skuteczność szczepienia u zakażonych HIV leczonych i nieleczonych antyretrowirusowo

Fig. 2. Vaccination efficacy in HIV infected individuals treated and not treated with antiretroviral drugs

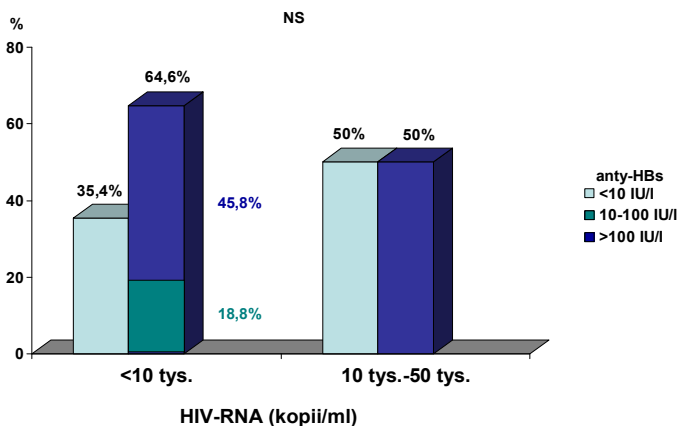
Nieznacznie lepszą odpowiedź poszczepienną stwierdzono u chorych z niską wiremią HIV (poniżej 10 tys. kopii/ml) w porównaniu z chorymi z wiremią wyższą (ryc. 4).

Na skuteczność szczepienia miało także wpływ zaawansowanie zakażenia HIV w przeszłości. Najgorszą odpowiedź immunologiczną obserwowano u chorych, u których najniższa liczba limfocytów CD4 była mniejsza niż 200 kom./ μ l lub maksymalna wiremia HIV była większa niż 50 tys. kopii/ml (ryc. 5, 6).

Po kolejnych dawkach dodatkowych szczepionki u chorych, którzy nie uzyskali ochronnego miana przeciwciał po standardowym szczepieniu, liczba osób uodpornionych, w tym także z mianem anti-HBs > 100 IU/l wzrastała. Po pierwszej dawce dodatkowej odsetek osób z anti-HBs > 10 IU/l wyniósł 79,7% (43 chorych), po drugiej 87,1% (47 chorych),



Ryc. 3. Skuteczność szczepienia w zależności od liczby limfocytów CD4 we krwi
Fig. 3. Vaccination efficacy and CD4 cells count in the blood



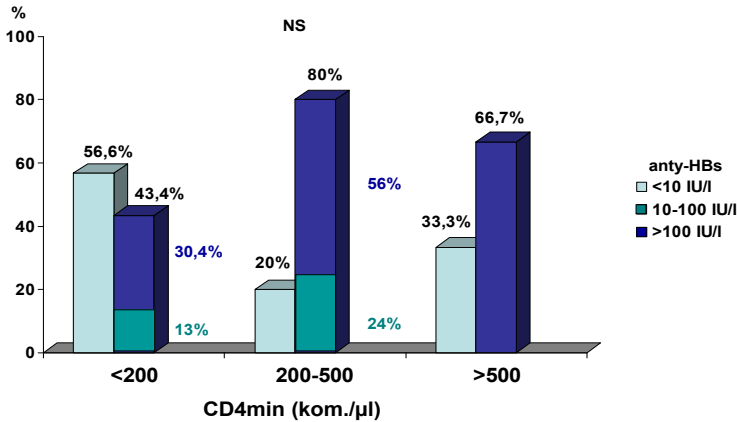
Ryc. 4. Skuteczność szczepienia w zależności od wielkości wirerii HIV-RNA w surowicy krwi
Fig. 4. Vaccination efficacy and HIV-RNA level in the blood

po trzeciej 90,7% (49 chorych). Miano anti-HBs > 100 IU/l uzyskało odpowiednio 57,4%, 66,7%, 79,6% chorych (ryc. 7).

DYSKUSJA

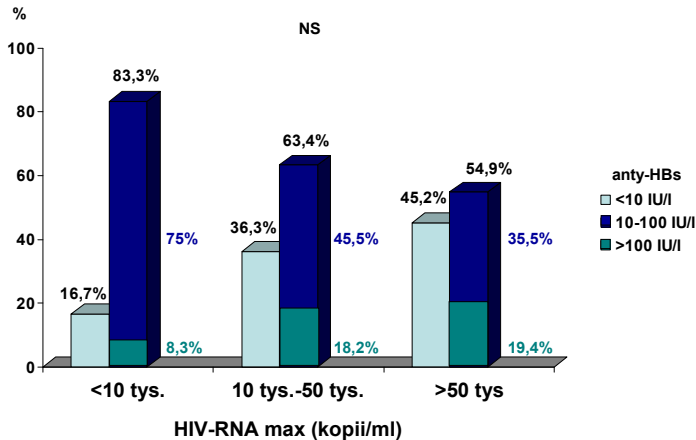
Skuteczność szczepienia przeciwko wzw typu B wśród osób zakażonych wirusem HIV po trzech pojedynczych dawkach szczepionki rekombinowanej według danych z piśmiennictwa jest niższa w porównaniu z osobami zdrowymi i wynosi od 24% do 56% (10, 11). W przedstawionym badaniu skuteczność ta wyniosła 63%.

Odpowiedź na szczepienie zależy od stadium zaawansowania zakażenia HIV. U chorych we wczesnym okresie zakażenia istnieje większe prawdopodobieństwo powstania ochron-



Ryc. 5. Skuteczność szczepienia w zależności od najniższej liczby limfocytów CD4 obserwowanej u chorych

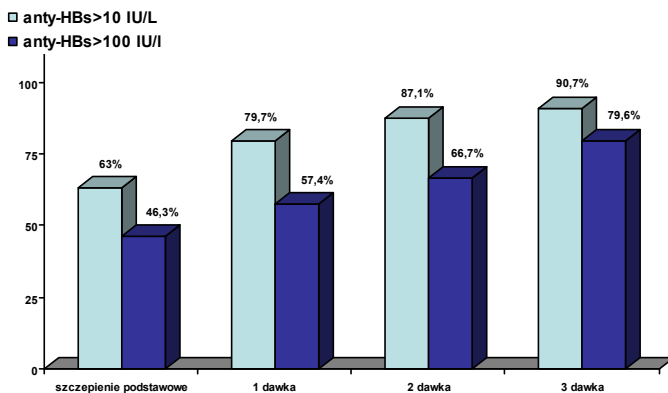
Fig. 5. Vaccination efficacy and lowest CD4 cells count in patients



Ryc. 6. Skuteczność szczepienia w zależności od maksymalnego poziomu wirerii HIV obserwowanego u chorych

Fig. 6. Vaccination efficacy and highest viral load in patients

nego miana przeciwciał anti-HBs po zastosowaniu standardowego schematu szczepienia w porównaniu z chorymi w późniejszym stadium. *Collier* i inni wykazali, że im wyższa była liczba limfocytów CD4 w krwi obwodowej u zakażonych HIV, tym lepsza odpowiedź immunologiczna (12, 13). Chorzy z liczbą limfocytów CD4 wyższą niż 500 kom./µl w 87% osiągają ochronne miana anti-HBs, z liczbą CD4 wyższą niż 200 a niższą niż 500 kom./µl w 33%, a z liczbą CD4 niższą niż 200 kom./µl w 25% (14). Na skuteczność szczepienia ma także wpływ wysokość wirerii HIV w surowicy krwi, pacjenci z niewykrywalnym poziomem HIV-RNA najczęściej osiągają ochronne miana przeciwciał (10). W przedstawionym badaniu chorzy, u których było prowadzone leczenie HAART, a także u których zaawansowanie zakażenia HIV było większe, zarówno w trakcie szczepienia jak i w przeszłości



Ryc. 7. Częstość występowania miana przeciwciał anti-HBs > 10 IU/l i anti-HBs > 100 IU/l po szczepieniu podstawowym i kolejnych dawkach dodatkowych u zakażonych HIV

Fig. 7. Frequency of anti-Bs >10 IU/l and anti-HBs > 100 IU/l after the basic vaccination and booster doses in HIV infected.

(przed rozpoczęciem leczenia antyretrowirusowego), gorzej odpowiadali na szczepienie w porównaniu z osobami z mniej zaawansowaną chorobą.

Zwiększenie dawki szczepionki lub liczby dawek może wpłynąć na poprawę odpowiedzi immunologicznej u zakażonych HIV. W jednym z badań po zwiększeniu liczby dawek szczepionki z 3 do 6 skuteczność szczepienia wzrosła z 55% do 90% (15). W prezentowanym badaniu również zwiększenie liczby dawek szczepionki wpłynęło na wzrost skuteczności szczepienia z 63% do 90,7%, a więc do poziomu obserwowanego w populacji wolnej od zakażenia.

WNIOSKI

1. Skuteczność standardowego szczepienia przeciw wzv B w badanej grupie osób zakażonych HIV była mniejsza niż w populacji ludzi zdrowych.
2. Wykazano wpływ zaawansowania zakażenia HIV na skuteczność szczepień przeciw wzv B.
3. Zwiększenie liczby dawek szczepionki poprawiło skuteczność szczepienia do poziomu obserwowanego w populacji wolnej od zakażenia.

Celem pracy była ocena skuteczności standardowego szczepienia przeciw wzv typu B u chorych zakażonych wirusem HIV oraz ocena wpływu zaawansowania zakażenia HIV i leczenia antyretrowirusowego na odpowiedź poszczepienną. Oceniono także skuteczność szczepienia dodatkowymi dawkami u chorych, którzy nie osiągnęli ochronnego miana przeciwciał anti-HBs po standardowym szczepieniu.

A Kalinowska-Nowak, M Bociąga-Jasik, A Garlicki, T Mach

EFFICACY OF VACCINATION AGAINST HEPATITIS B IN ADULT WITH HIV INFECTION

SUMMARY

Objectives: The aim of the study was to evaluate the efficacy of vaccination against hepatitis B in HIV infected individuals and the influence of the stage of HIV infection and antiretroviral therapy (HAART). Response for additional doses of hepatitis B vaccine among the patients who do not develop protective anti-HBs level after routine vaccination schedule was analysed.

Methods: Fifty-four HIV infected individuals, 20 women (37%) and 34 men (63%), 20 to 64 years old (mean age 32 years) were analysed. 32 patients (59.6%), 22 men and 10 women were treated with antiretroviral drugs. Stage of HIV infection was assessed on the basis of data derived from medical records (lowest CD4 cells count, highest viral load), and immunological status at the moment of introduction of vaccination (CD4 cells count, viral load). Efficacy of vaccination was compared with control group, which consisted of 56 healthy volunteers. In both groups hepatitis B virus infection was excluded by serologic tests. HBvaxPro vaccine produced by Merck Sharp & Dohme Company, dose registered for adults (10 ug) was injected at month 0-1-6. Patients with anti-HBs < 10 IU/l have received booster doses of vaccine month intervals, no more than three.

Results: Protective level of antibodies was found in 52 (92.9%) persons from control group and 32 (63%) HIV infected individuals. Anti-HBs > 100 IU/l was twice more common in control group (80%) than in investigated group (46.3%) ($p < 0.001$). Protective level of anti-HBs had 14.3% patients with CD4 below 200 cells/ μ l, none of them had anti-HBs > 100 IU/l. Patients with higher CD4 cell count had better response for vaccination ($p = 0.015$). Differences between patients with high and low viral load were not statistically significant ($p = 0.015$). Patients with viral load below 10 000 copies/ml had slightly better response than those with higher viral load. Efficacy of vaccination was also associated with the level of distraction of immunological system before introduction of HAART. Patients with CD4 < 200 cells/ μ l or HIV-RNA > 50 000 copies/ml had worst immunological response for vaccination. After the first additional dose of vaccine anti-HBs > 10 IU/l had 79.7% patients, 87.1% after the second dose and 90.7% after the third dose. Anti-HBs > 100 IU/l had subsequently 57.4%, 66.7%, 79.6% patients.

Conclusions: We concluded that efficacy of the routine vaccination schedule was lower among HIV individuals in comparison with healthy volunteers. Influence of the progression of HIV infection on the response for vaccination was detected. Additional vaccine's doses have improved efficacy of immunisation which was comparable with general population.

PIŚMIENNICTWO

1. Hadler SC, Judson FN, O'Malley PM, i in. Outcome of hepatitis B virus infection in homosexual men and its relation to prior human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1991;163:454-459.
2. Kalinowska-Nowak A., Bociąga-Jasik M., Garlicki A, i in. Prevalence of hepatotropic viruses HBV and HCV in HIV-infected patients from Southern Poland. *HIV AIDS Rev* 2004; 3(2):18-21.
3. Bodsworth NJ, Cooper DA, Donovan B. The influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the development of the hepatitis B virus carrier state. *J Infect Dis* 1991;163:1138-1140.

4. Collin JF, Cazals-Hatem D, Lioriot MA, i in. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology* 1999; 29(4): 1306-10.
5. Herrero Martinez E.: Hepatitis B and hepatitis C co-infection in patients with HIV. *Rev Med Virol* 2001, 11, 4, 253-270.
6. Center for Disease Control and Prevention: Immunization of Health-Care Workers: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), *MMWR* 1997; 46, RR-18: 1-42.
7. Ministerstwo Zdrowia: Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego w sprawie zasad przeprowadzania szczepień ochronnych przeciw chorobom zakaźnym w 2005 roku. *Dz. Urz. MZ.*, 05.03.11.
8. Menicagli V, Menicagli S, Barbanera M. The immunogenicity of the hepatitis B vaccine in drug addicts with human immunodeficiency virus infection. *Recenti Prog Med* 1991; 82 (2):69-71.
9. Brook G. Prevention of viral hepatitis in HIV co-infection. *J Hepatol* 2006, 44 (suppl. 1): 104-7.
10. Laurence JC. Hepatitis A and B immunizations ah individuals infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med* 2005;118 (suppl. 10A): 75-83.
11. Gandhoke I, Gupta S, Lal S, Khare S. Immunoreponse to recombinant hepatitis B vaccination in adults. *J Commun.Dis* 2003; 35(4): 249-55
12. Collier AC, Corey L, Murphy VL, Handsfield HH. Antibody to human immunodeficiency virus (HIV) and suboptimal response to hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med* 1988;115, 2:101-5.
13. Da Mota Silveira Sasaki MG, Sobroza De Mello R, Focaccia Siciliano R, Wang L. Response of HIV/AIDS patients to hepatitis B recombinant vaccine. *Braz J Infect Dis* 1998, 2, 5,:236-240.
14. Brook G. Prevention of viral hepatitis in HIV co-infection. *J Hepatol* 2006; 44 (suppl. 1): 104-7.
15. Rey D, Krantz V, Partisani M, i in. Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV-infected patients. Effects on HIV-1 viral load. *Vaccine* 2000; 18 (13): 1161-5.

Otrzymano: 12.03.2007 r.

Adres do korespondencji:

Anna Kalinowska-Nowak

Klinika Chorób Zakaźnych Collegium Medicum UJ

ul. Śniadeckich 5, 31-531 Kraków

tel. 12 424 73 50 , e-mail: nowo68@poczta.onet.pl