

Imunološki odgovor bolesnika liječenih hemodijalizama na hepatitis B vakcinu

Sanja Stipanić, Bosiljka Rušnov-Miško-
vić, Ignac Stipanić, Vesna Rupčić,
Marko Jakić i Branka Petelin

Prethodno priopćenje
UDK 616.36-002:616.61-78
Prispjelo: 20. lipnja 1989.

Odjel za urologiju i Odjel za zarazne bolesti Opće
bolnice Osijek

U Centru za hemodijalizu Opće bolnice Osijek ispitivali smo stvaranje anti-HB_s nakon cijepljenja s HBV vakcinom kod 22 bolesnika, s kroničnom renalnom insuficijencijom. Nije nađena korelacija između dobi bolesnika, tjelesne težine, dužine liječenja hemodijalizom, osnovne bolesti, HLA tipa, broja limfocita te PPD-a i rezultata cijepljenja. Samo 46 % cijepljenih

muškaraca razvilo je antitijela nakon standardnog cijepljenja s 20 ug antigena, dok je 100 % žena razvilo protektivni titar antitijela, što govori protiv preporučene dvostruke doze cjepiva kod svih bolesnika na hemodijalizi. Samo cijepljenje muških bolesnika treba odmah započeti s dvostrukom dozom cjepiva.

Ključne riječi: hemodijaliza, hepatitis B vakcina, imunološki odgovor, vakcinacija.

Među bolesnicima na hemodijalizi incidencija hepatitisa B vrlo je velika. Zbog imunodeficijencije veći je i postotak kroničnih nosilaca HBV¹⁹ (29,3% u našem Centru), što stvara daljnji povećani rizik za ostale bolesnike, kao i osoblje na dijalizi. Zato smo 1987. godine započeli sa aktivnom imunizacijom naših bolesnika, što iz objektivnih razloga nismo mogli učiniti ranije.

Zbog promijenjenog humornog i staničnog imuniteta bolesnika sa kroničnom renalnom insuficijencijom, smanjeno je stvaranje anti HBs poslije standardne doze i sheme cijepljenja, te je preporučeno češće cijepljenje dvostrukom dozom.¹⁶ U literaturi su navedene različite sheme cijepljenja sa protektivnim odgovorom antitijela, koji varira od 55 do 89%.^{1,5,8,11,14,21} Na našoj grupi cijepljenih pratili smo pojavu anti-HBs poslije cijepljenja sa uobičajenom dozom od 20 ug antigena, kao i nakon dvostruke doze. Također smo pratili i utjecaj dobi, spola, dužine liječenja hemodijalizom, HLA tipa, osnovne bolesti, broj limfocita i PPD-a na rezultate cijepljenja.

ISPITANICI I METODE

Cijepljena su 22 bolesnika u Centru za hemodijalizu i od toga je 9 (40,9%) bilo žena. Prosječna dob cijepljenih bila je 43,4 godine \pm 10,7 (S_x 2,25).

Prosječno trajanje hemodijalize prije cijepljenja iznosilo je 20,27 mjeseci \pm 12,12 (S_x 2,58).

Bolesnici su cijepljeni sa H-B-Vax (HSD SHARP AND DOHME GMBH BEHRINGWERKE AG), Hevac B (INSTITUT MERIEUX) i Engerix B (SMITH KLINE AND FRANCH LABORATORIES LIMITED) vakcinama.

Doza od 20 ug HBs Ag injicirana je u deltoidni mišić. Vakcinu smo davali po alternativnoj shemi 0-1-2-12 mjeseci, da bi se postigao viši titar anti HBs i duža zaštita. Anti HBs mjeren je Organon enzimskim imunoesejem (ELA).

REZULTATI

Nakon cijepljenja sa tri doze cjepiva, od 22 bolesnika 15 je razvilo anti-HBs, što čini 68,18%.

Od 7 negativnih bolesnika muškog spola, kod 3 je nastavljeno cijepljenje dvostrukom dozom cjepiva po standardnoj shemi 0-1-6 mjeseci i svi su postali anti-HBs pozitivni.

Kod preostala 4 bolesnika još nije nastavljeno cijepljenje dvostrukom dozom.

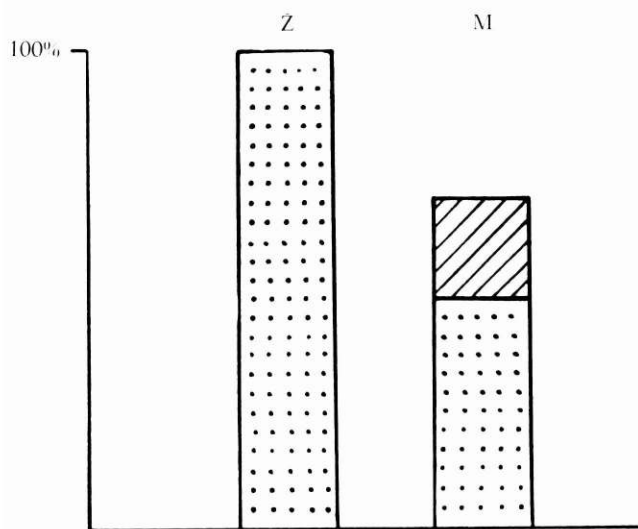
Od 9 bolesnica, sve su razvile antitijela nakon prve tri doze. Kod 6 bolesnika se u toku cijepljenja razvio hepatitis B i od tih bolesnika, tri muškarca i jedna žena, su ostali HBs Ag nosioci, a kod dvije bolesnice je došlo do serokonverzije.

Obradom nije zapažen utjecaj dobi, osnovne bolesti, dužine liječenja hemodijalizom i tjelesne težine bolesnika na anti HBs odgovor nakon vakcinacije. Također nije nađena niti statistički značajna korelacija između broja limfocita i PPD negativne reakcije, sa oslabljenim odgovorom na hepatitis B vakcinu. Od 7 bolesnika koji nisu rezvili antitijela na normalnu dozu vakcine, nijedan nije imao negativan PPD, niti snižen broj limfocita.

Od 22 bolesnika, kod 16 je određivan HLA na A, B, C i DR lokusu, te u toj grupi nije nađena veća učestalost nekog HLA-tipa i imunog odgovora.

RASPRAVA

Prema studijama različitih proizvođača vakcine i Simpoziju o standardizaciji imunoprofilakse hepatitisa B infekcije, u Ateni, 1982. godine, kod zdravih osoba nakon cijepljenja stvara se zadovoljavajući titar protektivnih antitijela u 97-100% cijepljenih, bez obzira na različite doze antigena i različite sheme cijepljenja.^{1,4,16,25,26} Kod zdravih osoba nije nađena statistički signifikantna razlika u stvaranju protektiv-



GRAFIKON 1.

Postotak žena i muškaraca sa stvorenim antitijelima na HB vakcinu od ukupnog broja cijepljenih (••••• cijepljeni s 20 ug antigena, ▨ cijepljeni s 40 ug antigena).

nog odgovora obzirom na spol,^{4,16,26} ali je postotak serokonverzije opadao u starijim dobnim grupama (nakon 40 godina), što se može objasniti smanjenim imunim odgovorom starijih osoba.^{7,23}

Nakon cijepljenja naših bolesnika na hemodijalizi, uobičajenom dozom vakcine od 20 ug i po alternativnoj shemi 0-1-2 12 mjeseci, samo 68,18% cijepljenih razvilo je protektivni titar anti-HBs. Kada se nastavilo cijepljenje sa dvostrukom dozom kod tri bolesnika, koji su tada razvili anti-HBs, dobili smo od 22 bolesnika ukupno 18 zaštićenih od hepatitisa B, što čini 81,82%.

To odgovara serokonverziji u studijama proizvođača MSD i Pasteurove vakcine, koja je varirala od 55 do 89%^{5,8,19,21} kod bolesnika na hemodijalizi, a ovisno o načinu pripreme vakcine, o dozi, protokolu cijepljenja, o mjestu inokulacije cjepiva i postotku ženskih bolesnika u ispitivanoj grupi.^{5,8,11,12,19,21} Smanjeni postotak bolesnika na hemodijalizi, koji su razvili protektivnu razinu anti-HBs kao i niži titar antitijela u usporedbi sa zdravom populacijom, objašnjava se promijenjenom funkcijom imunog sistema u uremiji.^{2,6,9,10,15,17,20,22} Dominantni defekt je u celularnom imunitetu, te je kožna reakcija na tuberkulin često negativna. Ipak, PPD ne može biti pokazatelj budućeg negativnog odgovora na cjepivo protiv hepatitisa B,²¹ jer je i kod naših 7 bolesnika koji nisu razvili antitijela, PPD bio kod svih pozitivan. Također ni blaga limfopenija nije korelirala sa negativnim odgovorom na cjepivo zbog smanjenog broja T i B limfocita u uremiji. Celularni imunitet je oštećen uz limfopeniju i kvalitativnim promjenama limfocita u uremiji. Humoralni imunitet je uglavnom očuvan i postoji normalan odovor na većinu antigena, iako promijenjena funkcija T limfocita sigurno dovodi i do poremećaja u funkciji B limfocita. Smanjena produkcija interferona u limfocitima uremičara¹³ također mijenja imun odgovor na HBV, a nađena je i negativna korelacija interleukina – 1 i titra anti-HBs.²⁴

U radu D.E. Cravena iz SAD nađena je veća učestalost DR₃ (40%) i DR₇ (45%) među hiporesponderima i nonresponderima na HB vakcinu u usporedbi

sa učestalošću ovih alela u kontrolnoj grupi koja je iznosila 23% za oba.³ Među našim cijepljenim bolesnicima kod 16 je bio određen HLA za A, B, C i DR allele i samo kod jednog hiporespondera na HB vakcinu postojao je HLA – DR₇.

U našem ispitivanju nije nađena korelacija stvaranja antitijela i životne dobi bolesnika, kao i u redovima C.E. Stevensa²¹ i J. A. Van Geelena,¹² a to ne odgovara pretpostavci R. Vranckxa²⁵ da je zbog starije prosječne dobi bolesnika na dijalizi i odgovor na vakcinu slabiji.²³

Među našim muškim bolesnicima, kojih je bilo ukupno 13, na standardno cijepljenje razvilo je antitijela samo 6 bolesnika, tj. 46,15%, a uz nastavak cijepljenja sa dvostrukom dozom još 3 bolesnika, što ukupno čini 69,23% zaštićenih od HBV.

U našoj ispitivanoj grupi svih 9 cijepljenih žena razvilo je antitijela na hepatitis B vakcinu, (grafikon 1). To odgovara rezultatima nađenim u literaturi, gdje su žene uvijek bolje reagirale na cjepivo od muškaraca, sa psototkom serokonverzije koji je bio gotovo isti kao serokonverzija zdravih osoba.^{5,18,21} U literaturi nismo našli objašnjenje za bolje imunološko reagiranje žena na HB vakcinu kod bolesnika na hemodijalizi. Eksperimentalno je nađeno na miševima da je i stanični i humoralni imuni odgovor slabiji kod muških na razne antigene stimulse.¹⁹ Eksperimentalno se ukazuje na ulogu spolnih hormona na stvaranje antitijela.¹⁸ Proučava se i djelovanje promijenjene adrenokortikalne funkcije u uremiji na poremećaje celularnog imuniteta.²⁰

U studiji Graeffa iz Nizozemske nađena je i značajna razlika u postotku serokonverzije u dijaliziranih bolesnika, cijepljenih sa MSD vakcinom (74%), kod kojih je HBs Ag inaktiviran formalinom i inaktiviran toplinom (95%), prema Pasteurovoj i sličnim vakcinama.¹¹ Naši bolesnici cijepljeni su sa oba tipa vakcine, iako bi po Graeffovom radu prednost trebalo dati Pasteurovoj vakcini.

Od ukupno 28 cijepljenih bolesnika, 6 bolesnika nam je u toku cijepljenja razvilo hepatitis B, što govori jasno o potrebi ambulantnog cijepljenja prije uključivanja u kronični program hemodijalize. Zanimljiva je i u toj grupi češća pojava HBs Ag nosilaca među muškim bolesnicima (sva tri su ostala Ag pozitivna), što je vjerojatno posljedica istog imunološkog poremećaja, zbog kojega i na cjepivo muškarci reagiraju slabije.

Potrebno je napomenuti da se radi o prospektivnoj studiji i da se zbog za sada malog statističkog uzorka ne može učiniti valjana statistička analiza. Pošto nismo imali kontrolnu grupu, dobijeni rezultati uspoređivani su sa rezultatima iz literature.

ZAKLJUČAK

Prema dobijenim rezultatima cijepljenja HB vakcinom među bolesnicima na hemodijalizi, serokonverzija kod ženskih bolesnika, cijepljenih sa dozom od 20 ug antigena i alternativnom shemom cijepljenja, bila je 100%. Prema tome smatramo:

- da bi se bolesnice na hemodijalizi trebale cijepiti sa normalnom dozom cjepiva,
- kod muških bolesnika potrebno je odmah započeti cijepljenje sa dvostrukom dozom cjepiva i
- bolesnike u preterminalnoj fazi kronične bubrežne insuficijencije (KBI) treba cijepiti prije uključanja u kronični program dijalize radi prevencije razvoja hepatitisa.

LITERATURA

1. Bergamini F, Zanetti AR, Ferroni P, Tanzi E, Minetti L, Perego A, Civiti G, Mecca G, Licini R, Sereni F, Ghio L, Piccoli P. Immune response to hepatitis B vaccine in staff and patients in renal dialysis units. *J Infect* 1983; 7:suppl. 1:35–40.
2. Casciani CU, de Simone C, Bonni S, Gallucci MT, Matteucci G, Valesini G, Meli D, Masala C. Immunological aspects of chronic uremia. *Kidney Int* 1978; 13:suppl. 8:49.
3. Craven DE, Awdeh ZL, Kunches IM, Yunis EJ, Dienstag JL, Werner BG. Nonresponsiveness to hepatitis B vaccine in health care workers. *Ann Intern Med* 1986; 105:356–60.
4. Crosnier J, Jungers P, Courouze AM, Lanplanche A, Benhamou E, Degos F, Lacour B, Prunet P, Cerisier Y, Guesry P. Randomised placebo-controlled trial of hepatitis B surface antigen vaccine in French haemodialysis units. I. Medica. staff. *Lancet* 1981; i: 455–9.
5. Crosnier J, Jungers P, Courouze AM, Lanplanche A, Benhamou E, Degos F, Lacour B, Prunet P, Cerisier Y, Guesry P. Randomised placebo-controlled trial of hepatitis B surface antigen vaccine in French haemodialysis units. II. Haemodialysis patients and staff. *Lancet* 1981; i: 797–800.
6. Dale DJ. Neutrophils and the acute inflammatory response in chronic renal failure. *Dialy Transpl* 1979; 8: 320–3, 365–8.
7. Denis F. Hepatitis B vaccination in the elderly. *Infect Dis* 1984; 149: 1019.
8. Desmyter J, Colaert J, Grootte G, Reynders M, Reerink–Brongers EE, Lefie PN, Dees PJ, Reesink HW. Efficacy of heat-inactivated hepatitis B vaccine in hemodialysis patients and staff. *Lancet* 1983; ii:1323–7.
9. Drutz DJ. Altered cell-mediated immunity and its relationship to infection susceptibility in patients with uremia. *Dialysis Transpl* 1979; 8: 320–3, 365–8.
10. De Gest GC, Houwen B, van der Hem GK. The TH. T lymphocyte number and function and the course of hepatitis B in hemodialysis patients. *Infect Immun* 1976; 14:1138.
11. De Graeff PA, Dankert D, Zeeuw D, Gips CH, van der Hem GK. Immune response to two different hepatitis B vaccines in hemodialysis patients: A 2-year follow-up. *Nephron* 1985; 40:155–60.
12. Van Geelen JA, Schalm ISW, de Visser EM, Heijtkink RA. Immune response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Nephron* 1987; 45:216–8.
13. Greenberg HB, Pollard RB, Lutwick LI. Effect of human leukocyte interferon on hepatitis B infection in patients with chronic active hepatitis. *N Engl J Med* 1976; 295:517.
14. Grob P. Hepatitis B vaccination of renal transplant and hemodialysis patients. *Scand J Infect Dis* 1983; suppl. 38:28–32.
15. Hanick A, Cichocki T, Komorowska A, Sulowicz W, Smolenski O. Some aspects of cellular immunity in untreated and maintenance hemodialysis patients. *Nephron* 1979; 23:273.
16. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee, Centres for disease control, Atlanta, Georgia. Update on hepatitis B prevention. *Ann Intern Med* 1987; 107:353–7.
17. Karffman CA, Manzler AD, Phair JP. Cell mediated immunity in patients on long-term hemodialysis. *Clin Exp Immunol* 1975; 22:54.
18. Kenny JF, Pangburn PC, Trial G. Effect of estradiol on immune competence: in vivo and in vitro studies. *Infect Immun* 1976; 13:448–56.
19. Krzych U, Thurman GB, Goldstein AL, Bressler J P, Strausser HR. Sex-Related immunocompetence of BALB/C mice. *J Immunol* 1979; 123:2568–74.
20. London WT, Drew JS. Sex differences in response to hepatitis B infection among patients receiving chronic dialysis treatment. *Proc Natn Acad Sci USA* 1977; 74:2561.
21. London WT, Drew JS, Lustbader ED. Host responses to hepatitis B infection in patients in a chronic hemodialysis unit. *Kidney Int* 1977; 12:51.
22. Samra SA, Mudawwar F, Shehadeh I, Shamma M. Immunologic patterns in hemodialysis patients with and without HBV infection. *Nephron* 1983; 33:248–52.
23. Stevens CE, Szmuness W, Goodman AI, Wesely SA, Fotimo M. Hepatitis B vaccine: immune responses in hemodialysis patients. *Lancet* 1980; ii:1212–3.
24. Tong MJ, Bischel MB, Scoles B. T and B lymphocytes in uremic patients with type B hepatitis infection. *Nephron* 1977; 18:162.
25. Vranckx R, Muylle L, Cole J, Moldenhaser R, Peetermans ME. HBV vaccinations in medical and paramedical staff: the impact of age on immunization results. *Vox Sang* 1986; 50:220–2.
26. Walz G, Kunzendorf U, Haller H, Keller F, Offermann G, Josimović–Alašević O, Diamantstein T. Factors influencing the response to hepatitis B vaccination of hemodialysis patients. *Nephron* 1989; 51–7.
27. Werner BG, Dienstag JL, Kuter BJ, Polk F, Snyderman DR, Craven DE, Crumpacker CS, Platt R, Grady GF. Isolated antibody to hepatitis B surface antigen and response to hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med* 1985; 103:201–5.
28. Zuckerman AJ. *Hepatitis B: Its prevention by vaccine*. *J Infect Dis* 1981; 143: 301–4.

Abstract

IMMUNE RESPONSE OF HEMODIALYSIS PATIENTS TO HEPATITIS B VACCINE

Sanja Stipanić, Bosiljka Rušnov-Mišković, Ignac Stipanić, Vesna Rupčić, Marko Jakić and Branka Petelin

Department of Urology and Department of Infectious Diseases General Hospital Osijek

In the Hemodialysis Centre of the General Hospital Osijek 22 patients with chronic renal insufficiency have been examined for anti-HB_s formation after the vaccination with HBV vaccine. No correlation has

been found between the age of patients, body weight, the period of the hemodialysis treatment, basic disease, HLA type, number of lymphocytes, PPD and the vaccination results. Only 46 % of vaccinated men developed antibodies after standard vaccination with 20 ug antigens, whereas 100 % of women developed protective titer of the antibodies. This opposes the recommended double dose vaccination for all hemodialysis patients. Double dose administration is necessary to be applied only in the vaccination of male patients.

Key words: immune response, hepatitis B vaccine, hemodialysis, vaccination

Received: June 20th, 1989.