

Procijepljenost djece protiv hepatitisa B rođene od HbsAg pozitivnih majki

(Rate of vaccination against hepatitis B for children of HBsAg positive mothers)

Milas J (1), Valek I (1), Milas V (2), Šimović G (1), Čavar Lj (1), Gavran M (1)

1 Zavod za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije

2 Klinička bolnica Osijek

Sažetak

Cijepljenje novorođene djece HbsAg pozitivnih majki u Kliničkoj bolnici Osijek je započelo krajem 1986. godine kao nesustavno cijepljenje. Godine 1989. započinje rutinsko ispitivanje trudnica na nosilaštvo HBsAg na odjelu za ginekologiju i porodiljstvo Kliničke bolnice Osijek. Godine 1992. započinje rutinsko cijepljenje novorođene djece pozitivnih majki koje se nastavlja sve do kraja 2007. godine. U tom vremenu cijepljenje se provodi rekombinantnim cjepivom po shemi 0,1,2,12 mjeseci. Niti jedno dijete nije primilo hiperimuni gama globulin bez obzira na majčina obilježja. Od 1992. do 2008. godine ukupno su cijepljena 402 (61,2%) djeteta rođena od HbsAg+ majke s najmanje jednom dozom cjepiva. Ukupno 246 djece je započelo cijepljenje u vremenskom razmaku do mjesec dana nakon poroda, 17 (4,2%) djece s 1 – 12 mjeseci nakon poroda, a više od jedne godine poslije poroda cijepilo se 139 (34,6%) djece. U prva tri dana života cijepljenje je započeto u samo 70% djece. Uspješnost procijepljenosti djece cjepivom protiv HBV od 86,6% je još uvijek niža u odnosu na prosječnu procijepljenost djece protiv bolesti protiv kojih se cijepi prema Programu obvezatnog cijepljenja u Hrvatskoj.

Ključne riječi: Cijepljenje, novorođena djeca, procijepljenost, HBV, Hrvatska, HbsAg, majka

Abstract

The vaccination of new-born children of HbsAg positive mothers began at the Osijek Teaching Hospital late in the year of 1986, as an unsystematic vaccination. The routine examination of gravidae for HBsAg began at the Department of Gynecology and Obstetrics of the Osijek Teaching Hospital in 1989. In 1992 began the routine vaccination of new-born children of positive mothers which continued until the end of 2007. During that time the vaccination administered a recombinant vaccine as per the 0,1,2,12 month scheme. Not one of the children was administered the hyperimmune gamma globulin, regardless of the mother's properties. From 1992 to 2008 a total of 402 (61,2%) children born of HbsAg+ mothers had vaccination administering at least one vaccine dose. The start of vaccination of a total of 246 children was within a period of one month after their birth; of a total of 17 (4,2%) children within a period of one month to twelve months after their birth and of a total of 139 (34,6%) of children after a year of their life has passed. The start of vaccination for only 70% of children was within a period of the first three days of their life. The efficiency of the rate of vaccination of children against HBV of 86,6% is still lower in comparison to the average rate of vaccination of children against diseases as per the Compulsory Vaccination Program in Croatia.

Key words: Vaccination, new-born children, rate of vaccination, HBV, Croatia, HbsAg, mother

Uvod

Od kada je prvi puta primijenjeno cjepivo protiv hepatitisa B virusa (HBV) 1981. godine, cijepljenje protiv hepatitisa B je od strategije cijepljenja skupina u riziku preraslo u sveobuhvatno cijepljenje s ciljem uklanjanja ovoga virusa iz ljudskog stanovništva, posebno u bogatim ili bogatijim zemljama.^{1,2}

Najteže posljedica zaražavanja HBV su hepatocelularni karcinom i ciroza jetre. Hepatocelularni karcinom (HCC) i ciroza jetre kao posljedice HBV zaraze ovisi o prisutnosti pojedinih antigena i posebno HBV DNA. Godišnje se obeskliču 1% HbsAg+ osoba. Godišnja incidencija HCC je 0,1% među asimptomatskim HbsAg+ osobama, deset je puta viša (1%) u osoba s kroničnom HBV žuticom, a 3-10% u bolesnika s cirozom jetre.³

Svjetska zdravstvena organizacija je 1992. godine preporučila svim zemljama da cijepljenje protiv hepatitisa B virusa (HBV) uvrste u svoje nacionalne programe o cijepljenju.⁴

Poznato je od prije više desetljeća da majka tijekom trudnoće ili poroda najčešće prenese zarazu na

svoje dijete.⁵⁻⁷ Ukoliko se zaražavanje ne dogodi tada, ono se može dogoditi kasnije tijekom života, a posebno u prvim godinama života. Osim od majki, zaraziti se može i od drugih članova obitelji ili na druge različite načine koje su posljedica normalnog ili rizičnijeg načina života.⁸ Prevalencija nosilaštva virusa u trudnica je različita po državama, odnosno kontinentima i kreće se od nekoliko do više desetaka na 1000 trudnica.⁹ Mogućnost prijenosa virusa s majke na dijete bila je u vremenu prije cijepljenja između 10 i 20% za HbsAg+ majke, a do 90% za HbsAg+ i HbeAg+ majke.¹⁰⁻¹² Mogućnost prijenosa virusa s majke na dijete je prije uvođenja cijepljenja dosegala u pojedinim dijelovima svijeta i 70-90%. Nakon cijepljenja mogućnost zaraze djeteta u visoko endemičnim područjima svijeta smanjena je za 82-88%.¹³

Ukoliko do zaražavanja nije došlo tijekom trudnoće ako je majka HbsAg+ i HbeAg-, cjepivo visoko štiti novorođenče od HBV zaraze tijekom i nakon poroda bez obzira na shemu cijepljenja, odnosno bez obzira daje li se djetetu imunoglobulin zajedno s cjepivom ili samo cjepivo.^{14,15} Iskustva govore da je puno veća mogućnost zaraze djeteta tijekom trudnoće, poroda i kasnijeg života ukoliko je majka HbsAg+ i HbeAg+ bez obzira na poduzeto cijepljenje. Ipak se u takve djece nešto bolja zaštita postiže ukoliko se pored cjepiva odmah po porodu da i hiperimuni gamaglobulin^{16,17} budući da je majka jako zarazna zbog velike količine HBV DNA u krvi. Dakle, zaražavanje HBV ovisi izravno o količini HBV DNA u krvi. Učinak cijepljenja se smanjuje za 1/3 ukoliko je veća količina HBV DNA.¹⁸ Ponešto su suprotna mišljenja za cijepljenje nedonešene djece za neke zbog manje mase, a za druge zbog manje gestacijske dobi. Neki autori zagovaraju cijepljenje odmah po porodu jer ne postoje nikakvi razlozi za odgodu, dok drugi predlažu primjenu imunoglobulina i odgodu primjene cjepiva sve dok dijete na postigne masu od 2000 grama.¹⁹⁻²²

Cjepivo ne samo da kvalitetno štiti od HBV nego podiže kvalitetu života i produžuje život onima koji bi se zarazili da nisu cijepljeni. Zbog procjepljivanja matematičkim modelom je izračunato da je u 90% osoba koje bi se sigurno zarazile da nisu cijepljene izbjegnut smrtni ishod kao posljedica HBV zaraze što u svjetskim razmjerima nije zanemariv broj ljudi.²³ Prema današnjim spoznajama, jednom cijepljenja osoba vjerojatno se više neće morati docjepljivati bez obzira koliko je visok titar HBs protutijela godinama nakon cijepljenja upravo zbog postojanja memorijskih stanica koje su sposobne brzo stvoriti protutijela ukoliko cijepljena osoba dođe u doticaj s virusom ili s cjepivom.^{24,25}

U Osječko-baranjskoj županiji su se obilježja HB virusa ciljano počela određivati trudnicama u Kliničkoj bolnici Osijek (KBO), u odjelu za transfuziju i prije 1988., a od te je godine započeto rutinsko ispitivanje. Podaci o pozitivnim trudnicama počeli su se 1993. godine slati u epidemiološku službu Zavoda za javno zdravstvo Osijek (ZZJZ Osijek) kao i trudnice zbog uvođenja u registar HbsAg+ trudnica, praćenja dinamike HBV obilježja, ali ponajviše radi cijepljenja novorođenčadi protiv HBV koje se od 1993. godine kontinuirano provodi sve do danas i nadzora nad provedenim cijepljenjem. Cijepljenje je bilo moguće jer je epidemiološki odjel ZZJZ Osijek počeo dobivati besplatno cjepivo protiv HBV.

Rezultati

Od 1993. do 2008. godine je u epidemiološkoj službi Zavodu za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije (ZZJZ Osijek) ukupno cijepljeno 402 djeteta (189 dječaka i 213 djevojčica) rođeni od 273 majke zaražene HBV. (Tablica 1) Istodobno ili gotovo istodobno s novorođenom djecom cijepljena su i starija djeca rođena od iste majke zbog toga što nije postojalo ili nije bilo dostupno cjepivo toj djeci u trenutku njihovog rođenja.

Tablica 1. Vrijeme cijepljenja s prvom dozom obzirom na starost djeteta.

vrijeme nakon poroda	kći		sin		ukupno		
	broj	%	broj	%	broj	%	
dani	0	69	17,2	72	17,9	141	35,1
	1	13	3,2	14	3,5	27	6,7
	2	5	1,2	4	1,0	9	2,2
	3	11	2,7	8	2,0	19	4,7
	4	5	1,2	10	2,5	15	3,7
	5	5	1,2	6	1,5	11	2,7
	6	4	1,0	5	1,2	9	2,2
	7	2	0,5	5	1,2	7	1,7
	8-14	4	1,0	1	0,2	5	1,2
	15-29	3	0,7	0	0,0	3	0,7
mjeseci	1-2	5	1,2	1	0,2	6	1,5
	2-6	6	1,5	2	0,5	8	2,0
	6-12	1	0,2	2	0,5	3	0,7
godine	01-02	0	0,0	3	0,7	3	0,7
	02-05	11	2,7	7	1,7	18	4,5
	05-10	30	7,5	17	4,2	47	11,7
	10-20	26	6,5	18	4,5	44	10,9
	20-40	9	2,2	13	3,2	22	5,5
	40 i više	4	1,0	1	0,2	5	1,2
ukupno:	213	53,0	189	47,0	402	100,0	

Kontinuirano provođenje cijepljenja u kasnijim godinama provođenja programa cijepljenja kao posljedicu je imalo bitno smanjenje starije cijepljenije djece. (Tablica 2) Kada se promatra provedeno cijepljenje u najidealnijim uvjetima, unutar 24 sata nakon poroda je cijepljeno 141 (57,3%) dijete, drugi dan 27 (11%) djece. U najidealnijem vremenu nakon poroda (prva 3 dana) cijepljenje je započeto u više od 70% djece. Porast broja djece koja su s cijepljenjem započela 3 do 6 dana (a i više) nakon poroda posljedica su početne nedoumice pedijataru vezana za istodobno cijepljenje protiv TBC, ali i čekanja rezultata HBV zaraze djeteta. 30% djece nije cijepljeno u prva tri dana života.

Tablica 2. Cijepljenje protiv HBV mjesec dana nakon poroda.

cijepljenje nakon poroda	kći		sin		ukupno		
	broj	%	broj	%	broj	%	
dani	0	69	28,0	72	29,3	141	57,3
	1	13	5,3	14	5,7	27	11,0
	2	5	2,0	4	1,6	9	3,7
	3	11	4,5	8	3,3	19	7,7
	4	5	2,0	10	4,1	15	6,1
	5	5	2,0	6	2,4	11	4,5
	6	4	1,6	5	2,0	9	3,7
	7	2	0,8	5	2,0	7	2,8
	8-14	4	1,6	1	0,4	5	2,0
	15-29	3	1,2	0	0,0	3	1,2
ukupno:	121	49,2	125	50,8	246	100,0	

Od ukupno 246 djece koji su primili prvu dozu cjepiva u vremenu ne dužem od 30 dana nakon poroda, 52 (21,1%) djeteta je uredno procijepljena s 3 doze, a još je 161 (65,4%) dijete docijepljeno jednom dozom nakon 12-15 mjeseci nakon poroda. Ukupno, uspješno je procijepljeno 213 (86,6%) djece. Uspješnom se cijepljenoj djeci mogu pridodati i ona djeca cijepljenja izva svake sheme cijepljenja, a koja su primila više doza cjepiva. Tri su djeteta rođena od HbsAg+ i HbeAg+ majke, ali nisu primila imunoglobulin. Za niti jedno dijete nije prijavljena komplikacija zbog cjepiva.

Tablica 3. Uspješnost cijepljenja protiv HBV u djece koja su s cijepljenjem započeta u prvih 30 dana nakon poroda.

rezultat cijepljenja	djeca	
	broj	%
uredno procijepljen s iii doze	52	21,1
uredno procijepljen s iv i više doza	161	65,4
prekinuto nakon i doze	8	3,3
prekinuto nakon ii doze	15	6,1
neuredno procijepljen s iii doze	5	2,0
neuredno procijepljen s više od iii doze	5	2,0
ukupno:	246	100,0

Rasprava

Prvo cijepljenje protiv HBV započeto je 1986. godine. Preteći događanja u svijetu koja su vezana za zaustavljanje prijenosa HBV s majke na dijete, pedijatri, ginekolozi i transfuziolozi u KBO su se dogovorili da će od tada započeti s redovnim pregledima trudnica na obilježja HBV jer postoji cjepivo koje će od zaraze zaštititi novorođenu djecu. Cijepljenje se provodilo individualno, već prema tome kako se uspjelo nabaviti cjepivo. Od 1993. godine epidemiološka služba ZZJZ Osijek počinje dobivati redovito besplatno cjepivo protiv HBV i tada se cijepi sva djeca u riziku od HBV zaraze, uključujući i novorođenu djecu. U početku su pedijatri dvojili oko istodobnog cijepljenja protiv tuberkuloze i HBV tako da je epidemiološka služba cijepila djecu tek nakon otpusta iz rodilišta. Dakle, od 1993. do 2008. godine je u epidemiološkoj službi Zavodu za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije (ZZJZ Osijek) ukupno cijepljeno 402 djeteta (189 dječaka i 213 djevojčica) rođeni od 273 majke zaražene HBV. (Tablica 1.) Stav je epidemiološke službe bio da se cijepi sva djeca u riziku bez obzira na dob. Kako su trudnice tijekom trudnoće dolazile na konzultacije u specijalističku epidemiološku ambulantu, dovodile su i stariju djecu na cijepljenje ukoliko ona nisu bila pozitivna na obilježja HBV zaraze. Iz toga je razloga relativno veliki broj djece koja su došla na cijepljenje s više od jedne godine starosti. Samo je u prvim godinama provođenja cijepljenja bio relativno veliki broj starije djece koja su započela s cijepljenjem. (Tablica 2.)

U prva tri dana života cijepljenje je započeto u samo 70% djece, a 30% ih je cijepjeno kasnije. Ovaj podatak ukazuje na inertnost pedijatrijske službe u rodilištima jer je poznato da se cijepljenje mora provesti što prije po rođenju i da nema niti jednog stvarnog razloga zašto se djeca ne cijepi odmah nakon poroda.

Uspješnost procijepljenosti djece cjepivom protiv HBV od 86,6% je još uvijek niža u odnosu na prosječnu procijepljenost djece protiv bolesti protiv kojih se cijepi prema Provedbenom Programu obveznog cijepljenja u Hrvatskoj budući da se ovo cijepljenje nije nalazilo kao obvezatno u istom Programu. Za usporedbu, u Osječko-baranjskoj županiji je tako procijepljenost protiv DTP nije niža od 90%, MPR od 95%, TBC od 99%.²⁶

Od ukupno 246 djece koji su primili prvu dozu cjepiva u vremenu ne dužem od 30 dana nakon poroda, 52 (21,1%) djeteta je uredno procijepljena s 3 doze, a još je 161 (65,4%) dijete docijepljeno jednom dozom nakon 12-15 mjeseci nakon poroda. Ukupno, uspješno je procijepljeno 213 (86,6%) djece. Budući da se djeci nisu određivao protutijelo na HbsAg kao potvrda uspješnosti cijepljenja, a obzirom na današnje spoznaje o načinu stvaranja i dugotrajnosti protutijela nakon cijepljenja, uspješnom se cijepljenju može pridodati još i 10 djece koja su primila 3 ili više doza, ali se nisu cijepila sukladno opće prihvaćenim shemama za cijepljenje protiv HBV. Tri su djeteta rođena od HbsAg+ i HbeAg+ majke koja nisu uopće primila imunoglobulin jer ih rodilište nije imalo.

Potpuno je sigurno da će se i u sljedećih 10-tak godina pronalaziti HbsAg+ majke sve dok ne stasaju generacije koje se sada cijepi redovito protiv HBV. Do tada se treba zadržati postojeći sustav nadzora nad trudnicama i cijepljenja djece u riziku od zaraze.

Literatura

1. Batayneh N, Bdour S. Risk of perinatal transmission of hepatitis B virus in Jordan. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2002;10(3):127-32.
2. MMWR. Recommendation of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP) Inactivated Hepatitis B Virus Vaccine. 1982 / 31(24);317-22,327-8. Moguće i na: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001116.htm>.
3. CDC. National, state, and urban area vaccination coverage among children aged 19-35 months-United States, 2004. *MMWR* 2005;54:717-21. Moguće i na: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5429a1.htm>
4. Chu CM. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in adults with emphasis on the

- occurrence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000 May;15 Suppl:E25-30.
5. World Health Assembly. Resolution WHA 45.17. Immunization and vaccine quality. Geneva: World Health Assembly, 1992.
 6. Mazzur S, Blumberg BS, Friedlaender JS. Silent maternal transmission of Australia antigen. *Nature*. 1974 Jan 4;247(5435):41-3.
 7. Merrill DA, Dubois RS, Kohler PF. Neonatal onset of the hepatitis-associated-antigen carrier state. *N Engl J Med*. 1972 Dec 21;287(25):1280-2.
 8. Keys TF, Sever JL, Hewitt WL, Gitnick GL. Hepatitis-associated antigen in selected mothers and newborn infants. *J Pediatr*. 1972 Apr;80(4):650-3.
 9. Milas J, Ropac D, Mulić R, Milas V, Valek I, Zorić I, Kozul K. Hepatitis B in the family. *Eur J Epidemiol*. 2000 Mar;16(3):203-8.
 10. Alvarez-Muñoz MT, Vázquez-Rosales JG, Torres-López FJ, Arredondo-García JL, Bustamante-Calvillo ME, Del Rey-Pineda G, Garduño-Espinosa J, Muñoz-Hernández O. Infection of pregnant women with hepatitis B and C viruses and risks for vertical transmission. *Arch Med Res*. 1997 Autumn;28(3):415-9.
 11. Bahn A, Hilbert K, Martiné U, Westedt J, von Weizsäcker F, Wirth S. Selection of a precore mutant after vertical transmission of different hepatitis B virus variants is correlated with fulminant hepatitis in infants. *J Med Virol*. 1995 Dec;47(4):336-341.
 12. Beasley RP, Hwang LY. Postnatal infectivity of hepatitis B surface antigen-carrier mothers. *J Infect Dis*. 1983 Feb;147(2):185-190.
 13. Lolekha S, Warachit B, Hirunyachote A, Bowonkiratikachorn P, West DJ, Poerschke G. Protective efficacy of hepatitis B vaccine without HBIG in infants of HBeAg-positive carrier mothers in Thailand. *Vaccine*. 2002 Nov 1;20(31-32):3739-43.
 14. Pongpipat D, Suvatte V, Assateerawatts A. Efficacy of hepatitis-B immunoglobulin and hepatitis-B vaccine in prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 1986 Jun;4(1):33-6.
 15. Esteban JI, Genesca J, Esteban R, Hernandez JM, Seijo G, Buti M, Muniz R, Guardia J. Immunoprophylaxis of perinatal transmission of the hepatitis B virus: efficacy of hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine in a low-prevalence area. *J Med Virol*. 1986 Apr;18(4):381-91.
 16. Wong VC, Ip HM, Reesink HW, Lelie PN, Reerink-Brongers EE, Yeung CY, Ma HK. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin. Double-blind randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 1984 Apr 28;1(8383):921-6.
 17. Xu ZY, Liu CB, Francis DP, Purcell RH, Gun ZL, Duan SC, Chen RJ, Margolis HS, Huang CH, Maynard JE. Prevention of perinatal acquisition of hepatitis B virus carriage using vaccine: preliminary report of a randomized, double-blind placebo-controlled and comparative trial. *Pediatrics*. 1985 Nov;76(5):713-8.
 18. del Canho R, Grosheide PM, Mazel JA, Heijntink RA, Hop WC, Gerards LJ, de Gast GC, Fetter WP, Zwijneberg J, Schalm SW. Ten-year neonatal hepatitis B vaccination program, The Netherlands, 1982-1992: protective efficacy and long-term immunogenicity. *Vaccine*. 1997 Oct;15(15):1624-30.
 19. Losonsky GA, Wasserman SS, Stephens I, Mahoney F, Armstrong P, Gumpfer K, Dulkerian S, West DJ, Gewolb IH. Hepatitis B vaccination of premature infants: a reassessment of current recommendations for delayed immunization. *Pediatrics*. 1999 Feb;103(2):E14.
 20. Gołbiowska M, Kardas-Sobantka D, Chlebna-Sokół D, Sabanty W. Hepatitis B vaccination in preterm infants. *Eur J Pediatr*. 1999 Apr;158(4):293-7.
 21. Sadeck LS, Ramos JL. Immune response of preterm infants to hepatitis B vaccine administered within 24 hours after birth *J Pediatr (Rio J)*. 2004 Mar-Apr;80(2):113-8.
 22. Sood A, Singh D, Mehta S, Midha V, Kumar R. Response to hepatitis B vaccine in preterm babies. *Indian J Gastroenterol*. 2002 Mar-Apr;21(2):52-4.
 23. Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, Bell BP, Mast EE, Margolis HS. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int J Epidemiol*. 2005 Dec;34(6):1329-39.
 24. Jafarzadeh A, Montazerifar SJ. Persistence of anti-HBs antibody and immunological memory in children vaccinated with hepatitis B vaccine at birth. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2006 Oct-Dec;18(4):4-9.
 25. Wang RX, Boland GJ, van Hattum J, de Gast GC. Long-term persistence of T cell memory to HBsAg after hepatitis B vaccination. *World J Gastroenterol*. 2004 Jan 15;10(2):260-3.
 26. ZZJZ Osijek. Podaci o zdravstvenom stanju stanovništva i radu zdravstvene djelatnosti u Osječko-baranjskoj županiji. Godišnja izdanja 1995. – 2006.

Kontakt

Doc. dr. sc. Josip Milas, specijalista epidemiolog
Franje Krežme 1, 31000 Osijek
Zavod za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije, Služba za epidemiologiju
Telefon: 00385 31 225711
Telefaks: 00385 31 206870
e-mail: josip.milas@os.htnet.hr

Na recenziju poslano: 11.04.2008.
Recenzija završena: 03.07.2008.