

# Szczepienia przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A

- Czynniki ryzyka zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu A i grupy osób szczególnie narażone na wystąpienie WZW A
- Objawy WZW A charakterystyczne dla poszczególnych postaci
- Szczepienia przeciw WZW A (wskazania, schematy immunizacji, bezpieczeństwo i skuteczność szczepionek)



**prof. dr hab. n. med. Małgorzata Pawłowska**

Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy,  
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

[kontakt@medical-tribune.pl](mailto:kontakt@medical-tribune.pl)

**W**irusowe zapalenie wątroby typu A (WZW A) należy do ostrych, samoograniczających się chorób zakaźnych, którym można skutecznie zapobiegać, stosując szczepienia ochronne. Czynnikiem etiologicznym choroby jest wirus zapalenia wątroby typu A (HAV – hepatitis A virus), wirus RNA z rodziny *Picornaviridae*. Do zakażenia dochodzi głównie drogą fekalno-oralną, poprzez spożycie zakażonego pokarmu, wody lub kontakt z osobą chorą. Możliwe jest również zakażenie podczas kontaktu seksualnego, zwłaszcza analnego. Okres od zakażenia do wystąpienia pierwszych objawów choroby wynosi od 15 do 50 dni, średnio 30 dni. HAV jest wydalany z kałem 1-2 tygodnie przed rozwinięciem się objawów klinicznych i około tygodnia po ich wystąpieniu.

## Grupy ryzyka

Wysokie ryzyko zakażeń HAV dotyczy środowisk, w których panują złe warunki sanitarne i nieprawidłowe praktyki higieniczne oraz które są pozbawione dostępu do czystej wody. Wśród czynników ryzyka wymienia się ponadto:

- bliskie kontakty z chorym – wspólne mieszkanie
- podróże do krajów endemicznego występowania HAV
- pracę związaną z usuwaniem odpadów komunalnych i płynnych nieczystości
- ryzykowne kontakty seksualne, szczególnie wśród mężczyzn uprawiających seks z mężczyznami (MSM – males who have sex with males).

W tabeli 1 przedstawiono kategorie osób z podwyższonym ryzykiem wystąpienia WZW A oraz powikłań związanych z ekspozycją na HAV według rekomendacji Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).

Przechorowanie WZW A zapewnia odporność do końca życia, stąd ścisły związek endemiczności zakażenia z uodpornieniem populacji. W krajach o wysokiej endemiczności

najczęściej chorują małe dzieci, a ponad 90% populacji >10 r.ż. ma w surowicy przeciwciała anti-HAV. Na terenach o endemiczności pośredniej 50% populacji nabywa przeciwciała anti-HAV(+) do 15 r.ż. W krajach o bardzo niskiej endemiczności przeciwciała anti-HAV występują u mniej niż 50% populacji do 30 r.ż.

## Epidemiologia WZW A

Według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia (WHO – World Health Organization) każdego roku notuje się około 1,4 mln przypadków WZW A. Częstość występowania tej choroby na świecie jest zróżnicowana geograficznie. Najwyższą zapadalność rejestruje się w krajach Afryki Subsaharyjskiej oraz Azji Południowo-Wschodniej, pośrednią na terenach Europy Południowo-Wschodniej, Ameryki Łacińskiej, Bliskiego Wschodu, Ameryki Południowej, w Chinach i w Rosji, natomiast bardzo niską w krajach Europy Zachodniej i Północnej, w Australii, Japonii, Kanadzie i USA.

W regionie europejskim występowanie zakażeń HAV zmniejszyło się wydatnie w ciągu ostatnich 30 lat w związku ze znaczną poprawą warunków higieniczno-sanitarnych, socjoekonomicznych, edukacją w zakresie higieny żywienia i żywności, wprowadzeniem nadzoru nad produkcją i przechowywaniem żywności oraz wprowadzeniem szczepień ochronnych przeciw WZW A.

W Polsce rejestracja zachorowań na WZW A jest obowiązkowa od 1951 r. Do 1977 r. nasze państwo należało do krajów o wysokiej zapadalności na WZW A. W tym okresie najwyższą zachorowalność obserwowano wśród dzieci <8 r.ż., a liczba rejestrowanych przypadków osiągała 50 000-85 000 rocznie. W latach 1978-96, kiedy Polskę zaliczano do krajów o pośredniej endemiczności WZW A, zachorowania dotyczyły głównie

Tabela 1. Osoby ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu A (HAV) lub powikłań w przypadku ekspozycji na HAV

Rodzaj ryzyka	Kategoria ryzyka	Przykłady
Zwiększone ryzyko HAV	Ścisły kontakt z osobą zakażoną HAV (z wyjątkiem uodpornionego personelu ochrony zdrowia używającego odpowiednich środków ochrony osobistej)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontakty domowe</li> <li>• Kontakty w placówkach opiekuńczych</li> <li>• Kontakty seksualne</li> </ul>
	Ryzyko zawodowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Osoby pracujące ze zwierzętami doświadczalnymi (naczelnymi)</li> <li>• Pracownicy laboratoriów</li> </ul>
Zwiększone ryzyko powikłań związanych z HAV	Osoby immunoniekompetentne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wrodzone i nabyte niedobory odporności</li> <li>• Zakażenie HIV</li> <li>• Chorzy na przewlekłą niewydolność nerek/pacjenci dializowani</li> <li>• Biorcy narządów litych, szpiku, komórek macierzystych</li> <li>• Osoby poddawane terapii immunosupresyjnej/biologicznej</li> <li>• Osoby poddawane radioterapii</li> </ul>
	Przewlekłe choroby wątroby	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HBV, HCV, marskość wątroby, stłuszczenie wątroby, NAFLD, alkoholowa choroba wątroby, AIH</li> <li>• Wzrost aktywności aminotransferaz powyżej 2-krotności normy lub przewlekłe podwyższona aktywność AIAT przez ponad 6 miesięcy</li> </ul>

AIH – autoimmunologiczne zapalenie wątroby; AIAT – aminotransferaza alaninowa; HBV – wirus zapalenia wątroby typu B; HCV – wirus zapalenia wątroby typu C; NAFLD – niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby

dzieci i młodzieży w wieku 10-14 lat. Lata 1997-2016 to czas endemiczności niskiej i bardzo niskiej, w którym obserwowano przeniesienie szczytu zachorowań na starsze grupy wiekowe >25 r.ż., a szacowane uodpornienie populacji >50 r.ż. wynosiło 70%. W 2017 r. zarejestrowano nagły wzrost liczby przypadków WZW A – 3072 zachorowania, a zapadalność wyniosła 7,99/100 000. W porównaniu z poprzednim rokiem było to 87-krotnie więcej. Najwyższą zapadalność w 2017 r. odnotowano w województwie wielkopolskim (13,97/100 000), mazowieckim (12,95/100 000), śląskim (11,99/100 000) i łódzkim (10,48/100 000). Według danych Państwowego Wojewódzkiego Inspektora Sanitarnego w Warszawie 95% zachorowań na WZW A dotyczyło mężczyzn w wieku 20-44 lat. Może to potwierdzać, że ognisko europejskie swym zasięgiem objęło także grupy MSM w Polsce.

W związku z wieloletnim okresem endemiczności pośredniej i niskiej oraz małą liczbą osób szczepionych przeciwko WZW A szacuje się, że populacja polska jest w większości wrażliwa na zakażenie HAV.

Moppert i wsp., analizując odporność na WZW A wśród 123 pracowników szpitala, wykazały obecność przeciwciał anti-HAV w klasie IgG tylko u jednej osoby <40 r.ż. W grupach osób między 40 a 50 r.ż. oraz między 50 a 70 r.ż. występowanie przeciwciał anti-HAV w klasie IgG wykryto odpowiednio u 25,6% i 27,1% badanych. Wśród 3 osób >70 r.ż. przeciwciała anti-HAV były obecne u każdej z nich. Podobny wzrost seroprotekcji wraz z wiekiem zaobserwowali w swoim badaniu Juszczyk i wsp. W badaniu przeprowadzonym w Wielkopolsce w latach 2009-15 przez Burę i wsp. odsetek pacjentów z przeciwciałami anti-HAV był wyższy w starszych grupach wiekowych, co potwierdza większą podatność na zakażenie osób do 40 r.ż. Jest to typowy populacyjny rozkład występowania przeciwciał anti-HAV IgG dla państw, których endemiczność zmieniła się w pośredniej na niską. W związku z tym propagowanie szczepień przeciw WZW A, które od 1990 r. są w Polsce dostępne w ramach szczepień zalecanych, jest zrozumiałe. Niska częstość występowania przeciwciał anti-HAV w klasie IgG wśród personelu medycznego i aktualna sytuacja epidemiologiczna w Polsce potwierdzają zasadność szczepień przeciw WZW A w tej grupie niezależnie od wieku.

## Przebieg kliniczny WZW A

Przebieg kliniczny choroby zależy od wieku. U młodszych dzieci często występują postaci bezobjawowe, u dorosłych obserwuje się cięższy przebieg zakażenia z żółtaczką i nierzadko cholestazą. Choroba ma z reguły nagły początek, często wymagający hospitalizacji. W okresie prodromalnym trwającym 1-2 tygodnie mogą występować:

- objawy rzekomogrypowe (złe samopoczucie, bóle mięśniowe, objawy nieżytowe z gorączką)
- rzekomodyspeptyczne (nudności, wymioty, bóle brzucha, utrata apetytu)
- rzekomostawowe (bóle kostno-stawowe, obrzęki stawów).

Osoba chora wydalą duże ilości wirusa wraz z kałem nawet przez kilka tygodni, przy czym dłuższą sekrecję

obserwowano u zakażonych HIV. Najwyższa zakaźność związana z wydalaniem HAV z kałem dotyczy okresu 2 tygodni przed wystąpieniem żółtaczki. W okresie prodromalnym może wystąpić nieznaczne powiększenie wątroby. Wystąpienie żółtaczki wyprzedza o 1-2 dni ściemnienie moczu i odbarwienie stolca.

W zależności od dominujących objawów można wyróżnić postaci:

- beżółtaczkowe
- z żółtaczką
- cholestatyczne
- nawrotowe.

Przypadki objawowe nie różnią się od wywołanych przez inne wirusy hepatotropowe, charakteryzują się najczęściej nudnościami, wymiotami, bólami brzucha, mięśni i stawów, a w postaci cholestatycznej – świądem skóry. Objawy ostre ustępują po kilku dniach. Zwiększona aktywność aminotransferaz utrzymuje się przeciętnie przez 3-4 tygodnie. U chorych z żółtaczką choroba trwa średnio 6 tygodni. W postaci cholestatycznej obserwuje się nawroty zaostrej postaci choroby do 3 miesięcy od pierwszego epizodu. HAV nie wywołuje przewlekłego zapalenia wątroby.

Nietypowe postaci WZW A obejmują:

- cholestatyczne zapalenie wątroby
- nawrotowe zapalenie wątroby
- ostrą niewydolność wątroby.

Czynnikami predysponującymi do ich wystąpienia są:

- wiek
- towarzysząca inna choroba wątroby
- współistniejące zakażenia innymi wirusami hepatotropowymi (wirus zapalenia wątroby typu B [HBV – hepatitis B virus], wirus zapalenia wątroby typu C [HCV – hepatitis C virus], wirus zapalenia wątroby typu E [HEV – hepatitis E virus]).

Postaci o przedłużonym, nawrotowym przebiegu dotyczą ok. 15% przypadków i w większości przebiegają z cholestazą. Ostra niewydolność wątroby w przebiegu WZW A występuje bardzo rzadko, w około 0,2% przypadków, najczęściej u osób po 50 r.ż. z istniejącą przewlekłą chorobą wątroby.

## Rozpoznanie

Ze względu na możliwość występowania postaci bezobjawowych oraz podobny obraz kliniczny WZW niezależnie od etiologii kryterium diagnostycznym rozpoznania wirusowego zapalenia wątroby typu A jest wykrycie w surowicy obecności przeciwciał anti-HAV w klasie IgM. Pojawiają się one w ostrej fazie zakażenia i mogą pozostawać wykrywalne przez 3-6 miesięcy. Przeciwciała anti-HAV klasy IgG pojawiają się 2-3 miesiące od zakażenia i utrzymują się do końca życia, zapewniając długotrwałą odporność.

W przebiegu WZW A obserwuje się wzrost aktywności aminotransferaz (alaninowej [AlAT – alanine aminotransferase] i asparaginowej [AspAT – aspartate aminotransferase]),

wzrost stężenia bilirubiny, a w postaci cholestatycznej zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej (ALP – alkaline phosphatase),  $\gamma$ -glutamylotranspeptydazy (GGTP –  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase), nierzadko także wzrost stężenia kwasów żółciowych (BA – bile acid). Zazwyczaj, z wyjątkiem przypadków ostrej niewydolności wątroby, nie obserwuje się zaburzeń układu hemostazy.

## Profilaktyka

Najefektywniejszą formą ochrony przed zachorowaniem jest profilaktyka czynna. Skuteczność szczepień przeciw WZW A jest wysoka i dotyczy zarówno profilaktyki przed-, jak i poekspozycyjnej.

### Efektywność szczepień

Efektywność inaktywowanych szczepionek przeciw WZW A potwierdzono w programach szczepień m.in. w Izraelu. Szczepieniem objęto dzieci w wieku 18 miesięcy (I dawka) i 24 miesięcy (dawka przypominająca). W programie tym wykazano, że zaszczepienie 3% populacji rocznie znacznie zmniejsza liczbę zakażeń HAV we wszystkich grupach wiekowych.

W celu oceny efektywności oraz wpływu na populację szczepień przeciw WZW A w USA zastosowano model uwzględniający transmisję WZW A w zależności od wieku dla porównania dwóch systemów szczepień przeciw WZW A dzieci w wieku 12-18 miesięcy:

- powszechnych szczepień rekomendowanych przez ACIP w 2006 r.
- wcześniej stosowanych rutynowych szczepień dzieci mieszkających w stanach o wysokiej zapadalności na WZW A.

W modelu uwzględniono sytuację epidemiologiczną WZW A w latach 1980-95 oraz aktualną. Wykazano, że powszechne rutynowe szczepienia ochronne przeciw WZW A zapobiegły wystąpieniu 259 776 dodatkowych zakażeń, 167 094 wizyt pacjentów, 4781 hospitalizacji i 228 zgonów rocznie w porównaniu ze szczepieniami w wybranych stanach USA, które zapobiegły wystąpieniu odpowiednio: 94 957 zakażeń, 46 179 wizyt, 1286 hospitalizacji oraz 15 zgonów rocznie. Potwierdzono, że powszechne szczepienia dzieci przeciw WZW A prowadzą do znacznej redukcji zachorowalności i śmiertelności z powodu tej choroby i są bardziej kosztoszczędne w porównaniu ze szczepieniami w wybranych stanach.

Istnieją doniesienia, które potwierdzają szybsze osiągnięcie wysokiego miana przeciwciał anti-HAV w klasie IgG u pacjentów <40 r.ż. (po I dawce szczepienia). Jednocześnie zwraca się uwagę na osiągnięcie zadowalającej odpowiedzi immunologicznej u starszych pacjentów.

Lin i wsp. podkreślają znaczenie przeprowadzenia badań serologicznych i szczepień przeciw WZW A w populacjach zwiększonego ryzyka. Wykazali oni, że podczas epidemii ostrego WZW A szczepionka przeciw tej chorobie podana w dwóch dawkach zapobiegała zakażeniom HAV wśród skutecznie leczonych antyretrowirusowo zakażonych HIV.

W innej publikacji przedstawili, że wcześniej zainicjowana kampania szczepień przeciw WZW A u MSM zakażonych HIV skutecznie ograniczyła epidemię tej choroby w latach 2015-17 na Tajwanie.

### Zalecenia i rekomendacje dotyczące szczepienia

W tabeli 2 przedstawiono rekomendacje ACIP dotyczące szczepień przeciw WZW A. W Polsce szczepienie przeciw WZW A jest zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych zalecane:

- osobom wyjeżdżającym do krajów o wysokiej i pośredniej endemiczności zachorowań na WZW A
- osobom zatrudnionym przy produkcji i dystrybucji żywności, usuwaniu odpadów komunalnych i płynnych nieczystości oraz przy konserwacji urządzeń służących temu celowi
- dzieciom w wieku przedszkolnym, szkolnym oraz młodzieży, które nie chorowały na WZW A.

### Skład i rodzaje szczepionek

Szczepionki przeciw WZW A zawierają inaktywowany wirus WZW typu A (HAV). Dostępna jest także szczepionka skojarzona przeciw WZW typu A i WZW typu B. Szczepionkę przeciw WZW A stosuje się domięśniowo lub podskórnio w schemacie i liczbie dawek według wskazań producenta. Szczepionki wykorzystywane w profilaktyce WZW A przedstawiono w tabeli 3.

### Szczepienie ciężarnych

Ciąża i karmienie piersią nie stanowią przeciwwskazania do szczepienia. Groom i wsp. na podstawie analizy retrospektywnej historii chorób 1140 ciężarnych szczepionych przeciw WZW A nie wykazali wpływu szczepień na przebieg ciąży (częstość cukrzycy ciążowej, gestozy, rzucawki porodowej) czy porodu (poród przedwczesny, noworodek z niską masą urodzeniową). Udokumentowali związek pomiędzy szczepieniem przeciw WZW A w ciąży a urodzeniem noworodka za małego w stosunku do wieku płodowego (SGA – small for gestational age), z masą ciała <10 centyla.

Tabela 2. Rekomendacje Advisory Committee on Immunization Practices dotyczące szczepień przeciw WZW A

Wszystkie dzieci w wieku 12-23 miesięcy
Osoby podróżujące lub pracujące w krajach o wysokiej lub pośredniej endemiczności HAV
Osoby mające ścisły kontakt z osobami adoptowanymi z krajów o wysokiej lub pośredniej endemiczności HAV przez pierwsze 60 dni pobytu
Mężczyźni uprawiający seks z mężczyznami
Osoby przyjmujące środki psychoaktywne także drogą dożylną
Osoby z przewlekłymi chorobami wątroby
Osoby z niedoborami czynników krzepnięcia
Osoby pracujące z zakażonymi HAV ssakami
Pracownicy laboratoriów
Osoby bezdomne
Osoby wcześniej niezaszczepione

HAV – wirus zapalenia wątroby typu A

Tabela 3. Szczepionki stosowane w profilaktyce WZW A

Szczepionka	Nazwa	Wiek (lata)	Dawkowanie	Droga podania	Schemat	Booster
Przeciw WZW A inaktywowana	Havrix (GSK)	1-18	0,5 ml (720 EL.U)	i.m.	0, 6-12 mies.	Nie
		>19	1 ml (1,440 EL.U)	i.m.	0, 6-12 mies.	Nie
	Vaqta (Merck and Co.)	1-18	0,5 ml (25 j.)	i.m.	0, 6-18 mies.	Nie
		>19	1 ml (50 j.)	i.m.	0, 6-18 mies.	Nie
Skojarzona przeciw WZW A i B	Twinrix (GSK)	>18 (podstawowy)	1 ml (720 EL.U HAV + 20 µg HBsAg)	i.m.	0, 1, 6 mies.	Nie
		>18 (przyspieszony)	1 ml (720 EL.U HAV + 20 µg HBsAg)	i.m.	0, 7, 21-30 dni	12 mies.

Booster – dawka przypominająca; EL.U – jednostki ELISA; HAV – wirus zapalenia wątroby typu A; HBsAg – antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B; i.m. – domięśniowo

Tabela 4. Rekomendacje profilaktyki przed- i poekspozycyjnej WZW A

Grupa wiekowa	Kategorie ryzyka/status osoby	Szczepionka przeciw WZW A	Immunoglobulina
<b>Profilaktyka poekspozycyjna (PEP)</b>			
<12 m.ż.	Zdrowy	Nie	0,1 ml/kg
12 m.ż.-40 r.ż.	Zdrowy	1 dawka <sup>a</sup>	Nie
>40 r.ż.	Zdrowy	1 dawka <sup>a</sup>	0,1 ml/kg <sup>b</sup>
>12 m.ż.	Osoby immunoniekompentne lub przewlekła choroba wątroby	1 dawka <sup>a</sup>	0,1 ml/kg <sup>c</sup>
>12 m.ż.	Szczepionka przeciwwskazana <sup>d</sup>	Nie	0,1 ml/kg
<b>Uodpornienie przed ekspozycją<sup>e</sup></b>			
<6 m.ż.	Zdrowy	Nie	0,1-0,2 ml/kg <sup>f</sup>
6-11 m.ż.	Zdrowy	1 dawka <sup>g</sup>	Nie
12 m.ż.-40 r.ż.	Zdrowy	1 dawka <sup>h</sup>	Nie
>40 r.ż.	Zdrowy	1 dawka <sup>h</sup>	0,1-0,2 ml/kg <sup>fi</sup>
>6 m.ż.	Osoby immunoniekompentne lub przewlekła choroba wątroby	1 dawka <sup>h</sup>	0,1-0,2 ml/kg <sup>fi</sup>
>6 m.ż.	Osoby niepoddające się szczepieniom lub z przeciwwskazaniami	Nie	0,1-0,2 ml/kg <sup>f</sup>

<sup>a</sup> Druga dawka nie jest wymagana w PEP, aczkolwiek dla uzyskania odporności długotrwałej szczepienie powinno być kompletne (druga dawka po 6 miesiącach od podania pierwszej)

<sup>b</sup> Podanie immunoglobuliny w zależności od decyzji lekarza prowadzącego

<sup>c</sup> Szczepionka i immunoglobulina powinny być podane jednocześnie w dwa różne miejsca anatomiczne

<sup>d</sup> Zagrożające życiu reakcje alergiczne na wcześniej podaną szczepionkę przeciw WZW A lub alergia na jakikolwiek składnik szczepionki

<sup>e</sup> Rozważyć podanie immunoglobuliny przed podróżą u osób ze zwiększonym ryzykiem zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu A (HAV) lub komplikacji w przypadku ekspozycji na HAV

<sup>f</sup> 0,1 ml/kg dla podróży do miesiąca, 0,2 ml/kg dla podróży do 2 miesięcy, 0,2 ml/kg co 2 miesiące dla podróży trwających >2 miesięcy

<sup>g</sup> Dawka nie powinna być kontynuowana w ramach rutynowego schematu dwudawkowego, który rozpoczyna się po ukończeniu 12 m.ż.

<sup>h</sup> Osobom wcześniej nieszczepionym należy podać dawkę w momencie zaplanowania podróży i ukończyć szczepienie zgodnie ze schematem

<sup>i</sup> W zależności od oceny lekarza prowadzącego

## Schematy szczepień

Szczepienie przeciw WZW A obejmuje 2 dawki podawane w schemacie 0, 6-12 mies. W razie wydłużenia odstępów między dawkami należy jak najszybciej uzupełnić brakującą dawkę. Nie zaleca się podawania dawek przypominających. Jeśli nie można przed wyjazdem zrealizować pełnego schematu szczepienia podstawowego, pierwszą dawkę

szczepionki należy podać 2-4 tygodnie przed wyjazdem w rejon endemiczny. Dopuszczalne jest szczepienie aż do dnia wyjazdu.

## Bezpieczeństwo i skuteczność szczepień

Szczepionki przeciw WZW A są bezpieczne, mogą jednak powodować reakcje miejscowe, w tym ból i podrażnienie



w miejscu wstrzyknięcia, oraz ból głowy. Skuteczność szczepienia przeciw WZW A oceniana jest u osób immunokompetentnych na poziomie 98–99%. Odporność po szczepieniu jest długotrwała, utrzymuje się prawdopodobnie przez całe życie. Potwierdzono przynajmniej 20-letnie utrzymywanie się miana ochronnego anti-HAV >15 mj.m./ml. Na podstawie modelu matematycznego danych dotyczących immunogenności szczepionki przeciw WZW A oszacowano, że 40 lat po szczepieniu więcej niż 97% zaszczepionych utrzyma ochronny poziom przeciwciał anti-HAV >15 mj.m./ml.

Fritzsche i wsp. wskazują na zaburzenia odpowiedzi na szczepienie przeciw WZW A u zakażonych HIV, sugerując kontrolę stężenia przeciwciał poszczepiennych 2 lata po immunizacji, zwłaszcza u pacjentów >30 r.ż. Garrido i wsp., analizując immunogenność szczepień przeciw WZW A u osób poddawanych immunosupresji, podkreślają, że optymalne jest ich zastosowanie przed wdrożeniem terapii immunosupresyjnej czy biologicznej, ponieważ odpowiedź immunologiczna na szczepienie przeciw WZW A u osób poddawanych tym terapiom była niższa, szczególnie po jednej dawce szczepionki i u pacjentów po transplantacjach.

## Profilaktyka poekspozycyjna

Potwierdzono zasadność i wysoką skuteczność szczepionki przeciw WZW A w profilaktyce poekspozycyjnej. W tabeli 4 przedstawiono rekomendacje ACIP dotyczące profilaktyki przed- i poekspozycyjnej WZW A. Zgodnie z rekomendacjami ACIP z 2018 r. w profilaktyce poekspozycyjnej zaleca się podanie szczepionki przeciw WZW A wszystkim osobom z kontaktu w wieku >1 r.ż. w okresie do 2 tygodni od ekspozycji. Pacjentom >40 r.ż. można dodatkowo podać immunoglobulinę w dawce 0,1 ml/kg w zależności od oceny ryzyka.

Wykazano, że podanie szczepionki przeciw WZW A w profilaktyce poekspozycyjnej ma przewagę nad zastosowaniem immunoglobulin pod względem zapewnienia odporności, dłuższego czasu ochrony, łatwości podawania oraz większej akceptowalności i dostępności.

Adres do korespondencji:  
prof. dr hab. n. med. Małgorzata Pawłowska  
Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii  
Wojewódzki Szpital Obserwacyjno-Zakaźny im. Tadeusza Browicza  
ul. św. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz

© 2020 Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

## ABSTRACT

### Hepatitis A vaccinations

Viral hepatitis A (HEP-A) is an acute and self-limiting contagious disease caused by hepatitis A virus (HAV). The World Health Organization (WHO) estimates that there are about 1,400,000 cases of HEP-A each year. The incidence of HEP-A varies according to geographic area. In 2017, Poland saw a sudden increase in the number of HEP-A cases: there were 87 times more cases as compared to the preceding year. Given the multi-annual period of medium and low endemism, and the small number of people vaccinated against HEP-A, it is estimated that a majority of the Polish population is sensitive to HAV infection. The low prevalence of anti-HAV IgG antibodies in the general population and the current epidemiological situation in Poland support the legitimacy of HEP-A vaccinations which are highly effective in terms of both pre- and post-exposure prevention. HEP-A vaccines contain an inactivated HAV and are given in 2 doses at months 0, 6–12. Pregnancy and breast-feeding are not contraindications to vaccination. HEP-A vaccines are considered safe and their effectiveness in immunocompetent people is estimated at 98–99%. Post-vaccination immunity is a long-lasting and most likely life-long effect.

### Zalecane piśmiennictwo

- Baumann-Popczyk A. Wirusowe zapalenie wątroby typu A w Polsce w 2009 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 2011;65:255–8
- Baumann-Popczyk A. Wirusowe zapalenie wątroby typu A w Polsce w 2010 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 2012;66:273–76
- Bura M, Bura A, Adamek A, et al. Seroprevalence of hepatitis A virus antibodies (anti-HAV) in adult inhabitants of Wielkopolska region, Poland – the role of simple demographic factors. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* 2012;19(4):738–41
- Beaute J, Westrell T, Schmid D, et al. Travel-associated hepatitis A in Europe, 2009 to 2015. *Euro Surveill* 2018;23(22). doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.22.1700583
- Dagan R, Leventhal A, Anis E, et al. Incidence of hepatitis A in Israel following universal immunization of toddlers. *JAMA: the Journal of the American Medical Association* 2005;294:202–10
- Dhankhar P, Nwankwo C, Pillsbury M, et al. Public Health Impact and Cost-Effectiveness of Hepatitis A Vaccination in the United States: A Disease Transmission Dynamic Modeling Approach. *Value In Health* 2015;18:358–67
- Doshani M, Weng M, Moore KL, et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Hepatitis A Vaccine for Persons Experiencing Homelessness. *MMWR* 2019;68(6):53–156
- Fritzsche C, Bergmann L, Loebermann M, et al. Immune response to hepatitis A vaccine in patients with HIV. *Vaccine* 2019;37:2278–83
- Garrido HMG, Veurink AM, Leeflang M, et al. Hepatitis A vaccine immunogenicity in patients using immunosuppressive drugs: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine & Infectious Diseases* 2019. doi.org/10.1016/j.tmaid.2019.101479
- Groom H, Smith N, Irving SA, et al. Uptake and safety of hepatitis A vaccination during pregnancy: A Vaccine Safety Datalink study. *Vaccine* 2019. doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.09.043
- Juszczak G, Czerw A, Walewska-Zielecka B, et al. Immunity to hepatitis A virus among working professionals in Poland – Result of 3 – year serological survey 2013 – 2015. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* 2018;25(3):572–5
- Koenig KL, Shastry S, Burns MJ. Hepatitis A Virus: Essential Knowledge and a Novel Identify-Isolate-Inform Tool for Frontline Healthcare Providers. *West J Emerg Med* 2017;18(6):1000–7
- Lin KY, Hsieh SM, Sun HY, et al. Serologic Responses and Effectiveness of Hepatitis A Vaccination Among Human immunodeficiency Virus-Positive Individuals During the Outbreak of Acute Hepatitis A. *Hepatology* 2018;68:22–31
- Lin KY, Sun HY, Chen YH, et al. Effect of a Hepatitis A Vaccination Campaign During a Hepatitis A Outbreak in Taiwan, 2015–2017: A Modeling Study. *Clin Infect Dis* 2019. https://doi.org/10.1093/cid/ciz471
- Magdził W, Czarkowski M. Zmiany w endemiczności wirusowego zapalenia wątroby typu A (WZW A) w Polsce. *Przegląd Epidemiologiczny* 2004;58:355–60
- Moppert J, Zieniewicz-Cieslik K, Tyczyno M, et al. The frequency of occurrence anti-HAV antibodies to health employees – own observations. *Przegl Epidemiol* 2018;72(4):453–7
- Nelson NP, Link-Gelles R, Hofmeister MG, et al. Update: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Hepatitis A Vaccine for Postexposure Prophylaxis and for Preexposure Prophylaxis for International Travel. *Morb Mortal Wkly Rep* 2018;68(9):1216–20
- Polański P. Wirusowe zapalenie wątroby typu A w Polsce w 2015 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 2017;71(3):345–9
- Severi E, Verhoef L, Thornton L, et al. Large and prolonged food-borne multistate hepatitis A outbreak in Europe associated with consumption of frozen berries, 2013 to 2014. *Euro Surveill* 2015;20(29):pii=21192
- Stan zachorowań na wirusowe zapalenie wątroby typu A w województwie mazowieckim. <http://wsse.waw.pl/aktualnosci-i-komunikaty/komunikaty/stan-zachorowan-na-wirusowe-zapalenie-watroby-typu-a-w-wojewodztwie-mazowieckim>
- Stuurman AL, Marano C, Bunge EM. Impact of universal mass vaccination with monovalent inactivated hepatitis A vaccines – A systematic review. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2017;13(3):724–36
- Tavoschi L, Severi E, Carrillo Santistevan P. Hepatitis A in the EU/EEA: The case for scaling up prevention. *Vaccine* 2018;36:2501–3
- Van Damme P, Leroux-Roels G, Suryakiran P, et al. Persistence of antibodies 20 y after vaccination with a combined hepatitis A and B vaccine. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2017;13(5):972–80
- Van Der Meeren O, Crasta P, de Ridder M. A retrospective pooled analysis assessing the effect of age on the immunogenicity of Havrixin healthy adults. *Hum Vaccin Immunother* 2015;11:1729–34
- WHO position paper on hepatitis A vaccines (June 2012). *Weekly Epidemiological Record* 2012;87(28/29):261–76

# Szczepienia przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B

- Omówienie historii naturalnej zakażenia HBV obejmującej 5 faz
- Metody leczenia WZW B za pomocą interferonu pegylowanego  $\alpha$  oraz analogami nukleozydowymi lub nukleotydowymi
- Profilaktyka swoista HBV: szczepienia zgodne z kalendarzem szczepień, profilaktyka przed- i poekspozycyjna oraz profilaktyka bierna (HBIG)



**dr hab. n. med. prof. UM Krzysztof Tomaszewicz**

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

kontakt@medical-tribune.pl

**W**prowadzenie szczepień przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (ZWZ B) jest doskonałym przykładem wpływu szczepień na sytuację epidemiczną w zakresie groźnej choroby zakaźnej, której konsekwencją mogą być niebezpieczne dla życia objawy, w tym proces nowotworzenia. Co ważne, konsekwencje te mogą mieć charakter odległy. Po wprowadzeniu szczepień, przede wszystkim noworodków, ale także jako zalecanych, w poszczególnych grupach dorosłych poddanych immunizacji uzyskano gwałtowną redukcję liczby ostrych wirusowych zapaleń wątroby typu B, a także zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV – hepatitis B virus). W Polsce obowiązek szczepienia noworodków wprowadzono w 1994 r.

## Etiologia i patogenezą

Wirus zapalenia wątroby typu B jest małym wirusem DNA należącym do rodziny *Hepadnaviridae*, o bardzo specyficznych cechach przypominających retrowirusy. Replikacja HBV odbywa się za pomocą odwrotnej transkryptazy, a co najważniejsze – materiał genetyczny wirusa może się integrować z genomem gospodarza. Unikatową formą genetyczną jest cccDNA (covalently closed circular DNA), czyli kowalennie zamknięty kolisty fragment DNA przypominający plazmid. Niestety, ta forma nie ulega usunięciu za pomocą dostępnych doustnych leków przeciwwirusowych. Do całkowitego usunięcia wirusa z organizmu niezbędna jest regulacja epigenetyczna za pomocą wrodzonych czynników modulujących odpowiedź immunologiczną, takich jak interferon typu I. Integracja DNA wirusa może być także przyczyną reaktywacji wirusa, która może doprowadzić do pojawienia się objawów klinicznych zapalenia wątroby, czasami w formie nadostrej, co stanowi bezpośrednie zagrożenie dla życia.

Na podstawie 8% rozbieżności w sekwencjach genomu HBV scharakteryzowano 10 genotypów wirusa (oznaczone literami od A do J). Analiza genotypów HBV wskazuje, że poszczególne genotypy różnią się pod względem potencjału patogenego, jak również rozkładu geograficznego i etnicznego.

Historia naturalna zakażenia HBV obejmuje 5 faz, z których każda wiąże się z występowaniem odpowiednich markerów serologicznych, wysokością poziomu HBV-DNA i aktywnością enzymów wątrobowych:

1. Faza wysokiej replikacji z dodatnim antygenem e wirusa zapalenia wątroby typu B (HBeAg – HBV envelope antigen; w poprzedniej nomenklaturze: faza tolerancji immunologicznej) – u pacjentów w surowicy stwierdza się obecność antygeny powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg – HBV surface antigen) oraz HBeAg, HBV-DNA w bardzo dużych wartościach, natomiast aktywność aminotransferazy alaninowej (AIAT – alanine aminotransferase) pozostaje na poziomie prawidłowym lub nieznacznie przekraczającym normę. Odpowiada to niewystępowaniu lub niewielkiemu zaawansowaniu zmian zapalnych i martwiczych w tkance wątrobowej.
2. Faza immunoreaktywności – antygen HBe pozostaje dodatni, wartości HBV-DNA w surowicy są zmienne, lecz mniejsze w porównaniu z poprzednią fazą. Aktywność

AIAT jest również zmienna, lecz wyższa niż w fazie 1, natomiast nadal niewielkie są zmiany martwiczo-zapalne w tkance wątrobowej. Faza ta trwa miesiącami lub latami i może prowadzić do serokonwersji w układzie HBeAg/anty-HBe. W tej fazie możliwe są okresy zaostrzeń, które mogą nasilać włóknienie w tkance wątrobowej.

3. Faza nieaktywnego nosicielstwa HBV – u pacjenta występują przeciwciała anti-HBe, poziom HBV-DNA jest niski (za graniczną w tej fazie w wielu wytycznych przyjmuje się wartość 2000 j.m./ml). Aktywność AIAT najczęściej pozostaje prawidłowa. W tkance wątrobowej zmiany zapalne są nieznaczne lub nie występują, natomiast włóknienie jest najczęściej konsekwencją martwicy i zapalenia na wcześniejszych etapach zakażenia. Samoistny zanik antygeny HBs i pojawienie się przeciwciała anti-HBs dotyczy 1-3% pacjentów w skali roku.
4. HBeAg-ujemne przewlekłe zapalenie wątroby – faza ta rozwija się u 10-30% chorych, u których doszło do serokonwersji HBeAg do anti-HBe. Wartości HBV-DNA w tej grupie pacjentów wykazują znaczną zmienność, podobnie jak aktywność AIAT, dochodzi jednak do rozwoju zmian martwiczo-zapalnych w wątrobie. Bardzo istotna jest uważna kwalifikacja do terapii w tej grupie chorych.
5. Zakażenie utajone przebiegające z niewystępowaniem antygeny HBs i obecnymi przeciwciałami anti-HBc. HBV-DNA w surowicy najczęściej jest niewykrywalne lub pojawia się okresowo w bardzo małym stężeniu, natomiast wciąż jest obecne w wątrobie. W surowicy anti-HBs mogą być obecne lub w ogóle nie występują, przy czym ta pierwsza sytuacja jest lepsza pod względem rokowania. Należy pamiętać, że u osób w tej fazie ryzyko rozwoju raka wątrobowokomórkowego (HCC – hepatocellular carcinoma) jest nadal podwyższone. Ponadto wystąpienie stanu immunosupresji, zwłaszcza w wyniku stosowanych terapii, może prowadzić do reaktywacji zakażenia w związku z obecnością episomalnej formy HBV-DNA – cccDNA.

## Epidemiologia

Ocenia się, że HBV może być aktywnie zakażonych ponad 300 mln osób na całym świecie. Częstość występowania zakażenia HBV wykazuje dużą różnorodność w poszczególnych regionach świata. Najwyższa jest w zachodnim regionie Pacyfiku i w Afryce, gdzie zakażone jest odpowiednio 6,2% i 6,1% populacji dorosłych. W Azji Południowo-Wschodniej to około 2,0%, a w Europie 1,6% populacji dorosłych. Niestety nadal uważa się, że większość osób zakażonych nie jest świadoma obecności wirusa w organizmie.

W Polsce od kilku lat obserwuje się stabilną sytuację epidemiologiczną. Rocznie rejestruje się 50-60 przypadków ostrego wirusowego zapalenia wątroby (dane Państwowego Zakładu Higieny), przy czym u mężczyzn szczyt zachorowań przypada na przedział 30-34 lata, a u kobiet >75 r.ż. Nie odnotowano zakażeń w populacji szczepionej do 24 r.ż. z wyjątkiem osób narodowości niepolskiej. W 2017 r. zarejestrowano także 3307 przypadków przewlekłego zakażenia HBV, co odpowiada zapadalności 8,61/100 000 ludności. Co ważne, szczyt zachorowań, rozumiany jako rozpoznanie infekcji HBV, przypada na osoby w przedziale wiekowym



25-29 lat. Osoby o narodowości niepolskiej stanowią jedynie 1,8% zarejestrowanych zakażonych. Zatem obawy o wzrost liczby zakażeń w związku z intensywną migracją zarobkową na tym etapie wydają się nieuzasadnione, choć należy pamiętać, że wielu migrantów nie diagnozuje się pod kątem zakażenia patogenami krwiopochodnymi.

Transmisja wirusa może się odbywać na drodze krwiopochodnej, wertykalnej, czyli z matki na dziecko przy urodzeniu (transmisja okołoporodowa; dominuje na terenach hiperendemicznych), lub poprzez kontakty seksualne. Wirusowe zapalenie wątroby typu B rozprzestrzenia się przy naruszeniu ciągłości skóry w warunkach procedur medycznych, ale także poprzez tatuowanie, przekłuwanie i narażenie na krew i płyny ustrojowe, takie jak ślina, wydzielina z pochwy i nasienie. Wirus zapalenia wątroby typu B może przetrwać poza organizmem przez co najmniej 7 dni. W tym czasie może nadal powodować infekcję, jeśli dostanie się do organizmu osoby wrażliwej na zakażenie. Okres inkubacji zapalenia wątroby typu B wynosi od 30 do 180 dni, a jego obecność może zostać wykryta w ciągu 30 do 60 dni po zakażeniu.

Zakażenie w wieku dorosłym prowadzi do przewlekłego zapalenia wątroby w mniej niż 5% przypadków, podczas gdy zakażenie w okresie niemowlęcym i we wczesnym dzieciństwie powoduje tę chorobę u około 95% osób.

## Obraz kliniczny

Zakażenie HBV prowadzi do wielu chorób wątroby – od ostrego (w tym piorunującej niewydolności wątroby) do przewlekłego zapalenia wątroby, marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego. Ostre zakażenie HBV może przebiegać bezobjawowo lub objawowo z ostrym zapaleniem wątroby. Większość dorosłych zarażonych wirusem wraca do zdrowia, ale u 5-10% dochodzi do przewlekłej infekcji HBV. Wiele osób przewlekle zakażonych ma łagodną chorobę wątroby, która charakteryzuje się niewielką długoterminową chorobowością lub śmiertelnością albo w ogóle nie jest obciążona tymi powikłaniami. U pozostałych zakażenie HBV prowadzi do aktywnej choroby, która może stopniowo postępować, aż do marskości i raka wątroby włącznie. Tacy pacjenci wymagają uważnego monitorowania i interwencji terapeutycznej. Pozawątrobowe objawy zakażenia HBV występują rzadko, ale mogą być trudne do zdiagnozowania. Wyzwania w dziedzinie chorób związanych z HBV to brak wiedzy na temat przewidywania wyniku i postępu zakażenia HBV oraz nie zawsze łatwe do wyjaśnienia molekularne, immunologiczne i genetyczne podstawy różnych objawów chorobowych wynikających z zakażenia HBV.

## Diagnostyka

Rozpoznanie zakażenia HBV i związanej z nim choroby opiera się na ocenie klinicznej, wynikach badań biochemicznych, serologicznych, a często również histologicznych. Po zakażeniu HBV w surowicy pojawiają się tzw. markery serologiczne, czyli antygeny wirusowe i przeciwciała. Odpowiednia interpretacja wyników badań jest niezbędna do prawidłowego rozpoznania różnych klinicznych postaci zakażenia HBV. Jako pierwszy możliwy do wykrycia metodami

laboratoryjnymi wykładnik zakażenia HBV pojawia się kwas nukleinowy wirusa, czyli HBV-DNA. Wkrótce potem dołączają HBsAg i HBeAg. HBsAg można wykryć najwcześniej, już 1-2 tygodnie po ekspozycji, ale w części przypadków dopiero po 11-12 tygodniach po zakażeniu. Przetrawianie HBsAg 6 miesięcy jest wykładnikiem przewlekłości infekcji wirusowej. Z kolei HBeAg koreluje z obecnością wysokiego poziomu replikacji i zakaźności HBV. W ciągu kilku tygodni od pojawienia się markerów wirusowych aktywności aminotransferaz alaninowej (AlAT) i asparaginowej (AspAT – aspartate aminotransferase) w surowicy zaczynają rosnąć i może się pojawić żółtaczką, choć powszechnie uważa się, że liczba postaci beżółtaczkowych jest znacznie wyższa niż przebiegających ze wzrostem stężenia bilirubiny. Jeżeli dochodzi do serokonwersji, to najwcześniej dotyczy ona układu HBeAg/anty-HBe (może wystąpić już w fazie objawowej ostrego WZW, podczas gdy HBsAg i DNA HBV zwykle pozostają w surowicy przez cały czas trwania objawów klinicznych i są usuwane dopiero w fazie zdrowienia). Przeciwciała przeciwko HBcAg (anty-HBc) zasadniczo pojawiają się na krótko przed wystąpieniem choroby klinicznej, początkowo w klasie immunoglobuliny M (IgM), których poziom obniża się wraz z pojawieniem się i narastaniem miana anty-HBc w klasie IgG. Przeciwciała przeciwko HBeAg (anty-HBe) zwykle pojawiają się wkrótce po zniknięciu HBeAg, często u szczytu choroby klinicznej. Zatem utrata HBeAg i pojawienie się anty-HBe jest korzystnym markerem serologicznym podczas ostrego zapalenia wątroby typu B, wskazującym na rozpoczęcie powrotu do zdrowia. Przeciwciała przeciwko HBsAg powstają późno podczas infekcji, zwykle w czasie powrotu do zdrowia lub rekonwalescencji po usunięciu HBsAg. Anty-HBs utrzymują się po wyzdrowieniu i stanowią przeciwciała związane z odpornością na HBV. Niemniej od 10% do 15% pacjentów, którzy wyeliminowali HBsAg, nie wytwarzają wykrywalnych anty-HBs i wówczas anty-HBc pozostaje jedynym markerem wcześniejszej infekcji. Z tego powodu ocena anty-HBc jest najwiarygodniejszym sposobem oceny wcześniejszego zakażenia HBV, podczas gdy oznaczanie anty-HBs służy do oceny odporności i odpowiedzi na szczepionkę HBV.

## Leczenie

Terapia przeciwwirusowa obejmuje dwa typy leków. Pierwszy to interferon pegylowany  $\alpha$ , stosowany w leczeniu zakażenia HBV dzięki swoim właściwościom przeciwwirusowym i immunomodulacyjnym. Uważa się, że jest to jedyna metoda terapeutyczna, która może pozwolić na całkowitą eliminację HBV z organizmu, łącznie z episomalną formą DNA (cccDNA). Niestety skuteczność tego leczenia w tym zakresie nie jest zbyt duża; określa się ją na kilka procent w skali roku, przy czym wykazano, że eliminacja HBV może się odbywać również po zakończeniu 48-tygodniowej terapii. Istnieją liczne przeciwwskazania do terapii interferonem, ponadto może on powodować liczne objawy niepożądane, takie jak: neutropenia, małopłytkowość, zapalenie tarczycy czy zmiany skórne. Niewątpliwą zaletą stosowania interferonu jest określony czas trwania przyjmowania leku (w przeciwieństwie do terapii doustnych) i możliwość prognozowania odpowiedzi na leczenie na podstawie oznaczeń dynamiki poziomu HBsAg w czasie leczenia.