

ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΑΝΟΣΙΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ
ΕΝΑΝΤΙ ΤΗΣ ΑΝΟΞΟΒΑΡΟΜΕΝΗΣ
ΧΡΟΝΙΑΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ ΣΤΟ ΕΜΒΟΛΙΟ (HEVAC-2)
ΕΝΑΝΤΙ ΤΗΣ ΙΝΦΛΥΑΝΣΑΣ Α

ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



026000199890



ΔΑ
610
ΠΑΠ
1984

S95
Juli-Lug 5
10-6-86

ΑΠΟ ΤΗ ΜΟΝΑΔΑ ΤΕΧΝΗΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ
ΤΟΥ ΓΕΝΙΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ "Γ.ΧΑΤΖΗΚΩΣΤΑ"

A

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Δρ. Κ.Χ. ΣΙΑΜΟΠΟΥΛΟΣ

126

ΚΑΙ

ΑΠΟ ΤΟΝ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ ΤΟΜΕΑ ΤΟΥ ΙΑΤΡΙΚΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ
ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Χ.Μ. ΜΟΥΤΣΟΠΟΥΛΟΣ

ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΝΟΣΟΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ
ΤΩΝ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΟΜΕΝΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ
ΣΤΟ ΕΜΒΟΛΙΟ (ΗΕΝΑC-B) ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β.

ΜΙΧΑΛΗΣ Β. ΠΑΠΠΑΣ

ΙΑΤΡΟΣ ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΓΙΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΑ
που υποβλήθηκε στην Ιατρική Σχολή
του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 1984



283/2002



"Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή, δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα (Νόμος 5343/32, άρθρο 200, παρ.2)."



ΣΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ



ΒΙΒΛΙΟΤΗΚΗ

1950

Στη γυναίκα μου

Άρτεμη

Στα παιδιά μου

Κατερίνα

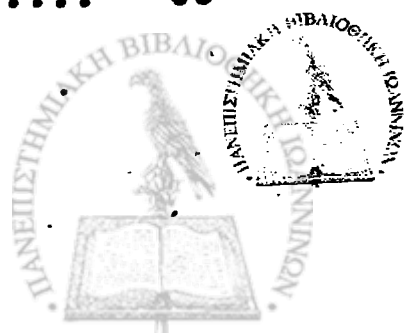
Ευθύμιο

Βερόνικα-Ελένη



ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

	Σελίδα
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	11
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	15
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β	17
ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ	21
Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗ ΠΟΡΕΙΑ ΚΑΙ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β	25
Ο-ΙΟΣ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β (ΗΒV)	26
Α. ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΙΟΥ	26
Β. ΤΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΤΟΥ ΗΒV.....	26
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΛΟΙΜΩΣΗΣ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β..	31
ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ Ag/Ab ΤΗΣ ΗΠΑΤΙ- ΤΙΔΑΣ Β	36
Η ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ ΣΤΙΣ ΜΟΝΑΔΕΣ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗΣ	37
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	37
ΠΗΓΕΣ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΙ ΔΙΑΣΠΟΡΑΣ ΤΟΥ ΗΒV	38
ΠΡΟΦΥΛΛΞΗ ΑΠΟ ΤΗΝ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β	41
ΕΙΔΗ ΕΜΒΟΛΙΩΝ	47
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	49
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
Ι. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	53
ΕΜΒΟΛΙΟ	53
ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΜΕΛΕΤΗΣ	53



Π Ρ Ο Λ Ο Γ Ο Σ

Το 1965 ανακαλύφθηκε το αυστραλιακό αντιγόνο από τους Blumberg και συν. Η ανακάλυψη αυτή άνοιξε μία καινούργια εποχή για την εκκρίζωση της ηπατίτιδας Β αφού λίγο αργότερα οδήγησε στην ανακάλυψη του ιού της ηπατίτιδας Β από τους Dane και συν το 1970 και αμέσως μετά ακολούθησε η παρασκευή εμβολίων κατά της νόσου από τους Hilleman και συν και τους Mauras και συν το 1976.

Από παλιά ήταν γνωστό ότι ο ΗΒV ενδημεί στις μονάδες αιμοκάθαρσης. Έτσι η δυνατότητα ενεργητικής προφύλαξης για τους αιμοκαθαρόμενους ασθενείς αλλά και το προσωπικό των μονάδων, χαιρετίστηκε παγκόσμια με ανακούφιση.

Για το σκοπό αυτό και επειδή από την βιβλιογραφία δεν υπήρχαν σαφείς αναφορές όπως θα αναφερθεί και πιο κάτω αποφασίσαμε να μελετήσουμε την ασφάλεια, την ανοσογονικότητα και την πιθανή εξάρτηση των παραγόντων αυτών σε σχέση με την ανοσολογική ετοιμότητα των ασθενών μας.

Πρόκειται για την πρώτη μελέτη αυτού του είδους στον Ελληνικό χώρο και πιστεύουμε ότι τα αποτελέσματά μας θα βοηθήσουν στην καθημερινή πράξη τους συναδέλφους μας στις μονάδες αιμοκάθαρσης.

Θεωρώ καθήκον μου να εκφράσω τις ευχαριστίες μου προς όλους εκείνους οι οποίοι με κάθε τρόπο συνέβαλαν στην ολοκλήρωση της παρούσας μελέτης.



Προς τον δάσκαλό μου καθηγητήν Χ.Μ.Κουτσόπουλο εκφράζω βαθειά ευγνωμοσύνη για όσα από αυτόν διδάχτηκα και για την ανάθεση αυτής της μελέτης.

Μεγάλη ευγνωμοσύνη εκφράζω προς τον κ.Κώστα Σιαμόπουλο Νεφρολόγο, Δ/ντή της μονάδας τεχνητού νεφρού και τον κ.Νίκο Κολαΐτη Μικροβιολόγο, επιμελητή της αιμοδοσίας για την συνεχή, ουσιαστική και με κάθε τρόπο συμπαράσταση και καθοδήγηση για το γράψιμο αυτής της μελέτης.

Δεν νομίζω ότι υπάρχουν λόγια που να μπορέσω να εκφράσω ούτε στο ελάχιστο το τί τους οφείλω.

Η πολύτιμη πείρα και η εποικοδομητική τους κριτική υπήρξαν καταλυτικά και αναντικατάστατα για την διαμόρφωση της παρούσας μελέτης.

Θα ήταν άδικο να παραλείψω από δω την έκφραση ευχαριστιών σε όλες τις αδελφές της μονάδας του Τεχνητού Νεφρού για την συμπαράσταση και βοήθεια που μου παρείχαν στο κλινικό μέρος αυτής της μελέτης. Θερμά τις ευχαριστώ.

Τέλος ευχαριστώ τη φαρμακευτική Εταιρεία CLIN MIDY ΕΛΛΑΣ για την δωρεάν χορήγηση μέρους των εμβολίων που χρησιμοποιήθηκαν.



ΓΕΝΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ

Α.Τ.Ο

Γ Ε Ν Ι Κ Ο Μ Ε Ρ Ο Σ

Το παρόν έγγραφο αποτελεί μέρος της συλλογής των έργων του Γενικού Κέντρου, η οποία περιλαμβάνει μια σειρά από μελέτες και αναφορές που έχουν εκπονηθεί στο πλαίσιο των δραστηριοτήτων του Κέντρου. Τα έργα αυτά έχουν ως στόχο να συμβάλουν στην ανάπτυξη της οικονομίας και της κοινωνίας, καθώς και στην αντιμετώπιση των προβλημάτων που αντιμετωπίζει η χώρα. Τα αποτελέσματα των μελετών παρουσιάζονται με σαφήνεια και συνοψίζονται σε συμπεράσματα που μπορούν να χρησιμεύσουν ως βάση για την λήψη αποφάσεων. Η εργασία αυτή αποτελεί ένα σημαντικό βήμα στην προσπάθεια του Κέντρου να προσφέρει χρήσιμες πληροφορίες και λύσεις στα προβλήματα που αντιμετωπίζει η χώρα.



Γ Ε Ν Ι Κ Ο Μ Ε Ρ Ο Σ

Ε Ι Σ Α Γ Ω Γ Η

Διάφορες επιδημιολογικές και πειραματικές μελέτες των τελευταίων 50 χρόνων έδειξαν πως, η ηπατίτιδα είναι μια μεταδοτική νόσος λογενούς αιτιολογίας και ότι ή κλινικά όμοια ασθένεια οφείλεται σε περισσότερους από έναν ιούς. Μετά το 1965 που για πρώτη φορά διαπιστώθηκε η ύπαρξη ενός ορολογικού δείκτη λοίμωξης (Blumberg et al 1965), πολλές σπουδαίες μελέτες έγιναν η αιτία της αναγνώρισης με σιγουριά δυο ξεχωριστών τύπων λογενούς ηπατίτιδας, της ηπατίτιδας Α (ΗΑ) και της ηπατίτιδας Β (ΗΒ). Ο τρίτος τύπος ηπατίτιδας ούτε Α-ούτε Β διαγιγνώσκεται μετά από αποκλεισμό των προηγουμένων. Πρόσφατα απομονώθηκε ιός RNA που υποστηρίζεται ότι είναι το αίτιο της νόσου (Prince et al 1984) .

Η ηπατίτιδα είναι μια νόσος με παγκόσμια διασπορά που στις περισσότερες χώρες είναι υποχρεωτική η δήλωση κάθε κρούσματος. Η διασπορά του ιού και η νοσηρότητα ποικίλουν και εξαρτώνται σε σημαντικό βαθμό από τα κοινωνικοοικονομικά επίπεδα της χώρας χωρίς βέβαια να αποκλείεται και η συμμετοχή άλλων παραγόντων..

Σήμερα όμως που είναι διαθέσιμο το εμβόλιο και που παρασκευάζεται με πρωτοποριακές μεθόδους πιστεύεται ό-



τι και θα επηρεάσει τη διασπορά της νόσου αλλά και θα συμβάλει στη μείωση των σοβαρών επιπλοκών της. Στη Βόρεια και Δυτική Ευρώπη η νοσηρότητα είναι κάτω από 10 κρούσματα ανά 100.000 πληθυσμό ενώ στη Νότια και Ανατολική Ευρώπη ανέρχεται στα 100 ανά 100.000 πληθυσμό (Βιολάκη και συν 1976). Στις Ηνωμένες Πολιτείες η αναλογία είναι 26 - 30 ανά 100.000 πληθυσμό (WHO 1977). Η θνησιμότητα είναι της τάξης 1% περίπου ενώ κλινικές ενδείξεις της νόσου είναι πολύ περισσότερο συχνές στις υπανάπτυκτες χώρες.



Ο τύπος αυτός της ηπατίτιδας έγινε γνωστός όταν συνέβηκαν μεγάλες επιδημίες μεταξύ ατόμων που υποβλήθηκαν σε παθητική προφύλαξη με ανθρώπινο ορό ή πλάσμα, ή μετά από εμβολιασμό με εμβόλια που περιείχαν ανθρώπινο ορό (Wilson 1967).

Ο χρόνος επώασης ποικίλει από 6 εβδομάδες μέχρι 6 μήνες.

Ασυμπτωματικοί φορείς του ιού αποτελούν την κύρια πηγή λοίμωξης και η μετάδοση γίνεται κύρια παρεντερικά και δυσκολότερα από την πεπτική οδό. Μια άλλη πηγή μετάδοσης είναι βέβαια και οι ασθενείς κατά την διάρκεια της νόσου (Krugman et al 1967, Murray et al 1954). Η ΗΒ ή "ηπατίτιδα εξ ομολόγου ορού" πιστεύονταν παλαιότερα ότι είναι αποκλειστικά νόσος των αναπτυγμένων χωρών και ότι η διασπορά της εξαρτάται από ιατρογενείς χειρισμούς (μεταγγίσεις, εμβολιασμοί, ενέσεις κ.λ.π.). Μετά όμως από την ανακάλυψη των ορολογικών δεικτών λοίμωξης από τον ιό της ΗΒ (HBV) φάνηκε ότι: 1ον η διασπορά της ΗΒ είναι παγκόσμια, 2ον είναι πολύ πιο συχνή σε χώρες με τροπικά κλίματα και 3ον η συχνότητα της είναι ανεξάρτητη από ιατρογενείς χειρισμούς (WHO 1973).

Η ΗΒ δεν είναι συχνή στις χώρες της βορειοδυτικής Ευρώπης και βόρειας Αμερικής όπου μόνο 0,2 - 0,5% του πληθυσμού είναι ασυμπτωματικοί φορείς και 2 - 10% έχουν ενδείξεις ενεργητικής ανοσοποίησης από παρελθούσα συνήθως υποκλινική (χωρίς ιστορικό) λοίμωξη.

Αντίθετα στη χώρα μας οι ασυμπτωματικοί φορείς ανήχονται σε 2 - 5% του γενικού πληθυσμού και το ποσοστό



των ατόμων με ενεργητική ανοσία σε 20-40% (Papaevangelou et al 1976).

Η νόσος είναι σχετικά σπάνια στα παιδιά ενώ ο HBV είναι υπεύθυνος για πάνω από τα μισά κρούσματα ηπατίτιδας μεταξύ ενηλίκων.

Ο HBV προσβάλλει και τα δύο φύλα με μεγαλύτερη επίπτωση μεταξύ νέων ατόμων. Μια αυξημένη επίσης διασπορά του HBV έχει παρατηρηθεί επί ομοφυλόφιλων, ιεροδόουλων και στα μέλη των οικογενειών των φορέων (Szmunness et al 1975, Papaevangelou et al 1974, Παπαευαγγέλλου και συν 1976).

Από τις παρατηρήσεις όμως αυτές είναι προφανής και η σημασία της παρεντερικής μετάδοσης της νόσου μέσω αφανών λύσεων της συνέχειας του δέρματος και των βλενογόνων όπως συμβαίνει στη σεξουαλική μετάδοση στη μετάδοση από το στόμα κ.λ.π.

Τα παραπάνω ενισχύονται από το γεγονός ότι οι σύζυγοι ασθενών με οξεία ηπατίτιδα Β βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για μόλυνση με τον HBV απ'ότι άλλα μέλη της οικογένειας (Koff et al 1977).

Οι περισσότερες λοιμώξεις με HBV είναι σποραδικές αφού οι επιδημίες που οφείλονταν σε ιατρογενείς λόγους στο παρελθόν, προλαμβάνονται τώρα με την λήψη κατάλληλων μέτρων όπως: η χρησιμοποίηση βελονών και συρίγγων μιας χρήσης, αποκλεισμός ανθρώπινου ορού από τα εμβόλια, έλεγχος φιαλών και παραγώγων αίματος για HBV κ.τ.λ.

Σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό το ιατρικό και παραιατρικό προσωπικό εμφανίζει αυξημένη συχνότητα ενδείξεων λοίμωξης και νεσηρότητα από τον HBV (Pattison et al 1975, Mosley et al 1975, Σακκάς και συν 1979).



Παρ' όλα αυτά η εκδήλωση επιδημίας από ΗΒ στα νοσοκομεία εκτός από τις μονάδες αιμοκάθαρσης που αποτελούν ειδικές συνθήκες διασποράς είναι σπάνια (Szmuness et al 1974, Pattison et al 1975). Περιστασιακά μόνον έχουν αναφερθεί μικροεπιδημίες σε ογκολογικά τμήματα ή μονάδες εντατικής θεραπείας (Hands et al 1974).

Παιδιά με διανοητική καθυστέρηση που ζουν ομαδικά σε ιδρύματα αλλά και το προσωπικό τέτοιων ιδρυμάτων βρίσκονται επίσης σε αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης από ΗΒV (Szmuness et al 1974^a, Πανέτσος και συν 1971, Αδάμ και συν 1978) όπως επίσης και άτομα με μεσογειακή αναιμία, (Papaevangelou et al 1978).

Όπως αναφέρθηκε η κύρια πηγή μετάδοσης του ιού είναι οι πάσχοντες και οι φορείς. Η λοιμογόνος ικανότητα του αίματος στο στάδιο της επώασης και στο αρχικό στάδιο της νόσου είναι τόσο μεγάλη ώστε ίχνη ακόμα αίματος, είναι ικανά να προκαλέσουν λοίμωξη, ενώ οι φορείς εμφανίζουν μεγάλο φάσμα μολυσματικότητας (Magnius et al 1975).

Έτσι φορείς με ανοσογονικές διαταραχές εμφανίζουν ψηλή μολυσματικότητα (Hands et al 1974, Sutnick et al 1968, Grady et al 1976).

Ο τρόπος διασποράς του ΗΒV σε περιοχές με μεγάλη συχνότητα λοίμωξης διαφέρει από αυτόν που παρατηρείται σε περιοχές με χαμηλή συχνότητα. Σε μερικές χώρες του κόσμου π.χ. Τροπική Αφρική - Νοτιοανατολική Ασία, 10%-20% των ενηλίκων είναι φορείς του ΗΒV και σχεδόν όλοι οι υπόλοιποι έχουν ενδείξεις ανοσίας μετά από παρελθούσα, συνήθως υποκλινική, λοίμωξη (Gust et al 1978, Tsuji et al 1976).

Στους πληθυσμούς αυτούς η κάθετη μετάδοση της νόσου από μητέρες φορείς στα έμβρυα είναι πολύ συχνή.



Αλλά και παιδιά που δεν μολύνονται στον τοκετό μολύνονται αργότερα, (οριζόντια μετάδοση) και έτσι λίγοι μόνον ενήλικες παραμένουν αργότερα ευαίσθητοι. Στους πληθυσμούς αυτούς η νοσηρότητα και θνησιμότητα από χρόνιες ηπατοπάθειες και πρωτοπαθές καρκίνωμα του ήπατος είναι πολύ ψηλή ειδικά μεταξύ ατόμων με ορολογικές ενδείξεις χρόνιας λοίμωξης με HBV (Maupas et al 1981).

Η διασπορά του HBV σε τροπικές χώρες μπορεί επίσης να οφείλεται σε αιμομυζητικά αρθρόποδα (κοριοί, κουνούπια) (Hawkes et al 1972) που φαίνεται ότι δρουν σαν μεταφορείς του ιού.



ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ

Η ομοιότητα των επεισοδίων της οξείας ηπατίτιδας κάνουν τον ορολογικό έλεγχο απαραίτητο για τη διάκριση των διαφόρων τύπων της ηπατίτιδας.

Παρ' όλα αυτά μερικά κλινικά χαρακτηριστικά αν και δεν είναι απόλυτα διαγνωστικά σχετίζονται με τους διάφορους τύπους. Έτσι η έναρξη είναι συνήθως οξεία στην ΗΑ και συνήθως βραδύτερη στους άλλους τύπους. Ο πυρετός είναι πιο συχνός στην ΗΑ απ' ό τι στους άλλους τύπους. Από την άλλη μεριά οι λοιμώξεις με ΗΒV είναι σοβαρές αν και κεραυνοβόλος ηπατίτιδα μπορεί να είναι αποτέλεσμα λοίμωξης από κάθε τύπο ιού (Redeker 1978).

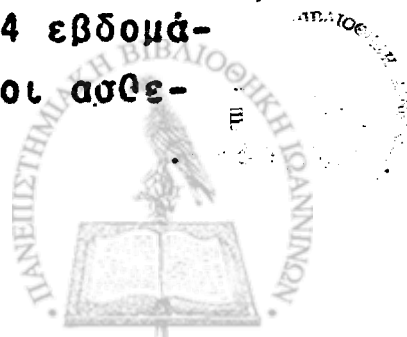
Πρίν από την εμφάνιση του ίκτερου προηγείται μια περίοδος από πρόδρομα συμπτώματα όπως: καταβολή, κοιλιακά ενοχλήματα, ανορεξία, ναυτία και μερικές φορές έμετοι.

Μερικές φορές συνυπάρχουν και συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα, ειδικά σε λοιμώξεις με ΗΑV. Κνιδωτικά και άλλα εξανθήματα, αγγειονευρωτικό οίδημα ή πολυαθρίτιδα είναι επίσης συχνά, ιδιαίτερα σε λοιμώξεις με ΗΒV. Σκοτεινόχρωμα ούρα και ανοιχτόχρωμα κόπρανα είναι επίσης συνηθισμένα ευρήματα.

Κνησμός μπορεί να συνοδεύει επίσης τον ίκτερο, το σηκώτι είναι συνήθως διογκωμένο και επώδυνο ενώ μπορεί να υπάρχει ελαφρά σπληνομεγαλία.

Μερικοί ασθενείς παραμένουν ανικτερικοί κατά τη διάρκεια της νόσου.

Μετά από μια περίοδο που κυμαίνεται από 1 - 4 εβδομάδες ο ίκτερος εξαφανίζεται και οι περισσότεροι ασθενείς



νείς αποθεραπεύονται μέσα σε λίγους μήνες από την έναρξη της νόσου (Sherlock 1981).

Οι ιστολογικές βλάβες είναι παρόμοιες και στους τρεις τύπους Α, Β, Ούτε Α - Ούτε Β, λοίμωξης.

Υπάρχει οίδημα νέκρωση και αναγέννηση των ηπατοκυττάρων ενώ στα πρώιμα στάδια παρατηρείται μια φλεγμονώδης αντίδραση με διήθηση και λεμφοκύτταρα, υπερπλασία των κυττάρων του Kupffer και χολόσταση. Η ιστολογική εικόνα είναι παρόμοια σε ανικτερικές μορφές ηπατίτιδας (Weinbren and Stirling 1972). Οι τρανσαμινάσες του ορού που αρχίζουν να αυξάνουν πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων φθάνουν σε επίπεδα 500 - 5000 IU τα οποία επιστρέφουν στα φυσιολογικά κατά την περίοδο της αποθεραπείας. Μικρή αύξηση των τρανσαμινασών μπορεί να παραμείνει για πολλούς μήνες.

Λοιμώξεις με HBV δημιουργούν συνήθως ψηλότερα επίπεδα απ'ότι οι άλλοι τύποι λοίμωξης.

Ένα μικρό ποσοστό ασθενών με οξεία ικτερική ηπατίτιδα κάθε τύπου αναπτύσει ηπατική ανεπάρκεια αμέσως μετά την έναρξη της νόσου (κεραυνοβόλος ηπατίτιδα) με αποτέλεσμα να επιζήσει ένα 20% - 25% μόνον των ασθενών αυτών (Redeker (1978).

Ορολογικές μελέτες της κεραυνοβόλου HB δείχνουν ότι οι ασθενείς αυτοί ανταποκρίνονται πολύ γρήγορα στην λοίμωξη με HBV με αποτέλεσμα την πρώιμη εξαφάνιση του αντιγόνου της επιφάνειας του ιού (HBsAg) και εμφάνιση αντι - HBs αντισωμάτων (Woolf et al 1976).

Πέντε μέχρι 10% των οξέων λοιμώξεων με HB και πάνω από 10% των περιπτώσεων ηπατίτιδας Ούτε Α - Ούτε Β που προκαλούνται από μεταγγίσεις έχουν σαν αποτέλεσμα την εγκατάσταση χρόνιας ηπατίτιδας (Nielsen et al 1971, Redeker 1975, Aach et al 1978, Knodell et al 1977), μια κατάστα-



ση που δεν προκαλείται από ΗΑΥ.

Πιστεύεται ότι ανικτερικά ελαφρά επεισόδια ηπατίτιδας οδηγούν πιο συχνά στη χρόνια λοίμωξη (Barker and Murray 1971).

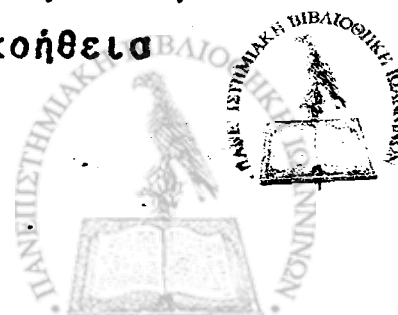
Η χρόνια ηπατίτιδα εκδηλώνεται με δυο μορφές:

1. Σαν χρόνια επιμένουσα που παρουσιάζει μια βραδεία αποκατάσταση των ηπατικών βλαβών με τελικό αποτέλεσμα την ίαση.
2. Σαν χρόνια ενεργός ηπατίτιδα που είναι προοδευτική νόσος με μια ποικιλία διαδρομής.
Σε μερικές περιπτώσεις η αναπτυσσόμενη εκτεταμένη νέκρωση και ίνωση οδηγεί τελικά σε κίρρωση ενώ σε άλλες η ίνωση είναι περιορισμένη (Porcher and Schaffner 1971).

Η ανεύρεση ΗΒsAg για πάνω από 6 μήνες μετά από οξύ επεισόδιο ηπατίτιδας σημαίνει χρόνια ηπατίτιδα (Sherlock 1976).

Μια απώτερη επιπλοκή της ηπατίτιδας αποτελεί η ανάπτυξη πρωτοπαθούς ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (ΠΗΚ). Το ΠΗΚ αποτελεί ένα από τα πιο συχνά κακοήθη νεοπλασμάτα σε περιοχές με ψηλό δείκτη λοίμωξης από ΗΒV ενώ υπάρχει μια σημαντικού βαθμού συσχέτιση μεταξύ ΗΒV λοίμωξης και ΠΗΚ (Tabor et al 1977, Obata et al 1980, Trichopoulos 1978).

Μια εξίσου σημαντική συσχέτιση είναι η συχνότερη εμφάνιση ΠΗΚ (300 φορές μεγαλύτερη) σε άτομα με θετικό ΗΒsAg απ'ότι σε άτομα με αρνητικό ΗΒsAg ((Beasley et al 1981). Παρ'όλα αυτά η εμφάνιση ΠΗΚ σε άτομα με αρνητικό ΗΒsAg δείχνει ότι υπάρχουν πιθανά και άλλοι παράγοντες που μεσολαβούν ή ευθύνονται για την παραπάνω κακοήθεια (Lutwick 1979).



Η ανάπτυξη κίρρωσης αποτελεί πιθανώτατα έναν από αυτούς τους παράγοντες ενώ η λοίμωξη με ΗΒ μπορεί από μόνη της να αποτελεί μια πρωτοπαθή καρκινογόνο αιτία ή απλά μια συνεργό κατάσταση.

Η ευρεία χρήση του εμβολίου κατά της ηπατίτιδας Β αναμένεται ότι θα ελαττώσει την μεγάλη συχνότητα εμφάνισης ΠΗΚ σε περιοχές με αυξημένη συχνότητα λοίμωξης. Πέρα από τις ηπατοπάθειες η λοίμωξη με ΗΒV σχετίζεται και με αριθμό άλλων εξωηπατικών εκδηλώσεων που είτε συνοδεύουν την κλινική εμφάνιση της ηπατίτιδας είτε εμφανίζονται σε περιπτώσεις με πολύ μικρή ή και καθόλου συμμετοχή του ήπατος. Σε γενικές γραμμές αποτελούν εκδηλώσεις δραστηριότητας του ανοσοολογικού συστήματος και συγκεκριμένα, εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων HBsAg/ αντι - HBs στα αγγεία και σε άλλους ιστούς. Τέτοιες εκδηλώσεις είναι πιθανά το σύνδρομο ορονοσίας, η οζώδης πολυαρθρίτιδα, η ιδιοπαθής μικτή κρουσφαίριναίμια, η ρευματική πολυμυαλγία, η βρεφική κηλιδώδης ακροδερματίτιδα και η σπειραματονεφρίτιδα (Drueke et al 1980, Gocke 1975, Levo et al 1977, Bacon et al 1975, Gionotti 1974, Brzosko et al 1974, Treppe et al 1974).



Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΠΟΡΕΙΑ ΚΑΙ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β

Το κυτταρικό σκέλος της ανοσίας φαίνεται πως παίζει σημαντικό ρόλο στην κάθαρση του ΗΒV στις περιπτώσεις οξείας λοίμωξης (Ibrahim et al 1975). Έτσι διαταραχές του συστήματος της κυτταρικής ανοσίας φαίνεται ότι είναι υπεύθυνες για την ανάπτυξη χρόνιας ηπατίτιδας ή την δημιουργία ασυμπτωματικών φορέων.

Διάφορες μελέτες υποστηρίζουν την υπόθεση ότι στις περιπτώσεις χρόνιων φορέων του ΗB_sAg η αναγνώριση του λοιμογόνου παράγοντα (ιού) από τα T λεμφοκύτταρα είναι φτωχή (Dudley et al 1972, Guistino et al 1972, Newberry and Sanford 1971, Chisari et al 1978).

Οι Chisari και συν (1978) υποστηρίζουν ότι ο σπουδαιότερος παθογεννητικός μηχανισμός για την ηπατοκυτταρική βλάβη στην ιογενή ηπατίτιδα είναι η ανταπόκριση του κυτταρικού σκέλους της ανοσίας μέσω των καταστολέων (suppressor) T λεμφοκυττάρων και των κυταροτοξικών λειτουργιών των κυττάρων αυτών.

Παρ'όλα αυτά υποστηρίζεται επίσης ότι στην τροποποιημένη συμπεριφορά του παραπάνω συστήματος μπορεί να επιδρά και το χυμικό σκέλος του ανοσολογικού συστήματος. Έτσι η πορεία και η εξέλιξη της λοίμωξης με ΗΒV εξαρτάται από την κατάσταση του ανοσολογικού συστήματος που επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες στους οποίους συμπεριλαμβάνονται και τα ανοσολογικά χαρακτηριστικά κάθε ατόμου.



Ο ΙΟΣ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β (HBV)

A. ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΙΟΥ

Ο HBV είναι ένας μικρός σφαιρικός ιός που για πρώτη φορά αναφέρθηκε στη βιβλιογραφία σαν σωματίο του Dane παίρνοντας το όνομα του ερευνητή που τον ανακάλυψε πρώτος στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (Dane et al 1970). Ο HBV έχει διάμετρο 42nm και αποτελείται από κάλυφο που έχει πάχος 7nm και από πυρηνοκαψίδιο (core) που έχει διάμετρο 27nm. Το κέλυφος του HBV αποτελείται από το αντιγόνο της επιφάνειας (HBsAg) και το πυρηνοκαψίδιο από αντιγονικά πολυπεπτίδια που ονομάζονται πυρηνικό αντιγόνο (HBcAg) και περιέχουν το DNA του ιού και το ένζυμο DNA πολυμεράση (Robinson et al 1974, Kaplan et al 1973).

Σήμερα αν και γνωρίζουμε πάρα πολλά για τη μοριακή δομή του HBV, παρ'όλα αυτά ο ιός δεν έχει καλλιεργηθεί και δεν έχει ταξινομηθεί σε κάποια από τις μέχρι τώρα γνωστές οικογένειες ιών.

B. ΤΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΤΟΥ HBV

HBsAg: Επιφανειακό αντιγόνο του ιού της ηπατίτιδας Β, παλαιότερα γνωστό σαν αυστραλιανό αντιγόνο.

Αναλύθηκε από τον Blumberg και συνεργάτες (1965).

Πρόκειται για το κύριο συστατικό του κελύφους του ιού αλλά βρίσκεται και σε μεγάλες ποσότητες στον ορό υπό μορφή σφαιρική ή σωληνοειδή (Bayer et al 1968).

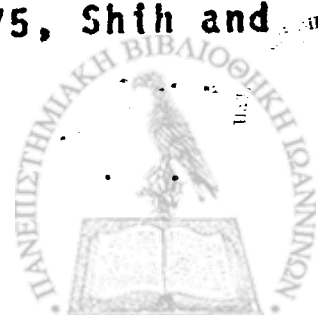
Τα σωματία αυτά δεν περιέχουν HBcAg ή DNA και θεωρούνται περίσσεια της συνθέσεως του HBsAg από τα ηπατοκύτταρα (Dane et al 1970).



Οι προσπάθειες για κατασκευή εμβολίου κατά της ηπατίτιδας Β μεταξύ των άλλων, απέδωσαν τεχνικές με τις οποίες είναι δυνατόν να ληφθεί απόλυτα καθαρό ΗΒ_sΑg από τον ορό φορέων του ΗΒV. Τα σωματίδια που απομονώνονται κατόπιν διαδοχικών υπερφυγοκεντρίσεων σε CsCl₂ και σακχαρόζη (Gerin et al 1969), έχουν μέγεθος 15 - 25 nm, μοριακό βάρος 2,4 - 4,6 · 10⁶ daltons, συντελεστή υπερφυγοκεντρίσεως σε CsCl₂ 1,18 - 1,25, αποτελούνται δε από πρωτεΐνες 60 - 70%, λιπίδια 22 - 30% και υδατάνθρακες 3,6 - 6,5% (Kim and Bissel 1971, Steiner et al 1974, Dreesman et al 1975). Πρόκειται για σωματίδια καθαρού ΗΒ_sΑg. Το ΗΒ_sΑg είναι πολύ ανθεκτικό στην επίδραση φυσικών ή χημικών παραγόντων. Η αντιγονικότητα του ΗΒ_sΑg διατηρείται αναλλοίωτη μετά από θέρμανση στους 60⁰C επί 10; στους 50⁰C επί 12 ώρες (Gerin et al 1969), σε -20⁰C για περισσότερο από 15 χρόνια; σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 1 χρόνο και μετά από έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία (Barker et al 1970, Le Bouvier and Mac, Callum 1970, Kim and Bissel et al 1971).

Η αντιγονικότητα του ΗΒ_sΑg καταστρέφεται κατά την θέρμανση στους 100⁰C επί 15' και η θέρμανση στους 93⁰C επί 1' λεπτό μειώνει τη λοιμογόνο δύναμη του ΗΒV αλλά διατηρεί την ανοσογονικότητα του ΗΒ_sΑg (Krugman et al 1970). Το ΗΒ_sΑg διατηρείται σταθερό κάτω από την επίδραση πολλών ενζύμων (Millman et al 1970, Kim and Bissel 1971).

Το ΗΒ_sΑg εμφανίζει ετερογένεια (Lavene and Blumberg 1969) η οποία οπιδίδεται στην διαφορετική πεπτιδική του σύνθεση. Η διάσπασή του και ακολούθως η ηλεκτροφόρησή του αποδίδει 7 - 9 πολυπεπτίδια με ΜΒ 19.000 έως 120.000 daltons (Chairez et al 1974 - 1975, Dreesman et al 1975, Shih and Gerin 1977).



Η ετερογένεια του HBsAg οδήγησε στην διάκριση του HBV σε υπότυπους. Κοινό αντιγονικό στοιχείο σε όλους τους υπότυπος είναι το α ενώ υπάρχουν άλλα 2 ζεύγη αντιγονικών στοιχείων το d-r και το w-y που αποκλείουν τα μέλη τους αμοιβαία. Έτσι γνωστοί υπότυποι του HBV είναι οι adw, adr, ayw και ayr καθώς και άλλοι σπανιότεροι (Le Bouvier 1971- 1972, Bancroft et al 1972).

Σήμερα γνωρίζουμε πάρα πολλούς υπότυπους του HBV αλλά 9 τουλάχιστον έχουν γνωστή γεωγραφική κατανομή (Courouce et al 1982).

Στην Ελλάδα κυριαρχεί ο υπότυπος ayw (Papaevangelou et al 1976), στις ΗΠΑ στο γενικό πληθυσμό ο ad (Szmuness et al 1982) και στους αιμοκαθαρόμενους ο ay (Stevens et al 1984).

Το HBsAg είναι αντιγονικό μόριο και προκαλεί στον άνθρωπο και τα περιραματόζωα την σύνθεση ειδικού αντισώματος (αντι - HBs).

HBcAg: ΤΟ ΑΝΤΙΓΟΝΟ ΤΟΥ ΠΥΡΗΝΑ ΤΟΥ ΙΟΥ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β
 'Η core

Το αντιγόνο αυτό βρίσκεται στο πυρηνοκαψίδιο του HBV και εμφανίζει αντιγονική ομοιογένεια. Είναι δυνατόν να απομονωθεί εάν δράσουν στον HBV απορρυπαντικές ουσίες (Lipman et al 1973).

Διαφέρει αντιγονικά από το HBsAg (Almeida et al 1971) και δεν κυκλοφορεί ελεύθερο στον ορό αλλά βρίσκεται μόνο στον πυρήνα των ηπατοκυττάρων.

Το HBcAg είναι αντιγονικό και προκαλεί την σύνθεση ειδικού αντισώματος (anti - HBc) στον άνθρωπο και τα περιραματόζωα (Barker et al 1973, Hoofnagle et al 1973).



HBeAg: ΤΟ ΑΝΤΙΓΟΝΟ e ΤΟΥ ΙΟΥ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β

Το HBeAg είναι αντιγόνο που βρίσκεται μαζί με το HBcAg στο πυρηνοκαψίδιο, είναι IgG με MW 340.000 (Katz et al 1980). Αντιγονικά διαφέρει από το HBcAg και το H3sAg, φαίνεται δε ότι σχετίζεται με πολυπεπτίδιο MW 19.000 daltons που βρέθηκε στο πυρηνοκαψίδιο και το οποίο αντιδρά με αντι - HBe αλλά όχι και με αντι - HBc (Takahashi et al 1979).

Η ανεύρεση του HBeAg συνδέεται με υψηλή μολυσματικότητα και η παρατεταμένη παραμονή του με κακή πρόγνωση.

Το HBeAg είναι αντιγονικό και προκαλεί στον άνθρωπο και τα πειραματόζωα την σύνθεση ειδικού αντισώματος (αντι-HBe).

DNA, DNA - ΠΟΛΥΜΕΡΑΣΗ ΤΟΥ HBV.

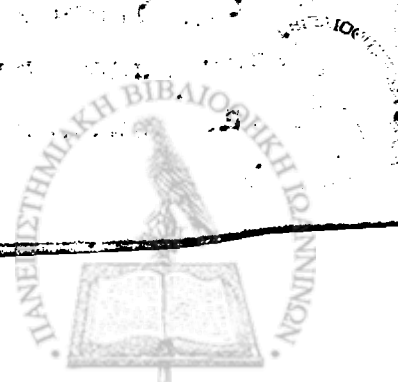
Το DNA του HBV είναι διπλής έλικας που σε ορισμένα σημεία της μιας έλικας εμφανίζονται χάσματα. Μια τέτοια δομή DNA είναι μοναδική για τους ιούς που μέχρι τώρα γνωρίζουμε. Η πλήρης έλικα του DNA (έλικα α) είναι πάντα σταθερού μήκους και αποτελείται από 3.200 νουκλεοτίδια, η άλλη (έλικα β) είναι μεταβαλλόμενου μήκους και αποτελείται από 1.700 έως 2.800 νουκλεοτίδια. Το τμήμα του DNA που δεν είναι διπλό είναι 15 - 50 % του συνολικού μορίου σε διάφορα μόρια του DNA. Το ένζυμο DNA - πολυμεράση καταλαμβάνει και κλείνει το χάσμα μεταξύ των δυο ελίκων έτσι ώστε να δημιουργείται πλήρης διπλή έλικα (Hruska et al 1974, Landers et al 1977).

Οι διάφοροι υπότυποι του H3sAg φαίνεται ότι σχετίζονται με τις διαφορές στην αλληλουχία των βάσεων του DNA που έχουν παρατηρηθεί ενώ βρέθηκαν και αλληλουχίες που δεν είναι τυπικές (Siddiqui et al 1979).



Εξ άλλου πολλές πληροφορίες αναμένονται από την εισαγωγή του DNA του HBV μέσω πλασμιδίων στο γενετικό υλικό προκαρυωτικών κυττάρων (Shinsky et al 1979, Byrell et al 1979).

Έτσι σήμερα είναι γνωστοί κώδωνες ενάρξης σύνθεσης, τμήματα DNA υπεύθυνα για την σύνθεση του πολυπεπτιδίου του HBsAg με MW 23.000 daltons (Albin and Robinson 1980, Peterson et al 1978) και τμήματα υπεύθυνα για την σύνθεση του HBcAg (Byrell et al 1979).



ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β.

HBsAg και αντι - HBs

Η παρουσία του HBsAg και του αντισώματος (αντι - HBs) φανερώνουν την τωρινή ή προηγούμενη λοίμωξη με τον HBV. Στις περισσότερες περιπτώσεις λοίμωξης το HBsAg ανιχνεύεται στον ορό του ασθενή κατά το τέλος της περιόδου επώασης, αρκετές εβδομάδες πριν την εμφάνιση του ίκτερου καθώς επίσης και στα πρώτα στάδια της οξείας λοίμωξης (Krugman and Giles 1970).

Στη συνέχεια το HBsAg συνήθως παύει να ανιχνεύεται γεγονός που αποδίδεται σε κάθαρσή του από τον ορό πιθανά μέσω μηχανισμών κυτταρικής ανοσίας (Dudley et al 1972). Τα αντι - HBs εμφανίζονται και ανιχνεύονται συνήθως μερικές εβδομάδες ή μήνες μετά την εξαφάνιση του HBsAg και παραμένουν σε χαμηλό τίτλο (Barker et al 1973). Σε μερικούς ασθενείς το HBsAg, παραμένει και μετά την ανάρρωση. Οι ασθενείς αυτοί συχνά αναπτύσσουν χρόνια ηπατοπάθεια (Nielsen et al 1971).

Η παραμονή του HBsAg σ' αυτά τα άτομα (φορείς) οφείλεται πιθανά σε γενετική ανεπάρκεια της ανοσοανταπόκρισης.

Αντι - HBs στον ορό χωρίς HBsAg φανερώνει ανάρρωση και από λοίμωξη με HBV και ανοσία. Επαναλοίμωξη με HBV σε ασθενείς με αντι - HBs θετικά είναι σπάνια (Grady and Lee 1975). Όταν αυτό συμβεί πιθανά οφείλεται σε προοδευτική μείωση της ανοσίας (waning immunity) συνδισσόμενη με μεγάλη ποσότητα λοιμογόνου δόσης.

Αντι - HBs μπορεί μερικές φορές να συνυπάρχει με HBsAg σε φορείς ή ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια (Szmuness et al 1974).



Στις περιπτώσεις αυτές πολύ συχνά ανιχνεύονται επίσης ανοσοσυμπλέγματα HBsAg/αντι - HBs.

HBcAg και αντι - HBc.

Το αντιγόνο του πυρήνα του HBV δεν βρίσκεται ελεύθερο στον ορό σε αντίθεση με το αντι - HBc που παράγεται σαν μια ανταπόκριση στον πολλαπλασιασμό του HBV στο ηπατικό. Το αντι - HBc ανιχνεύεται στην οξεία φάση της νόσου κατά τη διάρκεια που ανιχνεύεται ακόμη το HBsAg στον ορό. Προηγείται δε του αντι - HBs μερικές εβδομάδες ή μήνες. Οι τίτλοι του αντι - HBc μειώνονται μεν γρήγορα αλλά παραμένουν για αρκετό καιρό μετά την ανάρρωση ή σε ασυμπτωματικούς φορείς του HBsAg (Hoofnagle et al 1974). Ανίχνευση στον ορό του αντι - HBc χωρίς HBsAg μπορεί να σημαίνει πολλαπλασιασμό του ιού στο ηπατικό ενώ αίμα που περιέχει αντι - HBc χωρίς άλλους δείκτες λοίμωξης μπορεί να είναι πολύ λοιμογόνο (Hoofnagle et al 1975).

HBeAg και αντι - HBe.

Στις περισσότερες οξείες λοιμώξεις με HBV το HBeAg εμφανίζεται πολύ νωρίς και εξαφανίζεται από τον ορό πριν τα βιοχημικά ευρήματα της ηπατικής δυσλειτουργίας φθάσουν στα μεγαλύτερά τους επίπεδα (Aldershvile et al 1980).

Τα αντι - HBe εμφανίζονται συνήθως πριν την εξαφάνιση του HBsAg στην τυπική περίπτωση οξείας ηπατίτιδας Β (Eleftheriou et al 1975).

Το HBeAg καθώς και το αντι - HBe είναι χρήσιμοι σαν δείκτες λοίμωξης αλλά περισσότερο χρήσιμοι σαν προγνωστικοί



δείκτες για την προοδευτική εγκατάσταση χρόνιας ηπατοπάθειας.

Το ΗBeAg βρίσκεται πιο συχνά σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα ενώ το αντι - ΗBe ανιχνεύεται συχνότερα σε φορείς του ΗBsAg με φυσιολογικό (ιστολογικά) σπκώτι. Σε ασθενείς με ψηλούς τίτλους ΗBsAg το ΗBeAg συσχετίζεται θετικά, ενώ το αντι - ΗBe αρνητικά με το ΗBsAg που βρίσκεται στους πυρήνες των ηπατοκυττάρων (Trepo et al 1976).

Γενικά παραμονή του ΗBeAg για πολύ χρόνο μετά την οξεία λοίμωξη φανερώνει προοδευτική εγκατάσταση χρόνιας ηπατοπάθειας.

Συχνή ανίχνευση αντι - ΗBe δεν σημαίνει υποχρεωτικά την ύπαρξη φυσιολογικής ηπατικής λειτουργίας αφού πολύ συχνά βρίσκεται και σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα (Nielsen et al 1974).

Το σύστημα ΗBeAg/αντι - ΗBe είναι ένας καλός δείκτης εκτίμησης της λοιμογόνου ικανότητας ενός ΗBsAg θετικού ορού.

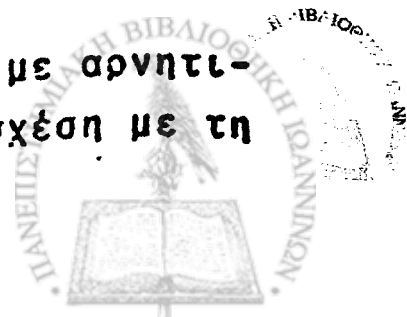
Μητέρες με θετικό ΗBeAg μεταδίδουν πιο συχνά τη λοίμωξη στα νεογνά απ' ό,τι μητέρες με θετικό αντι - ΗBe (Beasley et al 1977).

Επίσης ο κίνδυνος εμφάνισης οξείας ηπατίτιδας σε άτομα που μολύνθηκαν με αίμα είναι πολύ μεγαλύτερος όταν το αίμα είναι θετικό σε ΗBeAg απ' ό,τι όταν περιέχει αντι - ΗBe (Grady et al 1976).

Παρ' όλα αυτά αίμα με θετικό αντι - ΗBe δεν είναι σίγουρα μη λοιμογόνο (Bergquist et al 1976, Stevens et al 1979).

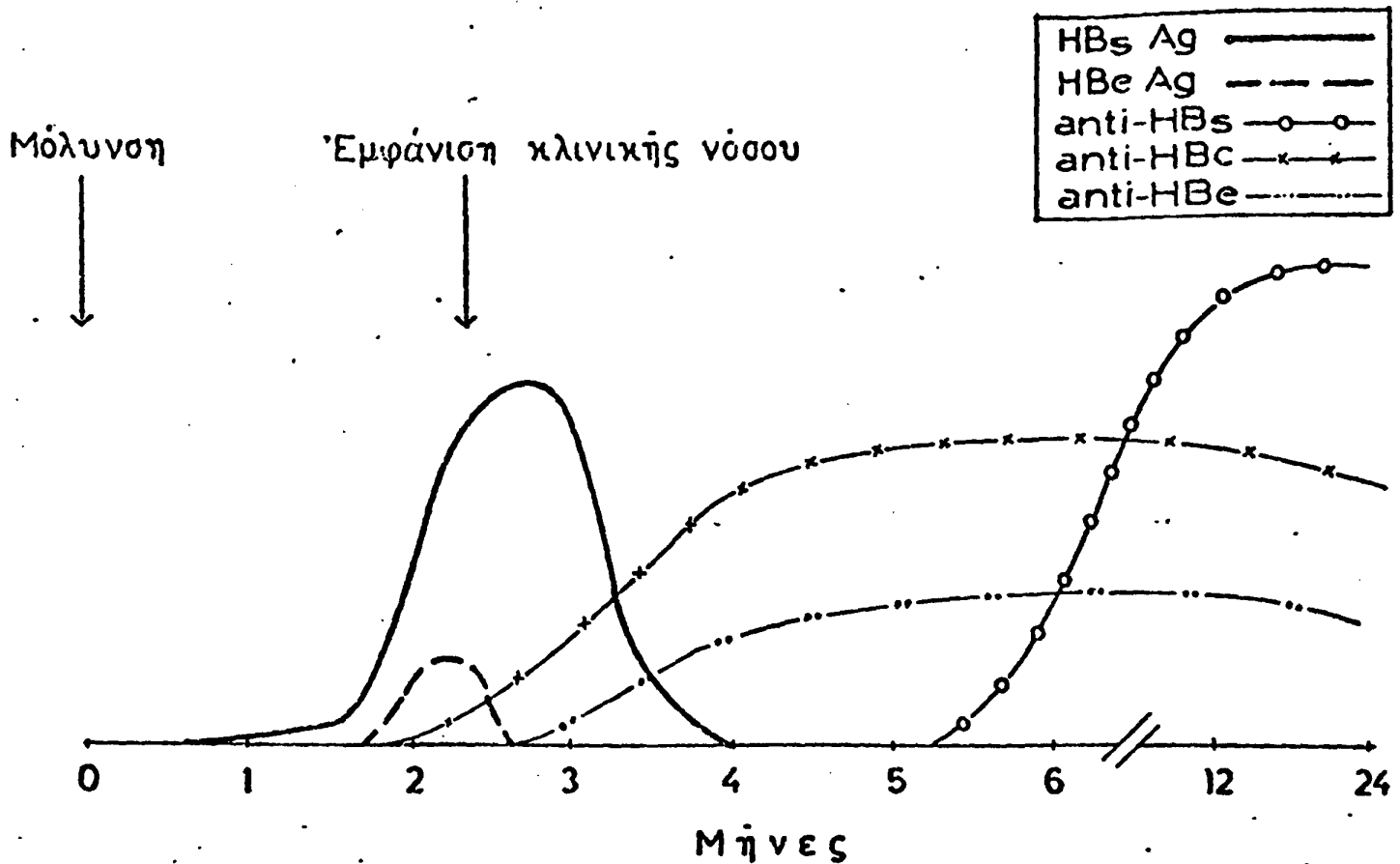
Πιθανά η εμφάνιση λοίμωξης να εξαρτάται από το ποσό της λοιμογόνου δόσης.

Το ΗBeAg έχει επίσης βρεθεί στον ορό ασθενών με αρνητικό ΗBsAg. Η σημασία αυτού του συνδυασμού σε σχέση με τη



οιμογόνο ικανότητα του ορού αυτού δεν είναι ξεκαθαρισμένη (Tabor et al 1980).

Οι διάφοροι ορολογικοί δείκτες σε σχέση με την πορεία και το χρόνο λοίμωξης με ΗΒV φαίνεται στο σχήμα 1.



Σχημα 1. Ορολογικά εύρηματα κατά την πορεία τυπικής περιπτώσεως οξείας ηπατίτιδος Β.

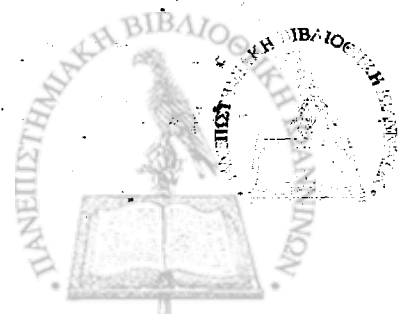
DNA ΠΟΛΥΜΕΡΑΣΗ

Όπως αναφέρθηκε το αντιγόνο του πυρήνα (core) του σωματιδίου του Dane περιέχει μια DNA πολυμεράση.

Τα επίπεδα του ενζύμου αυτού είναι ψηλότερα στα τελευταία στάδια της περιόδου επώασης της οξείας λοίμωξης πριν εμφανιστούν τα βιοχημικά ευρήματα ηπατικής δυσλειτουργίας (Kaplan et al 1974).

Ψηλά επίπεδα βρίσκονται επίσης στον ορό φορέων που περιέχουν μεγάλο αριθμό σωματιδίων του Dane στην κυκλοφορία.

Η παρουσία ΗBeAg και DNA πολυμεράσης συσχετίζονται πολύ θετικά και φανερώνουν και τα δυο μεγάλη λοιμογόνο ικανότητα του ορού.



ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ Ag/Ab ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β

HBsAg: Οι περισσότερες μέθοδοι όπως της ανοσοδιάχυσης (ID) της σύνδεσης του συμπληρώματος (CF) της αντίστροφης ανοσοηλεκτροφόρησης (CIE) κ.τ.λ. έχουν αντικατασταθεί σήμερα από την ραδιοανοσολογική μέθοδο (RIA) την αντίστροφη παθητική αιμοσυγκόληση, και την ανοσοενζυματική μέθοδο (ELISA). Η RIA και η ELISA είναι οι πιο ευαίσθητες.

Αντι - HBs: Η χαμηλή συχνότητα ανεύρεσης αντι - HBs σε παλαιές μελέτες αντανακλά πιθανώτατα την μικρή ευαισθησία μεθόδων όπως οι ID, CIE και CF. Η παθητική αιμοσυγκόληση και η RIA ανιχνεύουν τα αντι - HBs στον ορό των περισσότερων ασθενών στη φάση της ανάρρωσης.

HBcAg και αντι - HBc: Το αντιγόνο του πυρήνα δεν βρίσκεται ελεύθερο στον ορό αλλά βρίσκεται στους πυρήνες των ηπατοκυττάρων με διάφορες ηλεκτρονικομικροσκοπικές τεχνικές. Ραδιοανοσολογικές μέθοδοι χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση αντι - HBc. Οι μέθοδοι όμως αυτοί χρησιμοποιούνται προς το παρόν για ερευνητικούς σκοπούς και δεν είναι διαθέσιμοι για γενική χρήση όπως π.χ. για έλεγχο αιμοδοτών.

HBeAg και αντι - HBe: Οι μέθοδοι ID και CIE που πρωτοχρησιμοποιήθηκαν δεν ήταν ευαίσθητες. Με την RIA και την ELISA το ποσοστό θετικών ορών είτε με θετικό HBeAg ή αντι - HBe έχει αυξηθεί.



ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η ηπατίτιδα εμφανίστηκε σαν πρόβλημα στις μονάδες αιμοκάθαρσης από τα πρώτα χρόνια λειτουργίας των μονάδων και ενώ οι διάφορες ορολογικές εξετάσεις για τη λοίμωξη με HBV δεν είχαν ακόμα αναπτυχθεί τέλεια (Jones et al 1967, Ringertz and Nyström 1967).

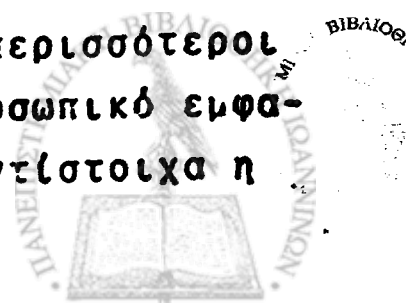
Από την αρχή έγινε παραδεκτό ότι οι επιδημίες ηπατίτιδας στις μονάδες οφείλονταν στον HBV (Ringertz et al 1969) και ότι η κύρια αιτία ήταν οι συχνές μεταγγίσεις αίματος για τη διόρθωση της αναιμίας των ασθενών καθώς και η ανάγκη αρχικής πλήρωσης των φίλτρων με μεγάλο όγκο αίματος.

Παρ'όλα αυτά τόσο η μεγάλη τεχνολογική έκθεση που σημειώθηκε με την παραγωγή μιας χρήσης και μικρού όγκου φίλτρων όσο και οι αυστηρές προφυλάξεις που λαμβάνονται στις μονάδες δεν κατόρθωσαν να πετύχουν την εκρίζωση της νόσου και την πρόληψη των επιδημιών.

Χαρακτηριστικό του προβλήματός είναι και το ότι στη δεκαετία του 1970 η απουσία ηπατίτιδας σε μια μονάδα αιμοκάθαρσης ήταν πλιό σημαντικό γεγονός απ'ότι η εμφάνιση της επιδημίας.

Έτσι το 1973 48% από 702 μονάδες στην Ευρώπη ανέφεραν ηπατίτιδα σ'ένα ποσοστό 18% μεταξύ 16.237 ασθενών ενώ στον ίδιο χώρο 604 άτομα του προσωπικού είχαν επίσης μολυνθεί (Parsons et al 1974).

Οι κλινικές ενδείξεις μόλυνσης και η βαρύτητα της νόσου διαφέρουν σημαντικά μεταξύ ασθενών και προσωπικού. Έτσι στις περιπτώσεις μεμονομένων επεισοδίων οι περισσότεροι ασθενείς εκδηλώνουν ελαφρά λοίμωξη ενώ το προσωπικό εμφανίζει σοβαρή οξεία λοίμωξη. Στις επιδημίες αντίστοιχα η



λοιμωξη εμφανίζονταν πιο οξεία στους ασθενείς, αλλά το ποσοστό θνησιμότητας μεταξύ του προσωπικού από την άλλη μεριά ήταν πολύ ψηλό. Το ποσοστό θνησιμότητας στην Ευρώπη το 1972 ήταν 0,2% μεταξύ των ασθενών και 2,4% μεταξύ του προσωπικού (Gurland et al 1973).

Η ανακάλυψη πιο ευαίσθητων μεθόδων ανίχνευσης του HBsAg και η λήψη καλύτερων γενικών και ειδικών μέτρων προφύλαξης στα επόμενα χρόνια έχει περιορίσει τη διασπορά του HBV σε μερικές μονάδες αλλά και η λοίμωξη ενδημεί σε πολλές άλλες.

Έτσι διάφορες αναφορές στα Ευρωπαϊκά κέντρα αιμοκάθαρσης δείχνουν ότι το 1978 πάνω από 700 άτομα του προσωπικού των μονάδων μολύνθηκαν από τον HBV ενώ η ηπατίτιδα ήταν υπεύθυνη για τον θάνατο 421 ασθενών που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση (Brynger et al 1980).

Ενώ υπάρχει μικρή μόνο διαφορά μεταξύ προσωπικού και ασθενών για συχνότητα λοίμωξης από HBV σε καιρό επιδημίας, 48% και 43% αντίστοιχα (Polakoff et al 1972) η διατήρηση της αντιγοναιμίας στους ασθενείς διαρκεί για πολύ περισσότερο χρόνο συγκριτικά με το προσωπικό και ένα μικρό μόνο ποσοστό απ' αυτούς αρνητικοποιείται.

Έτσι η αναλογία ασυμπτωματικών φορέων μεταξύ των ασθενών είναι μεγάλη και αποδίδεται μερικά τουλάχιστον στην καταστολή του κυτταρικού σκέλους της ανοσίας από την ουραιμία.

ΠΗΓΕΣ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΙ ΔΙΑΣΠΟΡΑΣ ΤΟΥ HBV

Έχει γίνει μεγάλη προσπάθεια για να διερευνηθούν οι τρόποι με τους οποίους διασπείρεται η ηπατίτιδα στις μονάδες. Οι ασυμπτωματικοί φορείς φαίνεται ότι παίζουν οπωσδήποτε σπουδαίο ρόλο. Έτσι σε μια έρευνα μεταξύ 18 μο-



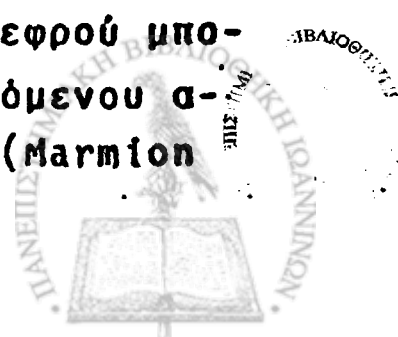
νάδων οι 14 απ' αυτές που δεν είχαν φορείς ασθενείς παρέμειναν ελεύθερες από ηπατίτιδα κατά τη διάρκεια ενός 6/μήνου, ενώ σε 4 μονάδες που είχαν 1 ή περισσότερους φορείς στο ίδιο διάστημα εμφανίστηκε επιδημία (Polakoff et al 1972).

Ο κίνδυνος μόλυνσης είναι γενικά μεγαλύτερος για τις αδελφές και τους γιατρούς που ασχολούνται άμεσα με την αιμοκάθαρση, την δημιουργία αγγειακών προπελάσεων ή τις μεταμοσχεύσεις. Οι παρασκευαστές της μονάδας, οι καθαρίστριες και το υπαλληλικό προσωπικό είναι πολύ λιγότερο εκτεθειμένοι (Polakoff et al 1972).

Από την άλλη μεριά οι σύζυγοι φορέων καθώς και οι εργαστηριακοί που χειρίζονται δείγματα από μονάδες προσβεβλημένες είναι επίσης σε μεγάλο κίνδυνο. Είναι βέβαιο ότι οι μεταγγίσεις αίματος ευθύνονταν σε μεγάλο βαθμό για τη μετάδοση λοίμωξης στους ασθενείς. Παρ' όλα αυτά ένας αιμοκαθαρόμενος ασθενής που ζει μέσα στην κοινωνία μπορεί να αποκτήσει τη λοίμωξη εκτός νοσοκομείου και να την μεταφέρει σε μια μονάδα που προηγουμένα ήταν ελεύθερη από μόλυνση με HBV. Έτσι αργά ή γρήγορα κάποιος από τους ασθενείς μιας μονάδας θα γίνει πολύ μεταδοτικός φορέας του HBV.

Οι νυγμοί με μολυσμένες βελόνες είναι επίσης πηγή μετάδοσης του HBV στο προσωπικό. Σε μια μελέτη στις Η.Π.Α. βρέθηκε ιστορικό νυγμού σε 60% των μολυσθέντων ατόμων του προσωπικού (Stevens et al 1984).

Τυχαίες παρατηρήσεις υποστηρίζουν ότι οι καπνιστές μεταξύ του προσωπικού έχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο ηπατίτιδας. Βλάβες στις μηχανές του Τεχνητού νεφρού μπορεί να αποτελέσουν την αιτία μόλυνσης του εκόμενου ασθενή που θα χρησιμοποιήσει το ίδιο μηχάνημα (Marmion and Tonkin 1972).



Παρ' όλα αυτά η μετάδοση ηπατίτιδας είναι πιο συχνή μεταξύ ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση στη μονάδα την ίδια μέρα παρά μεταξύ αυτών που χρησιμοποιούν το ίδιο μηχάνημα σε διαφορετικές μέρες.

Οι ευκαιρίες για διασπορά "μολυσμένου" αίματος σε μια μονάδα είναι πολλές: Έτσι ο ηπαρινισμένος ασθενής μπορεί να αιμοραγεί από διάφορα μέρη του σώματος, ή να εξαγγειωθεί αίμα κατά τη σύνδεση μιας εξωτερικής αρτηριοφλεβικής αναστόμωσης, (Shunt) με τις αρτηριοφλεβικές γραμμές, ή τέλος να υπάρχει διαφυγή αίματος κατά τη σύνδεση και αποσύνδεση του ασθενή με τον τεχνητό νεφρό.

Κηλίδες αίματος ή ορού μπορούν επίσης να έρθουν σε επαφή με εκτεθειμένες δερματικές βλάβες ή να μολύνουν τα ρούχα ή διάφορα εργαλεία (λαβίδες κ.τ.λ.) της μονάδας. Το HBsAg έχει ανιχνευτεί σε δείγματα που πάρθηκαν από διάφορες επιφάνειες μιας μολυσμένης μονάδας (Dankert et al 1976) και είναι γνωστό σήμερα ότι ο ιός ζει τουλάχιστον 7 μέρες σε κηλίδες αίματος.

Η λοίμωξη μεταξύ των ασθενών μπορεί τελικά να είναι αποτέλεσμα, κοινής χρήσης διάφορων συσκευών, (Laforce and Nelson 1975) επαφής με επαναχρησιμοποιούμενα monitors φλεβικής πίεσης (Bone 1971) και επαφής του δέρματος και των βλενογόνων με μολυσμένα αντικείμενα.

Το προσωπικό μπορεί επίσης να αποτελέσει μια άλλη πηγή μόλυνσης για τους ασθενείς μέσω μολυσμένων χεριών και ρούχων. Μια άλλη πηγή μόλυνσης θα μπορούσε να είναι η μετάδοση του νόσου με αεροσταγονίδια (Almeida et al 1971 a) αν και αεροσταγονίδια αίματος είναι δύσκολο να δημιουργηθούν στο χώρο της αιμοκάθαρσης (M. R. C. Working Party 1975).

Ο ρόλος άλλων υγρών του σώματος (εκτός από το αίμα) για την μετάδοση της ηπατίτιδας δεν είναι ξεκαθαρισμένος.



ψηλοί τίτλοι αντιγόνου έχουν βρεθεί στο ασκίτικο υγρό (Salo et al 1980) ενώ ο σπείρος, το σπέρμα και ο ιδρώτας έχουν χαμηλούς τίτλους (Heathcote et al 1974, Teratar et al 1974). Τέλος στα κόπρανα και τα ούρα δεν ανιχνεύθηκε HBsAg (Feinman et al 1979).

Ο κίνδυνος ότι ασυμπτωματικοί φορείς του προσωπικού μπορεί να μολύνουν τους ασθενείς, είναι μάλλον μικρός (Gerety 1981).

Ενώ το προσωπικό συχνά μολύνεται από το αίμα των ασθενών, το αντίθετο είναι πολύ δύσκολο να συμβεί. Έτσι μπορούμε να υποθέσουμε ότι ασυμπτωματικοί φορείς του HBV από το προσωπικό είναι απίθανο (χωρίς να αποκλείεται) να είναι η αιτία επιδημιών ηπατίτιδας στις μονάδες.

ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΑΠΟ ΤΗΝ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β

Πέρα από τα γενικά μέτρα υγιεινής, της υποχρεωτικής χρησιμοποίησης βελονών και συρίγγων μιας χρήσης καθώς και της επιμελημένης αποστείρωσης των ιατρικών εργαλείων, ο έλεγχος των αιμοδοτών για αναζήτηση φορέων του HBsAg με ευαίσθητες μεθόδους συνέβαλε ουσιαστικά στον περιορισμό της ηπατίτιδας (Alter et al 1975).

Παρ'όλα αυτά τα παραπάνω μέτρα δεν αρκούν για την πρόληψη διασποράς της νόσου στις μονάδες αιμοκάθαρσης. Με την πάροδο του χρόνου και ανάλογα με τα προσφερόμενα ειδικότερα μέτρα διαμορφώθηκαν διάφοροι τρόποι προφύλαξης και ελέγχου της ηπατίτιδας Β. Οι τρεις σπουδαιότεροι τρόποι που έγιναν διαθέσιμοι χρονολογικά περιγράφονται στη συνέχεια.



i ΑΝΕΥΡΕΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ ΤΟΥ "ΜΟΛΥΣΜΕΝΟΥ" ΑΣΘΕΝΗ:

Η μέθοδος άρχισε να εφαρμόζεται με επιτυχία στην Βρετανία μετά το 1969 που έγινε διαθέσιμος ο έλεγχος του HBsAg στον ορό των ασθενών.

Το πρόγραμμα προφύλαξης που άρχισε το 1970 περιελάμβανε:

1. Έλεγχο για HBsAg των υποψηφίων για αιμοκάθαρση.
2. Τακτικός (μηνιαίος) έλεγχος των ασθενών και του προσωπικού για HBsAg καθώς και για βιοχημικές διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας.
3. Δημιουργία απομονωμένων χώρων για αιμοκάθαρση των ασθενών φορέων.
4. Σχέδιο εκτάκτου ανάγκης όταν ανιχνευθεί θετικό HBsAg
5. Μέτρα προφύλαξης για μετάδοση του HBV μεταξύ ασθενών και προσωπικού.

Στο τέλος του 1979 όλες οι μονάδες της Βρετανίας παρέμειναν ελεύθερες από επιδημίες με ηπατίτιδα Β (Polakoff' 1981) και αργότερα αναφορές από διάφορα κέντρα της Ευρώπης έδειξαν την ίδια επιτυχία όταν εφάρμοσαν παρόμοια προγράμματα (Postic et al 1978, Najem et al 1981).

ii ΠΑΡΟΗΤΙΚΗ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β

Η ανάπτυξη ευαίσθητων μεθόδων για ανίχνευση των αντι-HBs έδωσε την δυνατότητα για να παρασκευασθεί ανοσοσφαιρίνη με ψηλούς τίτλους αντισωμάτων από ορούς που επιλέγησαν από φυσιολογικούς αιμοδότες ή αποκτήθηκαν με πλασμαφαίρεση των συχνά μεταγγιζόμενων ασθενών (Krugman et al 1971).



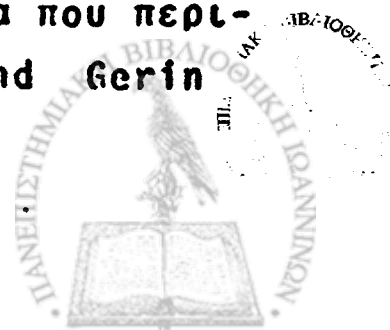
Διάφορες μελέτες (Desmyter et al 1975, Kleinknecht et al 1977, Cowrouce et al 1975, Prince et al 1978) που χρησιμοποιήθηκε η υπεράνοσος γ - σφαιρίνη ειδική για ηπατίτιδα Β (HBIG) δείχνουν ότι ο τρόπος αυτός προφύλαξης είναι αρκετά αποτελεσματικός τόσο για τους ασθενείς όσο και για το προσωπικό των μονάδων αιμοκάθαρσης. Επίσης βρέθηκε ότι η HBIG υπερέχει της κοινής γ - σφαιρίνης (με χαμηλούς τίτλους αντι - HBs) αν και η παρατήρηση αυτή δεν βεβαιώθηκε από όλους τους ερευνητές (Iwarson et al 1977).

Γενικά φαίνεται πως η χρήση HBIG μειώνει το ποσοστό λοίμωξης με HBV μεταξύ των ασθενών και προσωπικού των μονάδων αιμοκάθαρσης, αλλά η μέθοδος αυτή προφύλαξης από μόνη της δεν προστατεύει αποτελεσματικά όλα τα άτομα. Ο τρόπος δράσεως των σφαιρινών δεν είναι απόλυτα γνωστός, πιστεύεται όμως ότι κάτω από την παθητική προφύλαξη των αντι - HBs δεν αποτρέπεται μεν η λοίμωξη αλλά αναπτύσσεται παθητικοενεργητικού τύπου ανοσοποίηση με μειωμένη πιθανότητα κλινικής νόσησης (Krugman et al 1971, Hoofnagle et al 1979).

Μια αναμφίβολη ένδειξη χρησιμοποίησης της HBIG σήμερα είναι η σύγχρονη χορήγησή της με το εμβόλιο σε βεβαιωμένη έκθεση ενός ευαίσθητου ατόμου στον HBV.

iii ΕΝΕΡΓΗΤΙΚΗ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β

Δέκα χρόνια μετά την ανακάλυψη του HBsAg από τον Blumberg και συν (1965) και ενώ ο HBV δεν έχει μέχρι σήμερα καλλιεργηθεί, παρασκευάσθηκαν από διάφορες ερευνητικές ομάδες και με πρωτοποριακές μεθοδολογίες εμβόλια που περιείχαν καθαρά σωματίδια 22nm HBsAg (Purcell and Gerin



1975, Hilleman et al 1976).

Ο έλεγχος των εμβολίων έγινε αρχικά σε πειραματόζωα και στη συνέχεια σε μικρό αριθμό εθελοντών (Maupas et al 1976, Hilleman et al 1978).

Πολύ σύντομα ανακοινώθηκε στη συνέχεια η παρασκευή (με παρόμοιες ή διαφορετικές μεθοδολογίες) και άλλων εμβολίων (Reesink et al 1976, Prince et al 1978, Barin et al 1978, Shikata 1979, Cabasso 1979, Brummelhuis 1979, Skelly 1979, Karelin et al 1980).

Ένα από τα βασικά προβλήματα στην παρασκευή του εμβολίου είναι η ανεύρεση αρκετής ποσότητας πλάσματος από υγιείς φορείς του HBsAg αφού για κάθε παρτίδα εμβολίου χρησιμοποιούνται 2 ή 3 φορείς του HBsAg που υποβάλλονται σε εβδομαδιαίες πλασμαφαιρέσεις κάτω από συνεχή ιατρική παρακολούθηση. Η διαδικασία όμως αυτή εξασφαλίζει από την άλλη μεριά και την αντιγονική ομοιομορφία (από άποψη υπότυπου) του εμβολίου (Hilleman et al 1978, Purcell and Gerin 1978).

Η χρησιμοποίηση πλάσματος με ή χωρίς HBeAg και DNA - πολυμεράση είναι άλλο ένα σημείο διχογνωμίας μεταξύ των ερευνητών. Έτσι ενώ οι Crosnier και συν (1981) δεν συμφωνούν για τη χρησιμοποίηση πλάσματος με θετικό HBeAg και DNA - πολυμεράση, άλλοι ερευνητές θεωρούν απαραίτητη την ύπαρξη των παραπάνω συστατικών (Hilleman et al 1978, Purcell and Gerin 1978, Okochi 1979, Brummelhuis 1979, Cabasso 1979).

Τα κύρια στάδια για την παρασκευή και τον έλεγχο του εμβολίου πριν την εφαρμογή του στον άνθρωπο συνοψίζονται παρακάτω:

1. Κάθαρση του HBsAg από τα συστατικά του πλάσματος.
2. Αδρανοποίηση του HBsAg.



3. Έλεγχος της ασφάλειας του εμβολίου.
4. Έλεγχος της αντισωματοπαραγωγικής ικανότητας του εμβολίου.
5. Έλεγχος της αποτελεσματικότητας του εμβολίου.

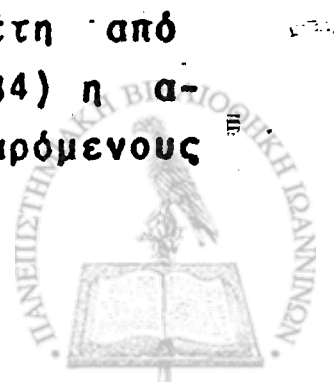
Ο έλεγχος του εμβολίου που γίνεται σε κάθε παρτίδα παραγωγής και είναι απαραίτητος, έχει δείξει (τουλάχιστον μέχρι σήμερα) μια καλά τεκμηριωμένη ασφάλεια από τη μια μεριά αλλά και καλή αντισωματοπαραγωγική ικανότητα και αποτελεσματικότητα από την άλλη.

Η πρώτη δοκιμαστική μελέτη για την αξιολόγηση του εμβολίου κατά της ηπατίτιδας Β στον άνθρωπο έγινε σε ασθενείς μιας μονάδας αιμοκάθαρσης στη Γαλλία (Maupas et al 1976).

Η μελέτη στην οποία δεν υπήρχε ομάδα ελέγχου έδειξε ότι το εμβόλιο ήταν ασφαλές, με ψηλό βαθμό προστασίας για τους ασθενείς και το προσωπικό που ανέπτυξαν ανιχνεύσιμους τίτλους αντισωμάτων σε ποσοστό 62% και 91% αντίστοιχα. Κλινική εμφάνιση ηπατίτιδας και θετικό HBsAg παρουσιάστηκαν στα άτομα που δεν ανέπτυξαν αντισώματα στο ίδιο ποσοστό με τα άτομα (προσωπικό και ασθενείς) που δεν εμβολιάστηκαν.

Με τα παραπάνω ευρήματα συμφωνούν και οι Crosnier et al (1981) οι οποίοι διαπίστωσαν ότι 94% των υγιών και 60% των νεφροπαθών ανέπτυξαν αντι - HBs μετά την αναμνηστική δόση του εμβολίου.

Μια καλύτερη αντισωματική ανταπόκριση της ίδιας ομάδας ασθενών αναφέρεται από τους (Stevens et al 1980) που βρήκαν ότι οι νεφροπαθείς ανταποκρίθηκαν σε ποσοστό 89%. Παρ'όλα αυτά σε μια πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη από την ίδια ερευνητική ομάδα (Stevens et al 1984) η ανοσοπαραγωγικότητα του εμβολίου στους αιμοκαθαρόμενους



ασθενείς βρέθηκε πολύ χαμηλότερη (50%).

Αν και δεν μπορεί να γίνει σύγκριση μεταξύ των παραπάνω παρατηρήσεων λόγω διαφορετικού είδους εμβολίου, μεθόδου εμβολιασμού και διαφορετικών κριτηρίων εκτίμησης της ανοσοανταπόκρισης, φαίνεται γενικά ότι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση εμφανίζουν μειωμένη ανοσολογική ικανότητα.

Μελέτες σε μονάδες αιμοκάθαρσης τόσο στις Η.Π.Α. όσο και στη Γαλλία έδειξαν ότι οι γυναίκες αναπτύσσουν αντισώματα σε μεγαλύτερη αναλογία απ'ότι οι άνδρες (Stevens et al 1980).

Επίσης μεταξύ ασθενών στη Γαλλία οι ηλικιωμένοι ασθενείς ανταποκρίνονται σε μικρότερο ποσοστό συγκριτικά με τα νεώτερα άτομα 48% και 80% αντίστοιχα (Maupas et al 1981).



ΕΙΔΗ ΕΜΒΟΛΙΩΝ

Ενώ γίνονται προσπάθειες για την παρασκευή εμβολίων με άλλες μεθόδους όπως: με κεκαθαμένα πολυπεπτίδια, με γενητικό ανασυνδιασμό κ. τ.λ. σήμερα είναι διαθέσιμα στο εμπόριο δυο είδη εμβολίων.

- α) Το HEVAC - B του Ινστιτούτου Pasteur και
- β) το H - B - 3 της εταιρείας MSD.

Το HEVAC B βρίσκεται σε φύσιγγες του 1ml περιέχει 5μg HBsAg περίπου και χορηγείται υποδόρια σε 3 μηνιαίες δόσεις.

Μια επαναληπτική δόση συνιστάται 12 μήνες μετά την 1η δόση.

Το H - B - 3 βρίσκεται σε φύσιγγες του 1ml περιέχει 40μg HBsAg και χορηγείται ενδομυϊκά σε 2 μηνιαίες δόσεις.

Μια επαναληπτική δόση συνιστάται σε 6 μήνες.



ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Θελήσαμε να ελέγξουμε την ανοσογονικότητα και την ασφάλεια του εμβολίου κατά της ηπατίτιδας Β σε Έλληνες αιμοκαθαρόμενους ασθενείς και σε υγιή άτομα ψηλού κινδύνου λοίμωξης. Χρησιμοποιήσαμε το εμβόλιο HEVAC - Β του Ινστιτούτου Pasteur το οποίο αργότερα αποφασίστηκε να χρησιμοποιηθεί στη χώρα μας τόσο για τον εμβολιασμό του προσωπικού των νοσοκομείων όσο και για τις υπόλοιπες ομάδες ασθενών ψηλού κινδύνου λοίμωξης (μεταξύ αυτών και οι αιμοκαθαρόμενοι).

Θελήσαμε να διερευνήσουμε τη διαφορά στη συχνότητα ανοσοανταπόκρισης και τη διαφορά στους τίτλους των αντισωμάτων μεταξύ των αιμοκαθαρόμενων ασθενών και υγιών που αναφέρονται στις λίγες ανάλογες εργασίες από τον διεθνή χώρο.

Για να διερευνήσουμε την ανταπόκριση των ασθενών στο εμβόλιο χρησιμοποιήσαμε 3 δόσεις αλλά και 4 δόσεις εμβολίου σε ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν ενώ παράλληλα επιχειρήσαμε να συσχετίσουμε την ανοσοανταπόκριση με άλλους μάρτυρες της δραστηριότητας του κυτταρικού σκέλους της ανοσίας. Ο κύριος σκοπός της μελέτης μας εκτός από την απόκτηση εμπειρίας και την ενεργητική προφύλαξη των ασθενών και του



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ
ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ ΚΑΙ ΕΚΔΟΣΕΩΝ ΔΙΔΑΚΤΙΚΩΝ ΒΙΒΛΙΩΝ
ΛΟΓΟΤΕΧΝΙΑ Β' ΛΥΚΕΙΟΥ
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο
Ο ΑΓΙΟΣ ΚΑΙ Ο ΑΓΙΟΣ

ΕΙΔΙΚΟ ΝΕΡΟΣ

ΠΡΟΤΥΠΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

Ο ΑΓΙΟΣ ΚΑΙ Ο ΑΓΙΟΣ

Ο ΑΓΙΟΣ ΚΑΙ Ο ΑΓΙΟΣ



I. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

ΕΜΒΟΛΙΟ

Το εμβόλιο που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη ήταν το HEVAC-B παρτίδα 60 - C που παρασκευάστηκε στο Ινστιτούτο Pasteur σύμφωνα με το πρωτόκολλο των Adamowicz et al (1980).

Κάθε δόση ήταν ποσότητας 1ml και περιείχε περίπου 5μg HBsAg και σαν έκδοχο υδροξείλιο του αλουμινίου.

Σύμφωνα με τις οδηγίες το εμβόλιο χορηγείται υποδόρια σε 3 μηνιαίες δόσεις του 1ml. Επειδή όμως οι πρώτες πληροφορίες απο την διεθνή βιβλιογραφία (Maupas et al 1980) έδειχναν οτι η ανοσοανταπόκριση των νεφροπαθών ασθενών είναι σχετικά πολύ χαμηλή συγκριτικά με τα φυσιολογικά άτομα, αποφασίστηκε η χορήγηση 4ης δόσης εμβολίου 1 μήνα μετά την τρίτη δόση στους ασθενείς εκείνους που δεν ανταποκρίθηκαν με τις 3 δόσεις.

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΜΕΛΕΤΗΣ

α) Φυσιολογικά άτομα (ομάδα ελέγχου)

Ουδόντα ενα άτομα του προσωπικού τόσο της μονάδας όσο και του υπολοίπου Νοσοκομείου (κύρια γιατροί και αδελφές) που ήταν ευαίσθητα προς τον HBV εμβολιάσθηκαν με 3 μηνιαίες δόσεις εμβολίου. Η μέση τιμή ηλικίας τους ήταν 39,9 έτη (φάσμα 23 - 62 έτη).

β) Ασθενείς.

Οι ασθενείς που πήραν μέρος στην μελέτη ήταν ασθενείς της μονάδας τεχνητού νεφρού του Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων που



ήταν ευαίσθητοι στον HBV, ανεξάρτητα από την ηλικία τους, το φύλο και την πρωτοπαθή νεφρική νόσο. Ελέγχθηκαν συνολικά 55 ασθενείς. Απ' αυτούς 35 ήταν άνδρες και 20 γυναίκες. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 54 ± 11.8 έτη με φάσμα από 19 - 76 έτη. Η μέση τιμή της διάρκειας αιμοκάθαρσης 40 ασθενών ήταν 17.7 ± 16.1 μήνες. Δεκαπέντε ασθενείς ελέγχθηκαν αμέσως πριν ή κατά την ένταξή τους στο πρόγραμμα χρόνιας περιοδικής αιμοκάθαρσης.

Η επιλογή των ευαίσθητων ασθενών έγινε μετά από ορολογικό έλεγχο για δείκτες λοίμωξης από τον HBV. Όλοι οι ευαίσθητοι ασθενείς που εμβολιάσθηκαν είχαν στον ορό του αίματος το HBsAg αρνητικό και δεν ανιχνεύτηκαν αντί - HBc και αντί - HBs. Επίσης οι τρανσαμινάσες του ορού (οξαλοξική - πυροσταφυλική) ήταν μέσα στα φυσιολογικά όρια.

Κανένας από τους ασθενείς δεν βρισκόταν σε θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα τόσο κατά το χρόνο του εμβολιασμού όσο και κατά το χρόνο παρακολούθησης. Τόσο στο προσωπικό όσο και στους ασθενείς 12 μήνες μετά την 1η δόση χορηγήθηκε επαναληπτική δόση του εμβολίου.

γ) Επιδημιολογικό δελτίο.

Για κάθε άτομο του προσωπικού συμπληρώνονταν επιδημιολογικό δελτίο που περιείχε στοιχεία για το φύλο, την ηλικία, την οικογενειακή κατάσταση, το χρόνο απασχόλησης στη μονάδα ή στο Νοσοκομείο, στοιχεία ιστορικού κλινικής νόσησης ή ειδικών συμπτωμάτων, συμπτωμάτων ηπατίτιδας στο παρελθόν καθώς και πρόσφατο ιστορικό ιατρογενούς έκθεσης στη μόλυνση, οδοντιατρικής θεραπείας ή τυχαίας έκθεσης σε μολυσματικά υλικά των ασθενών. Παρόμοιο επιδημιολογικό δελτίο με στοιχεία για την πρωτοπαθή νόσο, συνολικό χρόνο αιμοκάθαρσης (μέχρι την ημέρα της αιμοληψίας για ορολογικό έλεγχο), αριθμό μεταγγίσεων και ιστορικό συμπτωμάτων παρελθούσας ή πρόσφατης ηπα-

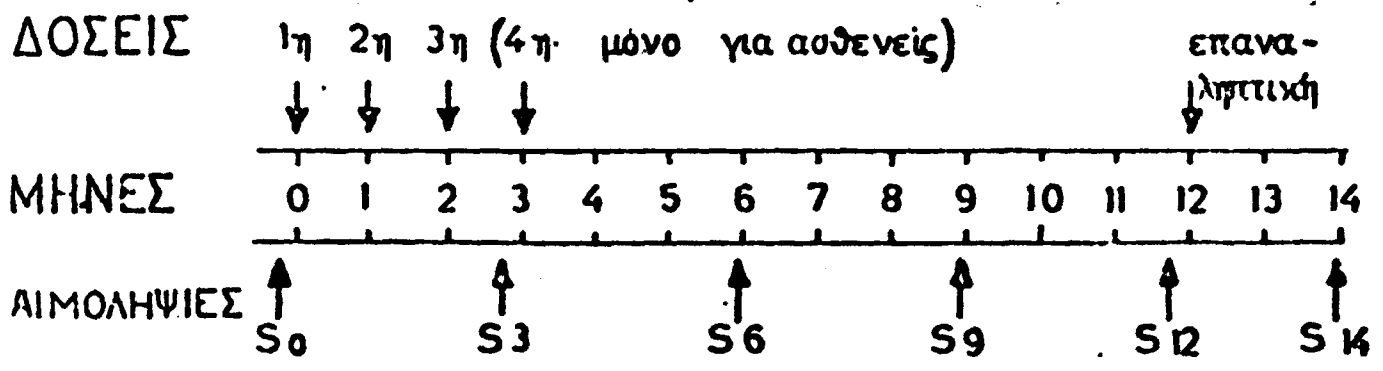


τίτιδας, συμπληρώνονταν για κάθε ασθενή.

Παρακολούθηση. Οι εμβολιασμένοι (προσωπικό και ασθενείς) παρακολουθήθηκαν κλινικά και εργαστηριακά για 14 μήνες μετά την πρώτη δόση του εμβολίου.

Κατά τον χρόνο της παρακολούθησης έγιναν 5 αιμοληψίες για την ανίχνευση των δεικτών ανοσοανταπόκρισης (Αντι-HBs) η πιθανής λοίμωξης (HBsAg-αντι-HBc).

Στο σχήμα (2) φαίνονται οι χρόνοι εμβολιασμού σε σχέση με τις αιμοληψίες.



ΣΧΗΜΑ 2 : Χρονοδιάγραμμα εμβολιασμού και ελέγχου της ανοσοανταπόκρισης.

Η Μονάδα Τεχνητού Νεφρού του Νοσοκομείου διαθέτει 10 μηχανήματα στα οποία οι ασθενείς μας υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση για 8-12 ώρες την εβδομάδα. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης δεν παρατηρήθηκε κανένα κρούσμα ηπατίτιδας Β.



Μέθοδος ελέγχου.

Ο έλεγχος έγινε με ανοσοενζυματική μέθοδο (ELISA). Ελέγξαμε τους δείκτες HBsAg, αντι-HBc και αντι-HBs.

Για τον έλεγχο χρησιμοποιήσαμε έτοιμα αντιδραστήρια (KIT) της εταιρείας ABBOTT με αντίστοιχες ονομασίες AUSZYME, CORZYME, AUSAB. Η ανοσοανταπόκριση (αντι-HBs) εκφράστηκε σε mIU/ml ορού.

Κριτήρια εκτίμησης της ανοσοανταπόκρισης.

Θεωρήσαμε ότι ανταποκρίθηκαν στον εμβολιασμό οι ασθενείς και το προσωπικό που ανέπτυξαν τίτλους αντισωμάτων πάνω από 10mIU/ml σε δύο συνεχή δείγματα.

Το κριτήριο ολικής ανοσοανταπόκρισης ήταν το ποσοστό των ασθενών που ανέπτυξε τίτλους αντισωμάτων $> 10\text{mIU/ml}$ μετά την επαναληπτική δόση.

Έλεγχος κυτταρικής ανοσίας

Η κυτταρική ανοσία ελέγχθηκε με τις παρακάτω δερματοαντιδράσεις (Skin tests):

1. Φυματίνη (Purified protein derivative -PPD του Ελληνικού Ινστιτούτου Pasteur).
2. Αντιγόνο παρωτίτιδας που αποτελείται από ελαιώρημα νεκρών ιών παρωτίτιδας της εταιρείας Eli Lilly.
3. Αντιγόνο δερματοφύτου (τριχόφυτου) σε αράωση 1:30 (Hollister - Stier Lab).

Τα παραπάνω αντιγόνα ενέλονταν σε ποσότητα 0,1ml στην καμπτική επιφάνεια του αντιβραχίου.

Η αξιολόγηση των δερμοαντιδράσεων γίνονταν μετά από 48 ώρες. Θεωρήθηκε, θετική η δερμοαντίδραση όταν είχε σχηματιστεί σκληρία $> 5\text{mm}$ για τα αντιγόνα παρωτίτιδας και τριχόφυτου και $> 10\text{mm}$ για την PPD. Σκληρία 5-10mm για την PPD θεωρήθηκε αμφίβολη (American Lung Association 1974).



Σαν ομάδα ελέγχου για τις δερμοαντιδράσεις χρησιμοποιήθηκε το υλικό των Κωνσταντόπουλου και συν.(1982) που μελέτησαν 209 ασθενείς του Νοσοκομείου μας ηλικίας 14-96 χρόνων.



ΙΙ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στον πίνακα 1 φαίνονται τα αποτελέσματα του ορολογικού ελέγχου του προσωπικού και των ασθενών.

Πίνακας 1

	Ευαίσθητοι	Άνοσοι	Φορείς	Σύνολο
Προσωπικό	60	16	5	81
Ασθενείς	22	30	3	55

Εβδομήντα τέσσερα τοις εκατό (60/81) από το προσωπικό και 40% (22/55) από τους ασθενείς βρέθηκαν ευαίσθητοι.

Τα αναλυτικά αποτελέσματα του ελέγχου των ασθενών ανάλογα με το φύλο φαίνονται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2

	Ευαίσθητοι	Φορείς	Άνοσοι	Μόνο αντι-HBc	Σύνολο
Άνδρες	14	3	14	4	35
Γυναίκες	8	0	10	2	20
Σύνολο	22(40%)	3(5.4%)	24(43.6%)	6(11%)	55

Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στους δείκτες λοίμωξης μεταξύ ανδρών και γυναικών. Εξήντα τοις εκατό τόσο από τους άνδρες όσο και από τις γυναίκες βρέθηκαν να έχουν τουλάχιστον ένα δείκτη μόλυνσης. Εμβολιάστηκαν όλοι οι ευαίσθητοι (22) ασθενείς και (32) μόνο από τα ευαίσθητα άτομα του προσωπικού. Δεν θεωρήθηκαν ευαίσθητοι οι ασθενείς που είχαν σαν μοναδικό δείκτη λοίμωξης το αντι-HBc.

Η μέση τιμή ηλικίας των ευαίσθητων ασθενών βρέθηκε 53.4 ± 9.9 έτη και των άνοσων ($n=30$) 54.6 ± 13.3 έτη ($P > 0.05$).

Η μέση τιμή του χρόνου αιμοκάθαρσης για τους ευαίσθητους ($n=15$) ασθενείς βρέθηκε 16.2 ± 13.8 μήνες (7 ασθενείς βρέθηκαν ευαίσθητοι πριν ή κατά την έναρξη της αιμοκάθαρσης).



Αντίστοιχα για τους άνοσους ($n=24$) η μέση τιμή χρόνου αιμοκάθαρσης βρέθηκε 18 ± 18.1 μήνες (6 ασθενείς βρέθηκαν ευαίσθητοι πριν ή κατά την έναρξη της αιμοκάθαρσης).

Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στον χρόνο αιμοκάθαρσης μεταξύ ευαίσθητων και άνοσων ασθενών. Σε εβδομήντα τοις εκατό (21/30) από τους άνοσους και τριάντα έξι τοις εκατό (8/22) από τους ευαίσθητους υπήρχε στο ιστορικό τους μία ή περισσότερες μεταγγίσεις αίματος.

Α ν ο σ ο α ν τ α π ό κ ρ ι σ η

Ομάδα ελέγχου: Δώδεκα μήνες μετά την πρώτη δόση, 29 από τα 30 άτομα του προσωπικού που παρακολουθήθηκαν είχαν αναπτύξει αντισώματα σε ψηλούς τίτλους. Αναλυτικά, 28 άτομα είχαν τίτλους πάνω από 100 mIU/ml και ένα άτομο μεταξύ 10 και 100 mIU/ml. Ένα άτομο του προσωπικού δεν ανέπτυξε αντισώματα. Δύο μήνες μετά την επαναληπτική δόση (14 μήνες μετά την 1η δόση) 96.6% (29/30) από τα άτομα του προσωπικού είχαν τίτλους αντισωμάτων πάνω από 100 mIU/ml.



Ασθενείς

Στον πίνακα 3 φαίνονται η συχνότητα και τα επίπεδα των τίτλων της ανοσοανταπόκρισης των ασθενών 3 μήνες (S_3), 6(S_6), 9(S_9), 12(S_{12}) και 14(S_{14}) μετά την 1η δόση. Αναλυτικά το ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίθηκε μετά από 3 δόσεις του εμβολίου και που ελέγχθηκε 3 μήνες μετά την πρώτη δόση (S_3) βρέθηκε 35% (7/20). Στούς 6 μήνες (S_6) και ανεξάρτητα αν οι ασθενείς έλαβαν 3 ή 4 δόσεις εμβολίου το ποσοστό βρέθηκε 27,7% (5/18) και 9 μήνες μετά (S_9) 41,7 (5/13). Δώδεκα μήνες μετά (S_{12}) 25% (3/12) των ασθενών είχε αντισώματα ενώ 14 μήνες μετά (2 μήνες μετά την επαναληπτική δόση) το ποσοστό αυξήθηκε σε 66,6% (8/12) ασθενείς.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3

Επίπεδα τίτλου αντισωμάτων (αντι-HBs) κατά τον χρόνο παρακολούθησης

Τίτλοι αντισωμάτων mIU/ml		S_3	S_6	S_9	S_{12}	S_{14}
< 10		13(65%)	13(72,2%)	8(61,5%)	9(75%)	4(33,3%)
Θετική Ανοσο- ανταπόκριση	10-100	6(30%)	4(22,2%)	5(38,5%)	2(16,7%)	3(25%)
	> 100	1(5%)	1(5,6%)	-	1(8,3%)	5(41,7%)
Σ Υ Ν Ο Λ Ο		20	18	13	12	12

Οι τίτλοι των αντισωμάτων των ασθενών κατά το χρόνο παρακολούθησής τους φαίνονται στον πίνακα 4.



Π Ι Ν Α Κ Α Σ 4

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΕΙΣΘΟΛΙΣΜΕΝΟΙ					ΤΙΤΛΟΙ ΑΓΓΙΣΘΜΑΤΟΣ				
Α/Α	ΑΡΧΙΚΑ	ΗΛΙΚΙΑ	ΟΥΛΟ	ΑΡΙΘΜ. ΔΟΣΕΩΝ ΕΙΣΘΟΛΙΩΝ	mlU/ml				
					S ₃	S ₆	S ₉	S ₁₂	S ₁₄
1.	Κ.Μ	65	Α	3	>100	18	11	2	>100
2.	Κ.Β	47	Γ	4	0	11	59	55	>100
3.	Κ.Η	51	Α	4	0	0	0	0	14
4.	Δ.Β	64	Α	4	0	0	0	0	0
5.	Μ.Ι	33	Α	3	12	16	17	0	>100
6.	Δ.Ε	60	Α	4	0	0	ΑΠΕΒΙΩΣΕ		
7.	Η.Ε	48	Γ	3	65	60	39	98	>100
8.	Ν.Α	54	Γ	4	0	0	0	0	0
9.	Κ.Δ	37	Α	4	0	0	0	0	0
10.	Χ.Γ	49	Α	4	0	0	0	0	89
11.	Κ.Β	54	Α	3	61	0	0	0	25
12.	Τ.Ο	64	Γ	3	ΔΕΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΘΗΚΕ				
13.	Γ.Α	56	Γ	4	0	0	0	0	0
14.	Κ.Ε	58	Α	4	10	100	96	>100	>100
15.	Κ.Α	72	Α	3	ΑΠΕΒΙΩΣΕ				
16.	Κ.Η	56	Α	3	0	0	ΑΠΕΒΙΩΣΕ		
17.	Κ.Ε	59	Γ	4	0	0	0		
18.	Γ.Σ	54	Γ	4	5	4			
19.	Τ.Π	51	Γ	4	0	0			
20.	Τ.Β	63	Α	3	97	ΑΝΑΧΩΡΙΣΕ			
21.	Μ.Α	37	Α	3	70				
22.	Π.Η	42	Α	4	0	0			

Α = Άνδρας

Γ = Γυναίκα



Σύμφωνα με τα κριτήρια που αναφέρθηκαν στο κεφάλαιο " Υλικό και Μέθοδοι " η ανταπόκριση στο εμβόλιο για ασθενείς που παρακολουθήθηκαν για 12 μήνες βρέθηκε 41,7% (5/12). Η δε ολική ανοσοανταπόκριση βρέθηκε 66,6% (8/12).

Απο τα 12 άτομα (1-14) στον πίνακα 4 που παρακολουθήθηκαν για 12 μήνες 4 άτομα έλαβαν 3 δόσεις και 8 έλαβαν 4 δόσεις του εμβολίου.

Απο τα 8 άτομα που έλαβαν 4 δόσεις εμβολίου 1 άτομο (No2) ανταποκρίθηκε και ένα (No 14) αύξησε τον τίτλο αντισωμάτων.

Ασφάλεια και παρενέργειες του εμβολίου.

Κανένας απο τους εμβολιασμένους (ασθενείς ή προσωπικό) δεν παρουσίασε κατά την διάρκεια της παρακολούθησης κλινικά ή εργαστηριακά ευρήματα μόλυνσης απο τον ΗΒV. Οι παρενέργειες ήταν κύρια τοπικές (ερυθρότητα και πόνος στο σημείο του εμβολιασμού) και παρατηρήθηκαν σε μικρή συχνότητα.

Δερμοαντιδράσεις

Ομάδα ελέγχου: Απο τους 209 ασθενείς που μελέτησαν οι Κωνσταντόπουλος και συν. (1982), 73,7% είχαν τουλάχιστον μια δερμοαντίδραση θετική. Η PPD ήταν θετική σε συχνότητα 40,2% η δερμοαντίδραση παρωτίτιδας σε 58,3% και η δερμοαντίδραση τριχόφυτου σε 9%.

Ασθενείς

Αποτελέσματα για τις δερμοαντιδράσεις που αναφέρθηκαν έχουμε σε 40 απο τους 55 ασθενείς. Η PPD βρέθηκε θετική ή αμφίβολη σε συχνότητα 40% (16/40), η δερμοαντίδραση παρωτίτιδας σε 45% (18/40) και η δερμοαντίδραση τριχόφυτου σε 17,5% (7/40). Σε 75% (30/40) των ασθενών βρέθηκε θετική μία τουλάχιστον



δερμοαντίδραση. Η συχνότητα της αμφίβολης PPD που υπολογίσθη-
κε σαν θετική ήταν 12,5% .

Στον πίνακα 5 φαίνεται η συχνότητα μιας τουλάχιστον θετικής
δερμοαντίδρασης σε σχέση με τα αποτελέσματα του ορολογικού
ελέγχου των 40 ασθενών μας.

Πίνακας 5

	Με θετική μία του- λάχιστον δερμοαν- ντίδραση	Χωρίς θετικές δερμοαντιδρά- σεις	Σύνολο
Ευαίσθητοι	14	5	19
Άνοσοι	15	5	20
Φορείς	1	0	1
ΣΥΝΟΛΟ	30	10	40

Τόσο οι ευαίσθητοι όσο και οι άνοσοι είχαν στην ίδια σχεδόν
συχνότητα μια τουλάχιστον δερμοαντίδραση θετική .

Στούς εμβολιασμένους που ανταποκρίθηκαν (ολική ανοσοανταπόκριση)
η συχνότητα τουλάχιστον μιάς θετικής δερμοαντίδρασης ήταν 75%
(6/8) και σ'αυτούς που δεν ανταποκρίθηκαν 100% (4/40. Στόν πίνακα
6 φαίνονται αναλυτικά τα κλινοεργαστηριακά ευρήματα των ασθε-
νών που εμβολιάστηκαν σε σχέση με την ανοσοανταπόκριση.



64

Π Ι Ν Α Κ Α Σ 6

Α/Α	ΟΝΟΜΑΤΕ-ΡΩΝΥΜΟ	ΘΥΛΟ	ΗΜΗ-ΚΙΑ	ΜΕΤΑΓ-ΓΙΣΕΙΣ	ΑΠΡΕΝΟΣ	ΧΡΟΝΟΣ	ΑΤΗΘΑΚΑ-ΒΑΡΣΗΣ	ΩΡΕΣ	ΑΙΜΟ-ΚΑΡΑΡΣΗΣ	ΕΒΔΟΜΑΔΙΑΙΟΣ	ΚΡΕΑΤΙΝΗ-ΗΛ ΟΡΟΥ	Ca	ΠΡΟΣΘΕ-ΡΟΥΣ	ΟΥΡΙ-ΚΟ ΟΞΥ	Η+	ΑΕΥΚΑ	ΛΕΥΚΟ-ΚΥΤΤΑ-ΡΑ	ΛΕΥΚΟ-ΠΑΥΑ	SKIN TESTS	ΔΟΣΕΙΣ	ΑΝΟΞΟΝΤΑΤΟΚΡΙΣΗ
											(mg/l)									ΕΠΕΘ-ΑΙΟΥ	2 ουρακή - Calet
1.	Χ.Μ	Α	65	-	-	21	12	12	15	9,5	9,2	7,6	26	5700	1140	7	2/3	3			
2.	Κ.Β	Γ	47	5	5	35	12	12	10,2	10,3	5,3	8,6	21	4900	833	6	0/3	4			
7.	Κ.Ν	Α	51	-	-	36	12	12	17,8	9,8	8,4	7,5	21	8300	2075	7,7	1/3	4			
10.	Α.Β	Α	64	-	-	20	12	12	15,2	10,1	7,3	8,4	26	8400	672	6,2	1/3	4			
11.	Μ.Ι	Α	33	-	-	40	12	12	17,5	9	7,5	6,7	24	6000	2160	6,6	1/3	3			
14.	Δ.Ε	Α	60	2	2	25	8	8	8,7	9,7	6,3	9	18	3300		6,2	0/3	4			ΔΕΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΘΗΚΕ
15.	Μ.Ε	Γ	43	4	4	19	12	12	10,2	9,5	5,2	6,1	19	8300	1328	7,1	1/3	3			
19.	Κ.Α	Γ	54	1	1	08	8	8	9,3	9,9	5,5	7,3	29	5300	4611	7	1/3	4			
21.	Κ.Δ	Α	37	5	5	24	12	12	12,5	8,2	5,2	7,8	18	4800	3888	6,3	1/3	4			
23.	Χ.Γ	Α	49	-	-	02	8	8	16,4	8,7	6,6	6,5	25	4600	782	7,2	0/3	4			
26.	Κ.Β	Α	54	-	-	00	8	8	16,1	9,1	4,8	7,5	25	7100	2698	7,5	2/3	3			
27.	Τ.Ο	Γ	64	-	-	03	8	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1/3	3		ΔΕΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΘΗΚΕ
28.	Γ.Α	Γ	55	-	-	00	12	12	12	9	6,3	6,1	20	8000	2550	7,1	2/3	4			
29.	Κ.Ε	Α	58	-	-	01	8	8	7,8	7	5,7	7,1	20	6300	1449	6,5	2/3	4			
34.	Κ.Α	Α	72	-	-	01	8	8	10,7	7,8	5,3	7	24	11800		6,9	ΔΕ	3			ΔΕΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΘΗΚΕ
36.	Κ.Μ	Α	56	-	-	00	12	12	10,4	6,5	7,1	7	15	3600		6,7	ΔΕ	3			ΔΕ
39.	Κ.Ε	Γ	59	-	-	-1	12	12	10,9	8,9	5,1	7,1	22	11400	1556	6,7	0/3	4			
45.	Γ.Σ	Γ	54	-	-	01	8	8	8,1	8	4,4	7,1	21	3500	752	7,2	0/3	4			
46.	Τ.Γ	Γ	51	-	-	00	8	8	10,3	7,8	4,8	8,5	22	3800	1848	7,2	1/3	4			
48.	Τ.Β	Α	63	-	-	00	8	8	8,2	7,5	6,7	8,8	29	6000	-	7	2/3	3			
49.	Κ.Α	Α	37	-	-	08	12	12	19,5	8,6	9,7	9,6	27	3000	810	7,3	3/3	3			
53.	Π.Ν	Α	42	-	-	-2	8	8	11,4	8,2	-	8,9	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Τά διάφορα εργαστηριακά ευρήματα αντιπροσωπεύουν την μέση τιμή τριών τουλάχιστον δειγμάτων απο το 1ο εξάμηνο της παρακολούθησης των ασθενών.

Η συχνότητα ανταπόκρισης των ασθενών στο εμβόλιο δεν βρέθηκε να σχετίζεται:

1. Με το φύλο
2. Με την ηλικία
3. Με το αν έχουν λάβει ή όχι μεταγγίσεις
4. Με το αν ο χρόνος αιμοκάθαρσης ήταν μεγαλύτερος ή μικρότερος των 6 μηνών.
5. Με το αν οι ώρες εβδομαδιαίας αιμοκάθαρσης ήταν περισσότερες ή λιγότερες απο 8.
6. Με το αν η τιμή της κρεατινίνης πριν την αιμοκάθαρση ήταν μεγαλύτερη ή μικρότερη των 11mg%.
7. Με το αν το ασβέστιο ο φωσφόρος και το ουρικό οξύ ήταν μεγαλύτερα ή μικρότερα των 8.5, 5.5, και 7.5mg% αντίστοιχα.
8. Με το αν ο αιματοκρίτης ήταν μεγαλύτερος ή μικρότερος του 20.
9. Με το αν ο αριθμός των λευκών και ο απόλυτος αριθμός των λεμφοκυττάρων ήταν μεγαλύτερος ή μικρότερος των 4.000 και 1.500/mm³ αντίστοιχα.
10. Με το αν η τιμή των λευκωμάτων του ορού ήταν μεγαλύτερη ή μικρότερη απο 6,5gr%
Η στατιστική αξιολόγηση των παραπάνω έγινε με το test χ^2 διορθωμένο κατά Yates.



ΙΙΙ. Σ Υ Ζ Η Τ Η Σ Η

Η συζήτηση των αποτελεσμάτων της μελέτης αυτής σε ορισμένα τουλάχιστον σημεία όπως η ανοσογονικότητα του εμβολίου (συχνότητα και επίπεδα τίτλου) είναι αρκετά δύσκολη. Αυτό οφείλεται στο ότι: α) υπάρχουν ελάχιστες δημοσιευμένες εργασίες γύρω από αυτό το θέμα (λιγότερες από 10), β) τα εμβόλια που χρησιμοποιήθηκαν στις εργασίες αυτές ήταν διαφορετικά (του Ινστιτούτου PASTEUR και της M.S.D.), γ) παρατηρήθηκαν διαφορές ακόμη και μεταξύ παρτίδων του ίδιου εμβολίου (Benhamou et al 1984), δ) τα πρωτόκολλα είναι σχεδόν σε όλες τις εργασίες διαφορετικά όσον αφορά τη δόση του εμβολίου και το σχήμα του εμβολιασμού, ε) τα κριτήρια ανοσοανταπόκρισης είναι διαφορετικά μεταξύ των διαφόρων ερευνητών και στ) οι μονάδες μέτρησης του τίτλου των αντισωμάτων είναι διαφορετικές, έτσι που να μην επιτρέπεται η σύγκριση ακόμη και μεταξύ ίδιων πρωτόκολλων εμβολιασμού όπως π.χ. στις μελέτες των Mauras και συν (1981) και Goudeau et al (1982).

Άλλοι δυο λόγοι καθιστούν επίσης τη σύγκριση και τη συζήτηση των αποτελεσμάτων δύσκολη. Στη μονάδα του τεχνητού νεφρού του νοσοκομείου μας και κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης των ασθενών δεν υπήρξε ούτε ένα κρούσμα κλινικής ή υποκλινικής νόσησης από τον ιό της ηπατίτιδας Β και σε κανέναν από τους ασθενείς δεν χορηγήθηκε υπεράνοση γ. σφαιρίνη ειδική για ηπατίτιδα Β (HBIG). Έτσι είμαστε τελείως βέβαιοι ότι η ανάπτυξη αντισωμάτων στους ασθενείς μας οφείλεται μόνο στην ανοσογονικότητα του εμβολίου.



Αντίθετα όλες οι εργασίες που θα αναφερθούν έγιναν σε μονάδες με ψηλό επιπολασμό αλλά και επίπτωση λοιμώξεων σε ασθενείς που έλαβαν PLACEBO είτε είχαν εμβολιασθεί αλλά δεν είχαν αναπτύξει αντισώματα.

Η συχνότητα ανοσοανταπόκρισης (96,6%) και τα επίπεδα του τίτλου των αντισωμάτων που βρήκαμε στο υγιές πρόσωπικό είναι παρόμοια και δεν διαφέρουν από αυτά που αναφέρουν οι Mauras και συν (1978, 1981) δηλαδή 92 και 98% αντίστοιχα. Ψηλή ανοσοανταπόκριση (94%) αναφέρουν επίσης και οι Grosnier και συν (1981) που χρησιμοποίησαν εμβόλιο όμοιο με το δικό μας (του ινστιτούτου PASTEUR). Μεγάλο ποσοστό ανοσοανταπόκρισης 96% και 100% αναφέρουν επίσης οι Szmuness και συν (1982) καθώς και οι Matsaniotis και συν (1981) αντίστοιχα που χρησιμοποίησαν το αμερικανικό εμβόλιο της M.S.D.

Η συχνότητα ανάπτυξης αντισωμάτων στους ασθενείς μας βρέθηκε 35%, 25,8%, 38,5%, 25% και 66,6% στους 3, 6, 9, 12 και 14 μήνες μετά τον εμβολιασμό και είναι από τις χαμηλότερες που έχουν μέχρι σήμερα δημοσιευθεί.

Οι Mauras και συνεργάτες σε μια συνεχή σειρά εργασιών τους (Mauras et al 1976, 1978, 1981) χρησιμοποιώντας το ίδιο εμβόλιο αναφέρουν μια συχνότητα ανάπτυξης αντισωμάτων σε 60,64 και 68% των Γάλλων αιμοκαθαρομένων που εμβολίασαν με 3 ή 4 δόσεις. Η συχνότητα αυτή αναφέρεται στο χρονικό διάστημα 6, 8 και 10 μήνες μετά την 4η δόση του εμβολίου και μπορεί έτσι να συγκριθεί με τα αποτελέσματά μας στους 6, 9 και 12 μήνες.

Βέβαια η σύγκριση αυτή ευνοεί τα αποτελέσματα των Mauras και συν αφού γι' αυτούς ανοσοανταπόκριση θεωρήθηκε γενικά "η ανάπτυξη αντισωμάτων" χωρίς να λαμβάνονται υπ' όψη τα επίπεδα του τίτλου.



Παρ' όλα αυτά επειδή οι τίτλοι των αντισωμάτων δεν εκφράσθηκαν σε mIU/ml αλλά σε URI (δηλ. μονάδες RIA) η σύγκριση είναι δύσκολη.

Παρόμοια συχνότητα ανάπτυξης αντισωμάτων με τους Maupas και συν (1981) αναφέρουν οι (Goudeau και συν 1982) οι οποίοι χρησιμοποίησαν το ίδιο με μας εμβόλιο αλλά είχαν τα ίδια χαλαρά κριτήρια με τους Maupas και συν όσον αφορά την ανοσοανταπόκριση. Και η συχνότητα αυτή αναφέρεται σε χρόνο πριν την επαναληπτική δόση. Στις εργασίες αυτές δεν υπάρχει συχνότητα ανοσοανταπόκρισης μετά την επαναληπτική δόση. Λίγο χαμηλότερη συχνότητα ανάπτυξης αντισωμάτων (60%) αναφέρουν οι Crosnier και συν (1981) που χρησιμοποίησαν και αυτοί το ίδιο εμβόλιο σε 3 μόνο δόσεις αλλά θεωρούν σαν κριτήριο ανοσοανταπόκρισης τίτλο αντισωμάτων $\geq 10\text{mIU/ml}$ και την διατήρησή του τουλάχιστον για 5 συνεχείς μήνες. Η συχνότητα αυτή αναφέρεται επίσης πριν από την επαναληπτική δόση.

Οι Benhamou και συν (1984) χρησιμοποιώντας εμβόλιο και κριτήρια ανοσογονικότητας όμοια με τα δικά μας αναφέρουν συχνότητα ανάπτυξης αντισωμάτων σε ομάδα ασθενών που έλαβε τρεις δόσεις εμβολίου σε 50% στους 6 μήνες και 45,6% στους 12 μήνες μετά την 1η δόση.

Στην εργασία αυτή αναφέρεται ότι για την ίδια ομάδα ασθενών η ανοσογονικότητα του εμβολίου 15 μήνες μετά την 1η δόση ήταν 68%.

Τα αποτελέσματα αυτά μπορούν να συγκριθούν με τα δικά μας γιατί χρησιμοποιούμε το ίδιο εμβόλιο και τα ίδια κριτήρια ανοσογονικότητας. Έτσι οι αντίστοιχες συχνότητες ήταν για μας 27,8%, 25% και 66,6% στους 6, 12 και 14 μήνες αντίστοιχα.

Μια παρόμοια τάση μείωσης της συχνότητας των ασθενών που αναπτύσσουν αντισώματα παρ'όλο που τα εμβόλια, η



δόση και το σχήμα εμβολιασμού δεν είναι ίδια, παρατηρείται και στις ανακοινώσεις των ομάδων που χρησιμοποιούν το εμβόλιο της M. S.D.

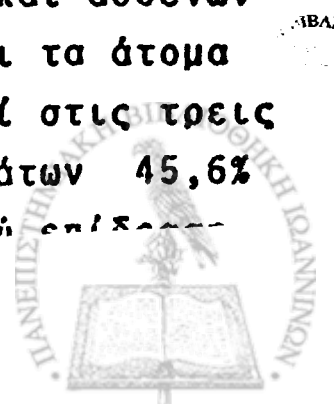
Έτσι σε αρχικές μελέτες οι Stevens και συν (1980) βρήκαν 6 μήνες μετά την 1η δόση συχνότητα ανάπτυξης αντισωμάτων 80% και μετά την αναμνηστική δόση 89%. Το ίδιο σχεδόν ψηλή (82%) είναι η συχνότητα που αναφέρεται από την Bergamini και συν (1983) σε Ιταλούς αιμοκαθαρόμενους μετά την αναμνηστική δόση.

Παρ'όλα αυτά σε πρόσφατη ανακοίνωση από την Stevens και συν (1984) σε πολύ μεγαλύτερο αριθμό αιμοκαθαρόμενων (562 ασθενείς) και με κριτήρια λιγότερο αυστηρά από αυτά των ερευνητών (Crosnier et al 1981, Benhamou et al 1984) η συχνότητα ανάπτυξης αντισωμάτων 7 μήνες μετά την 1η δόση (δηλ. ένα μήνα μετά την επαναληπτική) ήταν μόνο 62,8% και 24 μήνες μετά 49,1%.

Ως προς τη χρησιμότητα της 4ης δόσης σε άτομα που δεν ανταποκρίθηκαν στις 3 δόσεις παρατηρήσαμε ότι μόνο 1 άτομο από τα 8 ανέπτυξαν αντισώματα (12,5%).

Για μας η έγκαιρη εμφάνιση αντισωμάτων που έγινε κύρια στους ασθενείς που έλαβαν μόνο 3 δόσεις ήταν και το πιο θετικό προγνωστικό σημείο ότι οι ασθενείς αυτοί θα διατηρήσουν τους τίτλους τους.

Αντίθετα οι Maupas και συν (1981) και οι Gondeau και συν (1982) παρατήρησαν ότι 46% των ασθενών τους που δεν απάντησαν στην 3η δόση απάντησαν στην 4η δόση που έγινε σχεδόν στο ίδιο χρονικό διάστημα που έγινε και στους δικούς μας ασθενείς. Σε άλλη εργασία (Benhamou et al 1984) που συγκρίνεται η ανοσοανταπόκριση ασθενών που έλαβαν 3 δόσεις και ασθενών που έλαβαν 4 δόσεις (χωρίς αυτό να σημαίνει ότι τα άτομα που έλαβαν 4 δόσεις δεν είχαν ήδη ανταποκριθεί στις τρεις δόσεις) αναφέρεται συχνότητα ανάπτυξης αντισωμάτων 45,6% αντίστοιχα, γεγονός που δείχνει, κάποια ευνοϊκή επίδραση



των 4 δόσεων σε σχέση με τις 3 δόσεις.

Παρ' όλα αυτά η άποψή μας ενισχύεται επίσης από την μελέτη των Stevens et al (1980). Στη μελέτη αυτή χορηγήθηκαν 2 ή 3 δόσεις του εμβολίου της M.S.D. σε νεφροπαθείς ασθενείς και δεν βρέθηκε διαφορά στην συχνότητα ανάπτυξης αντισωμάτων.

Σε 2 ασθενείς που έλαβαν 4 δόσεις εμβολίου παρατηρήσαμε ανάπτυξη αντισωμάτων καθυστερημένα δηλ. 14 μήνες μετά την 1η δόση ή 2 μήνες μετά την επαναληπτική.

Η παρατήρηση αυτή που έχει γίνει βέβαια και από άλλους ερευνητές (Cronier et al 1981 α, Gondeau et al 1982) πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψη για την αξιολόγηση της ευνοϊκής επίδρασης της 4ης δόσης γιατί μπορεί επίσης ευκολα να υποστηριχθεί ότι η θετική αυτή ανταπόκριση οφείλεται απλά και μόνο στην επαναληπτική δόση.

Εμείς γενικά πιστευουμε (σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας) ότι η 4η δόση σε ασθενείς που δεν απάντησαν σε 3 δόσεις δεν είναι τόσο ευνοϊκή όσο αναφέρουν οι Mauras και συν. (1981) και οι Gondeau και συν. (1982).

Όσον αφορά τα επίπεδα του τίτλου των αντισωμάτων που ανέπτυξαν οι ασθενείς μας η συζήτησή τους είναι σχεδόν αδύνατη. Οι λόγοι είναι ότι δεν χρησιμοποιούνται οι ίδιες μονάδες μέτρησης αλλά και η ίδια μεθοδολογία.

Γενικά μπορούμε να πούμε ότι όσοι από τους ασθενείς μας απάντησαν, είχαν χαμηλούς αλλά προσιτατευτικούς τίτλους τους οποίους και διατήρησαν σχεδόν όλοι μέχρι την αναμνηστική δόση.

Οι τίτλοι των ασθενών αυτών βελτιώθηκαν σε πολύ ικανοποιητικά επίπεδα μετά την αναμνηστική δόση και σε ορισμένους σε πολύ ψηλά επίπεδα (> 100 mIU/ml) παρόμοια με τους τίτλους στα υγιή άτομα.



Τέλος η ανοσοανταπόκριση των νεφροπαθών στον εμβολιασμό δεν φάνηκε να σχετίζεται θετικά ή αρνητικά με αρκετές από τις παραμέτρους (βιοχημικές, αιματολογικές κ.λπ) που εξετάσθηκαν.

Οι δερμοαντιδράσεις με διάφορα αντιγόνα αποτελούν σπουδαία πηγή πληροφοριών για την εκτίμηση της κυτταρικής ανοσίας σε διάφορες ομάδες ασθενών.

Παρ'όλο που στην ουραιμία έχουν περιγραφεί διάφορες ανοσολογικές διαταραχές (Drutz 1979) και σχεδόν όλες οι μέθοδοι εκτίμησης του κυτταρικού σκέλους της ανοσίας βρίσκονται παθολογικές, οι ασθενείς μας είχαν στην ίδια συχνότητα με τον υπόλοιπο γενικό πληθυσμό ασθενών, θετικές τις δερμοαντιδράσεις. Η καλή αυτή συσχέτιση οφείλεται πιθανά στο γεγονός ότι μερικοί από τους ασθενείς των Κωνσταντόπουλου και συνεργατών (1982) ήταν επίσης ανοσοκατασταλμένοι. Πέρα όμως απ'αυτό φαίνεται ότι το κυτταρικό σκέλος της ανοσίας δεν είναι ιδιαίτερα παθολογικό στους ασθενείς μας.

Η έλλειψη συσχέτισης της ανοσοανταπόκρισης και της απάντησης στα διάφορα δερματικά Tests μας στέρησε πιθανόν από μία ουσιώδη προγνωστική δοκιμασία της οποίας και μόνο οι οικονομικές επιπτώσεις θα ήταν αξιόλογες όσον αφορά τη χορήγηση του εμβολίου μόνο σε άτομα που εκ των προτέρων θα ήταν γνωστό ότι θα ανταποκρίνονταν.

Βέβαια το μικρό δείγμα των διαθέσιμων ασθενών που μελετήσαμε δεν επιτρέπει οπωσδήποτε την εξαγωγή απόλυτων συμπερασμάτων.



Ι V . Σ Υ Μ Π Ε Ρ Α Σ Μ Α Τ Α

- 1) Το εμβόλιο ΗΕVAC - Β βρέθηκε ασφαλές και με ελάχιστες ασήμαντες παρενέργειες κατά τη διάρκεια της 14μηνης παρακολούθησης τόσο των υγιών ατόμων του προσωπικού όσο και των αιμοκαθαρόμενων ασθενών της μονάδας μας.
- 2) Η συχνότητα ανοσοανταπόκρισης, τα επίπεδα και η διατήρηση του τίτλου των αντισωμάτων στο υγιές προσωπικό βρέθηκαν απόλυτα ικανοποιητικά και σε συμφωνία με τα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας.
- 3) Η συχνότητα ανοσοανταπόκρισης, τα επίπεδα του τίτλου και η διατήρησή τους βρέθηκαν στους ασθενείς μας (όσο είναι επιτρεπτή η σύγκριση) χαμηλότερα από τα αναφερόμενα στη διεθνή βιβλιογραφία. Δεν έχουμε καμμία εξήγηση για το φαινόμενο αυτό.
- 4) Η δυνατότητα ενός νεφροπαθούς να ανταποκριθεί στο εμβόλιο κατά της ηπατίτιδας Β δεν βρέθηκε να σχετίζεται με διάφορες παραμέτρους (βιοχημικές, αιματολογικές κ.λ.π.) όπως επίσης δεν βρέθηκε να σχετίζεται με την λειτουργικότητα του κυτταρικού σκέλους της ανοσίας που εκφράζεται με τις δερματοαντιδράσεις ((Skin Tests).



Υ.Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Η

Ελέγξαμε ορολογικά νια δείκτες λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β 55 αιμοκαθαρόμενους ασθενείς και 81 άτομα του προσωπικού του Νοσοκομείου μας (γιατροί, αδελφές, παρασκευάστριες). Ο έλεγχος έγινε με ανοσοενζυματική μεθοδο (ELISA) και ανιχνεύτηκαν οι δείκτες HBsAg, anti-HBc, anti-HBs.

Εμβολιάσθηκαν οι 22 ευαίσθητοι ασθενείς και 32 από τα ευαίσθητα άτομα του προσωπικού με το εμβόλιο HEVAC-B του Ινστιτούτου Pasteur. Οι εμβολιασμένοι (προσωπικό και ασθενείς) παρακολουθήθηκαν κλινικά και εργαστηριακά νια 14 μήνες μετά την 1η δόση του εμβολίου.

Θεωρήσαμε ότι ανταποκρίθηκαν στον εμβολιασμό όσοι ανέπτυξαν τίτλους αντισωμάτων πάνω από 10 mIU/ml σε δύο συνεχείς αιμοληψίες. Κριτήριο ολικής ανοσοανταπόκρισης θεωρήθηκε η ανάπτυξη τίτλου αντισωμάτων > 10 mIU/ml μετά την επαναληπτική δόση. Παράλληλα ελέγξαμε μόνο στους ασθενείς, το σκέλος της κυτταρικής ανοσίας με τις δερμοαντιδράσεις φυματίνης, αντιγόνου παρωτίτιδας και αντιγόνου τριχόφυτου.

Σε όσους ασθενείς δεν ανταποκρίθηκαν στις 3 δόσεις εμβολίου έγινε και 4η δόση ένα μήνα μετά την 3η δόση.

Συνολικά παρακολουθήθηκαν νια το 14μηνο χρονικό διάστημα 12 ασθενείς (4 έλαβαν 3 δόσεις και 8 έλαβαν 4 δόσεις του εμβολίου) και 30 άτομα του προσωπικού που έλαβαν 3 δόσεις του εμβολίου. Η αναμνηστική δόση έγινε τόσο στους ασθενείς όσο και στο προσωπικό 12 μήνες μετά την 1η δόση.

Το εμβόλιο προκαλούσε ελάχιστες ασήμαντες παρενέργειες τόσο στους υγιείς όσο και στους αιμοκαθαρόμενους ασθενείς.

Δώδεκα μήνες μετά την 1η δόση 25% (3/12) των ασθενών και 96.6% (23/30) του προσωπικού και 14 μήνες μετά 66.7% (8/12) των ασθενών και 96.6% (29/30) του προσωπικού είχαν ανταποκριθεί στον εμβολιασμό σύμφωνα με τα κριτήρια της ανοσοανταπόκρισης.



Η ανοσοανταπόκριση των αιμοκαθαρόμενων ασθενών και τα επίπεδα του τίτλου των αντισωμάτων βρέθηκαν χαμηλότερα από τα αναφερόμενα στη διεθνή βιβλιογραφία παρ'όλο που δεν είναι απόλυτα επιτρεπτή η σύγκριση.

Δεν παρατηρήσαμε στους ασθενείς μας που δεν ανταποκρίθηκαν στις 3 δόσεις του εμβολίου σαφή ευνοϊκή επίδραση στην ανοσοανταπόκριση μετά την 4η δόση γεγονός που πιθανώς οφείλεται στο μικρό αριθμό εμβολιασμένων ασθενών.

Βρέθηκε ότι η ανοσοανταπόκριση των ασθενών μας δεν σχετίζεται διάφορες αιματολογικές και βιοχημικές παραμέτρους ούτε με την τουργικότητα του κυτταρικού σκέλους της ανοσίας.



THE IMMUNORESPONSE OF HAEMODIALYSED PATIENTS TO
HEPATITIS B (HEVAC-B) VACCINE

A Thesis
by
Dr. Michael V. Pappas

VI. SUMMARY

We checked the presence of markers for hepatitis B infection in the sera of 55 haemodialysed patients and of 81 healthy subjects (Doctors, nurses, technicians) of our hospital.

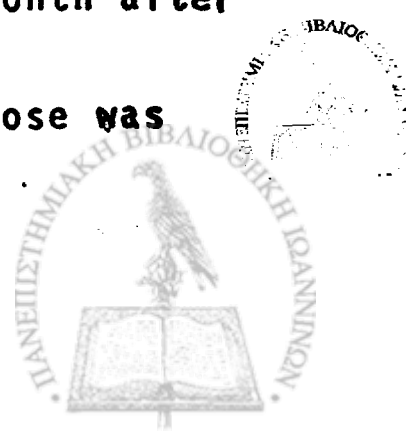
We used the Enzyme-Linked immunoassay (ELISA) technique and the markers tested were: HBsAg, anti-HBc and anti-HBs.

Twenty two patients were found to be susceptible and were vaccinated with the HEVAC-B (Institut Pasteur production) vaccine.

Thirty two of the susceptible healthy subjects were also vaccinated with the same vaccine. A total of 12 patients and all the vaccinated healthy subjects were followed for 14 months.

Three injections (of 1ml of the vaccine) were given to all 32 healthy subjects and to 4 patients. Eight patients were not responded to three doses and they were given a 4th injection of the vaccine 1 month after the 3rd injection.

A booster dose 12 months after the first dose was



also given to all vaccinated persons. Responders were considered to be those with at least, 2 successive blood samples with anti-HBs titers > 10 mIU/ml during the 12 months interval of follow-up: Titers > 10 mIU/ml after the booster dose was considered as the criterion of total immunoresponse.

The cell mediated immunity of our patients was also checked by using skin tests with the following antigens PPD, Mumps and Trichophyton.

Using the above criteria the percentages of responders within 12 months after the first injection were: 25% (3/12) and 96,6% (29/30) in patients and healthy subjects respectively.

However 2 months after the booster dose (14 months after the 1st dose) the frequency of patients responded was increased to 66,7 (8/12) while the percentage of responders in the healthy subjects was still high (96,6%).

The results of this study showed that the immunoresponse of our haemodialysed patients as well as the levels of anti-HBs titers were lower than those reported in the international literature. This is more obvious for the the interval before the booster dose.

Contrary to the literature are also the results regarding the usefulness of the 4th dose which we found to has no favorable effect in the improvement of the immunoresponse of the haemodialysed patients.

Finally we found no correlation between the frequency of the immunoresponse of the patients and the various parameters tested (including skin tests).



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Aach RD, Lander JJ, Sherman LA, Hiller WY, Kahn RA, Gitnick GL, Hollinger FB, Weich J, Szmuness W, Stevens CE, Kellner A, Weiner JM, Mosley JW; Transfusion-transmitted viruses: Interim analysis of hepatitis among transfused and non-transfused patients. In: Viral hepatitis edited by Vyas GN, Cohen SN, Schmid R: Philadelphia Franklin Institute Press, 1978 p 383.
- Αδάμ Γ., Ρουμελιώτου Α., Δελησάββας Μ., και Παπασευαγγέλου Γ. (1978) Επιδημιολογικοί χαρακτήρες λοιμώξεων εξιού ηπατίτιδος Β εις ίδρυμα καθυστερημένων παιδιών. Ιατρική 34 : 433, 1978.
- Adamowicz P. et al: Large scale production of a hepatitis B vaccine. In: Hepatitis B vaccine, edited by Maupas P., Guesry P. Elsevier North Holland, Amsterdam 1980 p.37.
- Albin C and Robinson W.S. 1980. Protein Kinase in the hepatitis B viral core. J. Virol 34: 297, 1980.
- Aldershvile J, Frösner GG, Nielsen JO, Hardt F, Deinhardt F, Skinhøj P: The Copenhagen hepatitis acuta programme. Hepatitis B e antigen and antibody measured by radioimmunoassay in acute hepatitis B surface antigen positive hepatitis. J Infect Dis 141:293, 1980.



- Almeida J.D., Rubenstein D. and Stott E.J. New antigen-antibody system in Australia-antigen positive hepatitis. *Lancet* 2: 1225, 1971.
- Almeida JD, Chisholm GD, Ku AI, MacGregor AB, Mackay DH, O'Donoghue EPN, Shackman R, Waterson AP: Possible air-borne spread of serum hepatitis virus within a haemodialysis unit. *Lancet* 2:849, 1971a.
- Alter HJ, Purcell RH, Holland PV, Feinstone SM, Morrow AG, Monitsugu Y: Clinical and serological analysis of transfusion-associated hepatitis. *Lancet* 2:838, 1975.
- Bacon PA, Doherty SM, Zuckerman AJ: Hepatitis B antibody in polymyalgia rheumatica. *Lancet* 2:476, 1975.
- Bancroft W.H., Mundon F.K. and Russell P.K. Detection of additional antigenic determinants of hepatitis B antigen. *J. Immunol.* 109: 842, 1972.
- Barker LF, Murray R: Acquisition of hepatitis associated antigen: clinical features in young adults. *JAMA* 216: 1970, 1971.
- Barker LF., Shulman NR., Murray R., Hirschman R.J., Ratner F., Diefenbach WCL. and Geller HM. Transmission of serum hepatitis. *JAMA* 211: 1509, 1970.
- Barker LF., Peterson MR., Shulman RN. and Murray R. Antibody responses in viral hepatitis, type B. *JAMA* 223: 1005, 1978.
- Barin F., André M., Goudeau A., Coursaget P. and Maupas P. Large scale purification of hepatitis B surface antigen (HBsAg). *Ann. Microbiol. (Inst. Pasteur)* 129: 87, 1978.



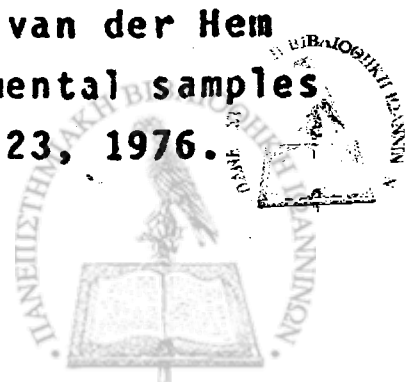
- Bayer ME., Blumberg BS. and Werner B. Particles associated with Australia antigen in sera of patients with leukemia, Down's syndrome and hepatitis. *Nature* 218 :1057,1968.
- Beasley RP, Trepo C, Stevens CE, Szmuness W: The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *Am J Epidemiol* 105:94, 1977.
- Beasley RP, Hwang L-Y, Lin C-C, Chien CS: Hepatocellular carcinoma and hepatitis B Virus: a prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet* 2:1129, 1981.
- Benhamou E., Courouse AM., Jungers P., Laplanche A., Degos F., Brangier J. and Crosnier J. Hepatitis B vaccine: randomized trial of immunogenicity in hemodialysis patients. *Clin. Nephrology* 21: 143,1984.
- Bergamini F., Zanetti RA., Ferroni P., Tanzi E., Minetti L., Perego A., Civati G., Mecca G., Licini R., Sereni F., Ghio L. and Piccoli P. Immune response to hepatitis B vaccine in staff and patients in renal dialysis units. *J. of Infect.* 7: 35,1983.
- Berquist KR, Maynard JE, Murphy BL: Infectivity of serum containing HBsAg and antibody to e antigen. *Lancet* 2: 1026, 1976.
- Βιολάκη Μ., Βυσσούλης Χ., Μπίλλης Α., Παπσευαγγέλου Γ., Τσεβρένης Ιππ. και Χατζηγιάννης Στ. Ιογενής ηπατίτις Β. Συζήτηση Στρογγύλης Τραπεζής. *Αρχ. Ιατρ. Εταιρ. Τόμος 2, τεύχ. 1,1976.*
- Blumberg BS: Serum proteins and iso-precipitins. *Bull NY Acad. Med* 40:377, 1964.



- Blumberg BS., Alter HJ. and Visnich S. A "new" antigen in leukemia sera. JAMA 191: 541,1965.
- Bone JM Outbreak of dialysis associated hepatitis in Edinburgh 1969-70. Proc. europ. Dialysis Transplant Ass., 8 :189,1971.
- Brummelhuis H. Summary of an International Workshop on Hepatitis B Vaccines, NIAID News. J. Infect. Dis. 140: 644,1979.
- Brynger H, Brunner FP, Chantler C, Donckerwolcke RA, Jacobs C, Kramer P, Selwood NH, Wing AJ: Combined report on regular dialysis and transplanation in Europe X 1979. Proc. Eur. Dial Transpl Assoc 1980, 17, 1980.
- Brzosko WJ, Krawczynski K, Nazarewicz T, Morzycka M, Nowostawski A: Glomerulonephritis associated with hepatitis B surface antigen immune complexes in children Lancet 2:477, 1974.
- Burell CJ., Mackay P., Greenaway PJ., Hofschneider PH. and Murray K. Expression in Escherichia coli of hepatitis B virus DNA sequences cloned in plasmid pBR-322. Nature (London) 279: 43,1974.
- Cabasso V. (1979) Summary of an International Workshop on Hepatitis B Vaccines, NIAID News. J. Infect. Dis 140 :644,1979.
- Chairez R., Hollinger FB., Melnick JL., Dreesman GR. Biophysical properties of purified morphologic forms of hepatitis B antigen. Intervirology 3:129,1974.
- Chairez R., Hollinger FB., Brunschwig JP., Dreesman GR Comparative biophysical studies of hepatitis B anti, gen, subtypes adw and ayw. J. Virol. 15:182,1975.



- Chisari FV, Routenberg JA, Anderson DS, Edgington TS: Cellular immune reactivity in HBV-induced liver disease. In: Viral hepatitis edited by Vyas GN, Cohen SM, Schmid R. Philadelphia, Franklin Institute Press, 1978, p 245.
- Couroucé-Pauty AM, Delons S, Soulier JP: Attempt to prevent hepatitis by using specific anti-HBs immunoglobulin. Am J Med Sci 270:375, 1975.
- Couroucé AM., Plancon A. and Soulier JP. Distribution of HBsAg subtypes in the World. Second International IABS symposium on viral hepatitis. Abstract No.10, 1982.
- Crosnier J., Jungers P., Couroucé AM., Laplanche A., Benhamou E., Degos F., Lacour B., Prunet P., Cerisier Y. and Guesry P. Randomised placebo-controlled trial of hepatitis B surface antigen vaccine in French haemodialysis units: I, Medical staff. Lancet 1:455, 1981.
- Crosnier J., Jungers R., Couroucé AM., Laplanche A., Benhamou E., Degos F., Lacour B., Prunet P., Cerisier Y. and Guesry P. Randomised placebo-controlled trial of hepatitis B surface antigen vaccine in French haemodialysis units: II, Haemodialysis patients. Lancet 1 : 797, 1981a.
- Dane DS., Cameron CH. and Briggs M. Virus like particles in serum of patients with Australia-antigen associated hepatitis. Lancet 1 : 695, 1970.
- Dankert J, Uitentuis J, Houwen B, Tegzess AM, van der Hem GK: Hepatitis B surface antigen in environmental samples from hemodialysis units. J Infect Dis 134:123, 1976.



- Desmyter J, Bradburne AF, Vermylen C, Daneels R, Beolaert J: Hepatitis B immunoglobulin in prevention of HBs antigenaemia in haemodialysis patients. Lancet 2:377, 1975.
- Dreesman GR., Hollinger FB., and Melnick JL. Biophysical and biochemical properties of purified preparations of hepatitis B surface antigen (HBsAg). Am. J. Med. Sci. 270 :123,1975.
- Drueke T, Barbanel C, Jungers P, Digeon M, Poisson M, Brivet F, Trecan G, Feldmann G, Crosnier J, Bach JF: Hepatitis B antigen-associated periarteritis nodosa in patients undergoing long-term hemodialysis. Am J Med 68:86, 1980.
- Drutz D.J. (1979) Altered cell-mediated immunity and its relationship to infection susceptibility in patients with uremia. Dial. Transplant. 8: 320,1979.
- Dudley FJ, Guistino V, Sherlock S: Cell mediated immunity in patients positive for hepatitis-associated antigen. Br Med J 4:754, 1972.
- Eleftheriou N, Thomas HC, Heathcote J, Sherlock S: Incidence and clinical significance of e antigen and antibody in acute and chronic liver disease. Lancet 2: 1171, 1975.
- Fainman SV, Berris B, Rebane A, Sinclair JC, Wilson S, Wrobel D: Failure to detect hepatitis B surface antigen (HBsAg) in feces of HBsAg positive persons. J Infect Dis 140:407, 1979.
- Gerety RJ: Hepatitis B transmission between dental and medical workers and patients. Ann Int Med 95:229,1981.



- Gerin JL., Purcell RH., Hoggan MD., Holland PV. and Chanock RM. Biophysical properties of Australia antigen. *J. Virol.* 4: 763, 1969.
- Gianotti F: Hepatitis B antigen in papular acrodermatitis in children. *Br Med J* 3:169, 1974.
- Gocke DJ: Extra-hepatic manifestations of viral hepatitis. *Am J Med Sci* 270:49, 1975.
- Goudeau A., Coursaget P., Barin F., Dubois F., Chiron JP., Denis F. and Diop Mar. I. Prevention of hepatitis B by active and passive-active immunization. In *Viral Hepatitis*. W. Szmuness, H.S. Alter. J. Haynard ed. The Franklin Institute Press, 1982.
- Grady GF, Lee VA: Hepatitis B. Immune globulin-prevention of hepatitis from accidental exposure among medical personnel. *N Engl J Med* 293:1067, 1975.
- Grady GF, Gitnick GL, Prince AM, Kaplan KM, Fawaz KA, Vyas GN, Schmid R, Levitt MD, Galambos JT, Bynum TE, Senior JR, Akdamar K, Singleton JW, Clowdus BF, Steigman F, Aach RD, Schiff GM, Winkleman EL, Hersch T, Murphy BL, Hindman SH, Maynard JE: Relation of e antigen to infectivity of HBsAg positive inoculations among medical personnel. *Lancet* 2:492, 1976.
- Guistino V, Dudley FJ, Sherlock S: Thymus dependent lymphocytic function in patients with hepatitis-associated antigens. *Lancet* 2:850, 1972.
- Gurland HJ, Brunner FP, v Dehn H, Härlen H, Parsons FM, Schärer K. Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, III, 1972. *Proc Eur Dial Transpl Assoc* 10:XVII, 1973.



Gust ID, Dimitrakakis M, Zimmet P: Studies on hepatitis B surface antigen and antibody in Nauru. Am J Trop Med Hyg 27:1030, 1978.

Hawkes RA, Vale TG, Marshall JD: Contrasting seroepidemiology of Australia antigen and arbovirus antibodies in New Guinea. Am J Epidemiol 95:228, 1972.

Heathcote J, Cameron CH, Dane DS: Hepatitis B antigen in saliva and semen. Lancet 1:71, 1974.

Hilleman M, Buynak E, Roehm R, Tytell A, Bertland A and Lampson G. Purified and inactivated human hepatitis B vaccine: progress report. Amer. J. Med. Sci. 270 :401,1975.

Hilleman MR, Bertland AV, Buynak EB, Lampson GP, McAller WJ, McLean AA, Roehm RR and Tytell AA (1978) Clinical and laboratory studies of HBsAg vaccine, p 525. In: Vyas G. Cohen S.M. Schmid, R. eds. Viral hepatitis. Philadelphia Franklin institute Press

Hoofnagle JH, Gerety RJ and Barker LF Antibody to hepatitis B virus core in man. Lancet 2:869,1973.

Hoofnagle JH, Gerety RJ, Ni LY, Barker LF: Antibody to hepatitis B core antigen:a sensitive indicator of persistent viral replication. N Engl J Med 290:1336, 1974.

Hoofnagle JH, Gerety RJ, Barker LF: Antibody to Hepatitis B core antigen. Am J Med Sci 270:179, 1975.

Hoofnagle JH, Seef LB, Bales BZ, Wright EC, Zimmerman HJ: The veterans Administration Cooperative Study Group. Passive-active immunity from hepatitis B immune globulin. Ann Intern Med 91:813, 1979.



Hruska JF, Clayton DA, Rubenstein JLR and Robinson WS
Structure of hepatitis B Dane particle DNA
before and after the Dane particle DNA polymerase
reaction. J. Virol. 21: 666,1977.

Ibrahim AI, Vyas GN, Perkins HA: Immune response to he-
patitis B surface antigen. Infect Immun 11:137, 1975.

Iwarson S, Ahtmen J, Eriksson E, Hermodsson S, Kjellman
H, Ljunggren C, Selander D: Hepatitis B immune glo-
bulin in prevention of hepatitis B among hospital
staff members. J Infect Dis 135:473, 1977.

Jones PO, Goldsmith HJ, Wright FK, Roberts C and Watson
DL Viral hepatitis: a staff hazard in dialysis
units. Lancet, i: 835,1967.

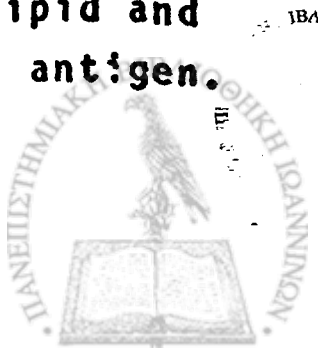
Kaplan PM, Greenman RL, Gerin JL, Purcell RH and Robin-
son WS DNA polymerase associated with human
hepatitis B antigen. J. Virol. 12 :995,1973.

Kaplan PM, Gerin JL, Alter HJ: Hepatitis B - specific
DNA polymerase activity during post-transfusion hepa-
titis. Nature 249 : 762, 1974.

Karelin VP, Babaeva EE, Gubenko EF, Kaulen KD and Zhdanov
MV A vaccine prepared from the 22 nm particles
of surface Hepatitis B antigen (HBsAg). J. Med. Virol
5 : 331,1980.

Katz D, Melnick JL and Hollinger BF Characteriza-
tion of HBsAg by physicochemical and immunochemical
methods. J. Med. Virol. 5 : 87,1980.

Kim CY and Bissel DM Stability of the lipid and
protein of hepatitis-associated (Australia) antigen.
J. Infect. Dis. 123: 470 ,1971.



- Kleinknecht D, Couroucé AM, Delons S, Naret C, Adhemar SP, Ciancioni C, Fermanian J: Prevention of hepatitis B in hemodialysis patients using hepatitis B immunoglobulin. *Clin Nephrol* 8:373, 1977.
- Knodell RG, Conrad ME, Ishak KG: Development of chronic liver disease after acute non-A, non-B post-transfusion hepatitis. *Gastroenterology* 72:902, 1977.
- Koff RS, Slavin MM, Connelly LJD, Rosen DR: Contagiousness of acute hepatitis B. *Gastroenterology* 72:297, 1977.
- Krugman S, Giles JP: Viral hepatitis. New light on an old disease. *JAMA* 212:1019, 1970.
- Krugman S, Giles JP, Hammond J: Infectious Hepatitis: evidence for two distinctive clinical epidemiological and immunological types of infection. *JAMA* 200:365, 1967.
- Krugman S, Giles JP and Hammond J. Hepatitis virus: effect of heat on the infectivity and antigenicity of the MS-1 and MS-2 strains. *J. Infect. Dis.* 122:432, 1970.
- Krugman S, Giles JP, Hammond J: Viral hepatitis, type B (MS-2 strain): prevention with specific hepatitis B immune serum globulin. *JAMA* 218 :1665, 1971.
- Κωνσταντόπουλος Στ., Οικονόμου Ε., Μουτσόπουλος Χ.; Η αξιολόγηση της επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας με συνδυασμό δερμοαντιδράσεων και η σημασία τους σε αρρώστους με αρνητική φυματινοαντίδραση. 8ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο 1982. Σελ. 213.



87
La Force FM, Nelson M: Air-rinsing after dialysis: a mode of transmission of hepatitis virus. JAMA 233: 331, 1975.

Landers TA., Greenberg HB. and Robinson WS.
Structure of hepatitis B Dane particle DNA and nature of the endogenous DNA polymerase reaction. J. Virol. 23: 368, 1977.

Lavene C and Blumberg BS Additional specificities of Australia antigen and the possible identification of hepatitis carriers. Nature 221:195, 1969.

Le Bouvier GL. The heterogeneity of Australia antigen. J. Infect. Dis. 123 :671, 1971.

Le Bouvier GL. Subspecificities of the Australia antigen complex. Amer. J. Dis. Child. 123 :420, 1972.

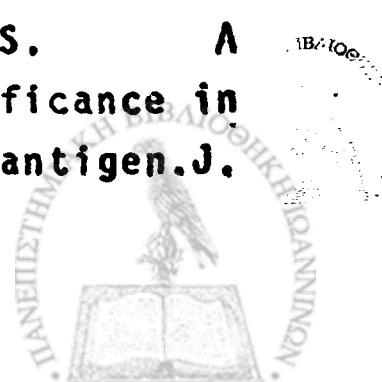
Le Bouvier G.L. and McCollum R.N.
Australia (hepatitis - associated) antigen. Physicochemical and immunological characteristics. Adv. Virus. Res 16:357, 1970.

Levo Y, Gorevic PD, Kassab HJ, Zucher-Franklin D, Franklin EC: Association between hepatitis B virus and essential mixed cryoglobulinemia. N Engl J Med 296:1501, 1977.

Lipman M.B., Hierholzer, W. and Schluenderberg A. Isolation of cores from hepatitis B Dane particles, J. Infect. Dis. 128:664, 1973.

Lutwick LI: Relation between aflatoxin hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma. Lancet 1:755, 1979.

Magnious, L., Lindholm, A., Lundin, P. and Iwarson, S. A new antigen-antibody system: Clinical significance in long-term carriers of hepatitis B surface antigen. J. A.M.A. 231: 356, 1975.



- Marmion, B.P. and Tonkin, R.W. Contract of hepatitis in dialysis units. *Br. med. Bull.*, 28: 169, 1972.
- Matsaniotis, N., Kattamis, C., Laskari, S., Liapaki, K., Valassi-Adam, H. and Dionissopoulou, E. Immune responses to hepatitis B vaccine. *Lancet* 1: 210, 1981.
- Maupas, P., Goudeau, A., Coursaget, P., Drucker, J. and Bagros, P. Immunization against hepatitis B in man. *Lancet* 1: 1367, 1976.
- Maupas, P., Goudeau, A., Coursaget, P., Drucker, J., Barin, F. and Adre, M. Immunization against Hepatitis B in man: A pilot study of two years duration. In: Vyas, G., Cohen, S.N., Schmid, R. eds. *Viral Hepatitis*. Philadelphia: Franklin Institute Press, 1978, p. 539.
- Maupas, P., Chiron, J.P., Barin, F., Coursaget, P., Goudeau, A., Perrin, J., Denis, F. and Diop Mar, I. Efficacy of hepatitis B vaccine in prevention of early HBsAg carrier state in children. Controlled trial in an Endemic Area. (Senegal). *Lancet* 1: 289, 1981.
- Millman, I., Loeb, L.A., Bayer, M.E. and Blumberg, B.S. Australia antigen (a hepatitis-associated antigen). Purification and physical properties. *J. exp. Med* 131: 1190, 1970.
- Mosley, J.W., Edwards, V.M., Cassey, G., Redeker, A.G. and White, E. Hepatitis virus infection in dentists. *N. Engl. J. Med.* 293: 729, 1975.
- Medical Research Council Working Party of Subcommittee on Hepatitis Prevention in Renal and Associated Units: Experimental studies on environmental



contamination with infected blood during haemodialysis:
J Hyg(Camb) 74: 133,1975.

Murray R, Diefenbach WCL, Ratner F, Leone NC, Oliphant JW:
Carriers of hepatitis virus in the blood and viral
hepatitis in whole blood recipients. II. Confirmation
of carrier state by transmission experiments in volun-
teers. JAMA 154:1072,1954.

Najem GR, Louria DB, Thind IS, Lavenham MA, Gocke MA, Gocke DJ,
Baskin SE, Miller AM, Frankel HJ, Notkin J, Jacobs MG,
Weiner B. Control of hepatitis B infection: The role of
surveillance and an isolation hemodialysis center. JAMA
245:153,1981.

Newberry WH, Sanford JP: Defective cellular immunity in renal
failure: depression of reactivity of lymphocytes to phy-
tohemagglutination by renal failure serum. J Clin Invest
50:1262,1971.

Nielsen JO, Dietrichson O, Elling P, Christoffersen P:
Incidence and meaning of persistence of Australia anti-
gen in patients with acute viral hepatitis: development
of chronic hepatitis. N. Engl J Med 285:1157,1971.

Nielsen JO, Dietrichson O, Juhl E: Incidence and meaning of
the e determinant among hepatitis B antigen positive
patients with acute and chronic liver diseases.
Lancet 2:913,1974.

Obata H, Hayashi N, Motoike Y, Aisainitsu T, Okuda H, Kobayashi
S, Nishioka K: A prospective study on the development of
hepatocellular carcinoma from liver cirrhosis with persi-
stent hepatitis B virus infection. Int J Cancer 25:741,1980.



- Okochi, K. Summary of an international Workshop on Hepatitis B vaccines, NIAID News. J. Infect. Dis. 140:644, 1979.
- Πανέτσος, Σ., Μερίκας, Γ. και Χατζηγιάννης, Σ. Συχνότης αυστραλιανού αντιγόνου εις τροφίμους ψυχιατρικών ιδρυμάτων Αθηνών. Νοσ. Χρον. 33:701, 1971.
- Παπαευαγγέλου, Γ., Κρεμαστινού, Τ., Κυριακίδου, Α., Γιαννακός, Κ. και Τριχόπουλος, Δ. Ενδοοικογενειακή διασπορά του ιού της ηπατίτιδος Β. Ελλ. Μικρ. Εταιρεία 21;139, 1976.
- Papaevangelou, G., Trichopoulos, D., Kremastinou, T. and Papoutsakis, D. Prevalence of Hepatitis B antigen and antibody in prostitutes, Brit. Med. J. 1:256, 1974.
- Papaevangelou, G., Trichopoulos, D., Grammaticopoulos, D. and Vissoulis, C. Epidemiologic study of the modes of spread of viral hepatitis in Greece. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 70:213, 1976.
- Papaevangelou, G., Frösner, G., Economidou, J., Parcha, S. and Roumeliotou, A. Prevalence of hepatitis A and B infections in multiply transfused thalassaemic patients. Br. Med. J. 1: 689, 1978.
- Parsons FM, Brunner FP, Burck HC, Gräser W, Gurland HJ, Härlen H, Schärer K, Spies GW: Statistical report. Proc Eur Dial Transpl Assoc 11:53, 1974.
- Pattison, C. P., Maynard, J. E., Berguist, K. R. and Webster, H. M. Epidemiology of hepatitis B in hospital personnel. Amer. J. Epidem. 101: 59, 1975.
- Peterson, D. L., Chien, D. Y., Vyas, G. N., Nitecki, D. and Bond, H. E. Characterization of polypeptides of HBsAg.



for the proposed "UC vaccine for hepatitis B". In Vyas G.N., Cohen, S.N. and Schmid, R. eds. *Viral Hepatitis*. pp. 569-73. Philadelphia: Franklin Institute Press, 1978.

Polakoff S: Public Health Laboratory Service Survey: Hepatitis in dialysis units in the United Kingdom, *J Hyg (Camb)* 87:443, 1981.

Polakoff, S., Cossart, Y.E. and Tillett, H.E. (1972) Hepatitis in dialysis units in the United Kingdom, *Br. med. J.*, iii:94, 1972.

Popper H, Schaffner F: The vocabulary of chronic hepatitis *N Engl J Med* 284:1154, 1971.

Postic B, Shreiner DP, Hanchett JE, Atchison RW: Containment of hepatitis B virus infection in a hemodialysis unit. *J Infect Dis* 138:884, 1978.

Prince AM, Szmuness W, Mann MK, Vyas GN, Grady GF, Shapiro FL, Suki WN, Friedman EA, Avram MM, Stenzel KH: Hepatitis B immune globulin: Final report of a controlled multicentre trial of efficacy in prevention of dialysis-associated hepatitis. *J. Infect Dis* 137:131, 1978.

Prince A.M., Williams B.A., Tellervo, H., Bardina, L. and Brotman B. Isolation of a virus from chimpanzee liver cell cultures inoculated with sera containing the agent of non-A., non-B hepatitis. *Lancet* ii:1071, 1984.

Purcell, R.H. and Gerin, J.L. Hepatitis B subunit vaccine: a preliminary report of safety and efficacy tests in chimpanzees. *Amer. J. Med. Sci.* 270:395, 1975.



- Purcell, R.H. and Gerin, J.L. Hepatitis B vaccines. On the threshold. *Am. J. Clin. Pathol.* 70:159, 1978.
- Redeker AG: Viral hepatitis; clinical aspects. *Am J Med Sci* 270:9, 1975.
- Redeker AG: Clinical aspects of acute and chronic hepatitis. In: *Viral Hepatitis* edited by Vyas GN, Cohen SN, Schmid R. Philadelphia, Franklin Institute Press 1978, p 425.
- Reesing, H.W., Van Elven, E.H., Brummelhuis, H.G.J. et al: Passive and active immunization against hepatitis B: Results of trials with anti-HBs immunoglobulin and preparation of a HBsAg vaccine in the Netherlands. 17th Congress of the German Society of Blood Transfusion and immunohematology. Frankfurt 3:119-139, 1976.
- Ringertz O, Nyström B: Viral hepatitis in connection with hemodialysis and kidney transplantation. *Scand J Urol Nephrol* 1:192, 1967.
- Ringertz, O., Nystrom, B. and Strom, J. Clinical aspect of an outbreak of hepatitis among personnel in haemodialysis units. *Scand. J. infect. Dis.*, 1:51, 1969.
- Robinson, W.S., Clayton, D.A. and Greenman, R.L. DNA of the human hepatitis B virus candidate. *J. Virol* 14:384, 1974.
- Σακκάς, Ι., Ρουμελιώτου-Καραγιάννη, Α., Παπασευαγγέλου, Γ. και Βυσσούλης, Χ. Συχνότης λοιμώξεων εξ λογενούς ηπατίτιδος επί προσωπικού Νοσοκομείου. *M.M.G* 7:161, 1975.



- Salo R.J, Salo AA, Fahlberg WJ, Elzey JT: Hepatitis B Surface antigen (HBsAg) in peritoneal fluid of HBsAg carriers undergoing peritoneal dialysis. J Med Virol 6:29, 1980.
- Sherlock S: Predicting progression of acute type B hepatitis to chronicity. Lancet 2:354, 1976.
- Sherlock S: Diseases of the liver and Biliary system. Oxford, Edinburgh, Blackwell 1981, p 244.
- Shih, J.W.K. and Gerin, J.L. Proteins of hepatitis B surface antigen J. Virol. 21:347, 1977.
- Shinsky, J.J., Siddiqui, A., Robinson, W.S. and Cohen, S.N. Cloning and endonuclease mapping of the hepatitis B viral genome. Nature (London) 279:346, 1979.
- Shikata, T. (1979) summary of an International Workshop on Hepatitis B Vaccines, NIAID News. J. Infect. Dis. 140:644, 1979.
- Siddiqui A, Sattler F.R. and Robinson, W.S. Restriction endonuclease cleavage map and location of unique features of the DNA of hepatitis B virus, subtype adw₂. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 76:4664, 1979.
- Skelly, J. Summary of an International Workshop on Hepatitis B Vaccines, NIAID News. J. Infect. Dis. 140:644, 1979.
- Steiner, S., Heubner, M.T. and Dreesman, G.R. Major polar lipids of hepatitis B antigen preparations: evidence for the presence of a glycosphingolipid. J. Virol 14:572, 1974.



- Stevens CE, Neurath RA, Beasley RP, Szmuness W:
HBeAg and anti-HBe detection by radioimmunoassay:
correlation with vertical transmission of hepatitis
B virus in Taiwan. *J. Med Virol* 3:237, 1979.
- Stevens, C.E., Szmuness, W., Doddman, A.I., Weseley, S.A. and
Fotino, M. Hepatitis B vaccine: immune respon-
ses in haemodialysis patients. *Lancet* 2:1211, 1980.
- Stevens, C.E., Alter H.J., Taylor, P.E., Zang, E.A., Harley
E.J., Szmuness W, and the dialysis vaccine trial
study group. (1984) Hepatitis B vaccine in patients
receiving hemodialysis: Immunogenicity and efficacy.
N. Engl. J. Med. 311: 496, 1984.
- Sutnick AI, London WT, Gerstley BJS, Cronking MM, Blumberg
BS: Anicteric hepatitis associated with Australia
antigen occurrence in patients with Down's syndrome.
JAMA 205:670, 1968.
- Szmuness, W., Prince, A.M., Grady, G.F., Mann, M.K., Levine, R.W.
Friedman, E.A., Jacobs, M.J., Josephson, A., Ribot, S.,
Shapiro, F.L., Stenzel, K.H., Suki, W.N., and Vyas, G.
Hepatitis B infection: A point-prevalence study in 15
U.S. hemodialysis centers. *J.A.M.A.* 227:901, 1974.
- Szmuness, W., Prince, A.M., Goodman, M., Ehrlich, C., Pick, R.
and Ansari, M. Hepatitis B immune serum globu-
lin in prevention of non-parenterally transmitted
hepatitis B. *N. Engl. J. Med.* 290:701, 1974a.
- Szmuness, W., Much MI, Prince AM, Hoofnagle JH, Cherubin CF,
Harley EJ, Block GH: On the role of sexual behaviour
in the spread of hepatitis B infection. *Ann Intern.
Med* 83:489, 1975.



- Szmuness W., Stevens C.E., Harley E.J. et al
Hepatitis B vaccine in medical staff of hemodialysis units: efficacy and subtype cross-protection
N. Engl. J. Med. 307 :1481,1982.
- Tabor E, Gerety RJ, Vogel CL, Bayler AC, Anthony PP, Chan CH, Barker LF: Hepatitis B virus infections and primary hepatocellular carcinoma. J Natl Cancer Inst 58:1197, 1977.
- Tabor E, Ziegler JL, Gerety RJ: Hepatitis B e antigen in the absence of hepatitis B surface antigen. J Infect Dis 141:289, 1980.
- Takahashi K., Akahane Y., Gotanda T., Mishiro T., Imai M., Miyakawa Y. and Mayumi M. Demonstration of hepatitis e antigen in the core of Dane particles. J. Immunol. 122 :275,1979.
- Teratar H, Kayhan B, Kes S, Karacadag S: HBsAg in sweat. Lancet 2:461, 1974.
- Trepo CG, Zuckerman AJ, Bird RC, Prince AM: The role of circulating B antigen antibody immune complexes in the pathogenesis of vascular and hepatic manifestations in polyarteritis nodosa. J Clin Pathol 27:863, 1974.
- Trepo CG, Magnus LO, Schaefer RA, Prince AM: Detection of e antigen and antibody: correlations with hepatitis B surface and hepatitis B core antigens, liver disease and outcome in hepatitis B infections. Gastroenterology 71:804, 1976.



- Trichopoulos D, Tabor E, Gerety RJ, Xirouchaki E, Sparos L, Munoz N, Linsell CA: Hepatitis B and primary hepatocellular carcinoma in a European population. *Lancet* 2:1217, 1978.
- Tsuji T, Naito K, Tokuyama K, Okada T, Takata S, Shinohara T, Araki K, Egsa K, Nozaki H, Nagashima H, Kosaka K, Chen TC: An epidemiological study of viral hepatitis type B in Taichung, Taiwan. *Acta Med Okayama* 30:417, 1976.
- Wands JR, Walker JA, Davis TT, Waterbury LA, Owens AH, Carpenter CCJ: Hepatitis B in an oncology unit. *N Engl J Med* 291:1371, 1974.
- Weinbren K, Stirling GA: Pathology of viral hepatitis. *Br Med Bull* 28:125, 1972.
- WHO Tech. Rep. Ser. no. 512:1973.
- WHO Weekly Epidemiological Record. 52:253,1977.
- Wilson G: The hazards of immunization. London, The Athlone Press, University of London, 1967, p 111.
- Wolf IL, El Sheikh N, Cullens H, Lee WM, Eddleston ALWF, Williams R, Zuckerman AJ: Enhanced HBsAb production in pathogenesis of fulminant viral hepatitis type B. *Br Med J* 2:669, 1976.

