

السجل الوبائي الأسبوعي

2 تشرين الأول/أكتوبر 2009، السنة الرابعة والثمانون

رقم 40، 2009، 84، 420-405

<http://www.who.int/wer>

المحتويات:

- اللقاحات المضادة لالتهاب الكبد الوبائي البائي
- شبكة المختبرات العالمية لشلل الأطفال. المشاورة السنوية غير الرسمية الخامسة عشرة
- التصويبات

اللقاحات المضادة لالتهاب الكبد الوبائي البائي

ورقة موقف منظمة الصحة العالمية

بناءً على تكليف المنظمة بتقديم الإرشادات للدول الأعضاء بشأن الأمور المتعلقة بالسياسات الصحية، تقوم المنظمة بإصدار سلسلة من أوراق الموقف المحدثة بانتظام حول اللقاحات وتوليفة من اللقاحات المضادة للأمراض التي تؤثر على الصحة العمومية على الصعيد الدولي. وتعني هذه الأوراق بالأساس باستخدام اللقاحات في برامج التمنيع على نطاق واسع؛ وهي تلخص المعلومات الأساسية الضرورية عن الأمراض واللقاحات، وتختتم بورقة موقف منظمة الصحة العالمية الحالية بشأن استخدامهم في السياق العالمي. وقد قام مجموعة من الخبراء من داخل المنظمة وخارجها بمراجعة هذه الأوراق، ومنذ عام 2006 يعكف فريق الخبراء الاستشاري الاستراتيجي المعني بالتمنيع التابع للمنظمة على مراجعتها واعتمادها. وقد صممت ورقة الموقف هذه للاستخدام بشكل أساسي من قِبَل مسؤولي الصحة العمومية ومديري برامج التمنيع على الصعيد الوطني، بيد أنها قد تكون أيضاً محل اهتمام وكالات التمويل الدولية، والشركات المصنّعة للقاحات، والمجتمع الطبي، والإعلام العلمي والجمهور بشكل عام.

وتحل هذه الوثيقة محل ورقة موقف منظمة الصحة العالمية حول اللقاحات المضادة لالتهاب الكبد الوبائي البائي، والتي نشرت في السجل الوبائي الأسبوعي الذي نشر في تموز/يوليو 2004. ويعرض التذييل الوارد في هذه الورقة عدداً محدوداً من المراجع الأساسية، والملخص بالإضافة إلى قائمة أكثر شمولاً من المراجع، والتي يمكن الرجوع إليها في الموقع التالي: _

<http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html>

ويقدم هذا الرابط أيضاً جداول الدرجات لتقييم مستوى البيانات العلمية، والتي تم الرجوع إليها في ورقة الموقف هذه.

الخلفية

الوبائيات والصحة العمومية

تتوزع الأمراض الناجمة عن فيروس الكبد الوبائي البائي في كل أنحاء العالم. ويقدر عدد المصابين بالتهاب الكبد الوبائي البائي بأكثر من ملياري شخص، منهم نحو 360 مليون شخص يعانون من عدوى مزمنة ومن خطر المرض الوخيم والوفيات بسبب تليف الكبد وسرطانة الخلايا الكبدية. وتقدر النماذج الحسابية لعام 2000 عدد الوفيات الناجمة عن الأمراض المرتبطة بالتهاب الكبد الوبائي البائي بنحو 600 000 وفاة كل عام في كل أنحاء العالم¹. فالبشر هم المستودع الوحيد لفيروس التهاب الكبد الوبائي البائي. وينتقل الفيروس من خلال التعرض للدم المصاب بالعدوى وغيرها من سوائل الجسم مثل المنى وسوائل المهبل والأساس عن طريق الجلد وعن طريق المخاط. وتبلغ فترة الحضانة في المتوسط 75 يوماً، وقد تتراوح بين 30 و180 يوماً. وقد يكتشف المستضد السطحي لفيروس التهاب الكبد الوبائي البائي في المصل في المدة من 30 إلى 60 يوماً بعد العدوى، وقد يستمر لفترات زمنية متفاوتة بشكل كبير. فنسبة مهمة (7-40%) من الأفراد الإيجابيين للمستضد السطحي لالتهاب الكبد الوبائي البائي (HBsAg)، قد يحملون أيضاً المستضد البائي لالتهاب الكبد الوبائي البائي (HBeAg) المقترن بدرجة عالية من الإعداء. فمعظم الأطفال المولودين لأمهات إيجابيات لـ HBeAg يصابون بعدوى مزمنة ما لم يتم تلقحهم².

فتوطنية فيروس الكبد البائي توصف بحسب معدل انتشار HBsAg بين عامة السكان في منطقة جغرافية محددة. وتفاوت بشكل كبير على مستوى العالم. وتتسم المناطق العالية التوطن بمعدل انتشار HBsAg $\leq 8\%$ ، ويتراوح معدل الانتشار بين 2 و7% في المناطق ذات معدلات التوطن المتوسطة، في حين يكون $>2\%$ من السكان إيجابيين لـ HBsAg في المناطق المنخفضة التوطن.

ففي المناطق العالية التوطن، فإن انتقال فيروس الكبد الوبائي البائي من الأم للطفل عند الميلاد، أو من شخص لآخر في مرحلة الطفولة الباكرة هو الأكثر شيوعاً^{3,4}. فالسريرية في الفترة المحيطة بالولادة أو في مرحلة الطفولة الباكرة قد تمثل أكثر من ثلث العدوى المزمنة في

¹ Goldstein ST et al. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. International Journal of Epidemiology, 2005, 34:1329–1339.

² Beasley RP et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. Lancet, 1983, 2:1099–1102.

³ Wong VC et al. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin. Double-blind randomised placebo-controlled study. Lancet, 1984, 1:921–926.

⁴ de la Hoz F et al. Eight years of hepatitis B vaccination in Colombia with a recombinant vaccine: factors influencing hepatitis B virus infection and effectiveness. International Journal of Infectious Diseases, 2008, 12:183–189.

المناطق المنخفضة التوطن⁵، بالرغم من أنه في هذه الأماكن، يكون الانتقال عن طريق الجنس واستخدام الإبر الملوثة، ولاسيما بين متعاطي المخدرات حقناً من الأسباب الرئيسية للعدوى⁶. ويجب أن يتعاطى النهج الشامل للتخلص من انتقال العدوى بفيروس الكبد الوبائي البائي مع العدوى المكتسبة في الفترة المحيطة بالولادة، وفي مرحلة الطفولة المبكرة، فضلاً عن تلك التي يكتسبها المراهقون والبالغون.

وقد أسفر التمنيع الشامل، والذي يبدأ عند الميلاد وغيره من استراتيجيات التمنيع الناجحة ضد فيروس الكبد الوبائي البائي عن تقليص سריعة هذا الفيروس بشكل كبير في العديد من البلدان العالية التي لها تاريخ في توطن المرض. وسيسفر هذا بالتدرج عن تقليص التهاب الكبد الوبائي المزمن الناجم عن فيروس الكبد الوبائي البائي وتليف الكبد، وسرطانة الخلايا الكبدية، والتي تسبب مخاوف كبرى للصحة العمومية ولاقتصاد هذه المناطق. فاعتباراً من عام 2008، أدرج 177 بلداً لقاح فيروس الكبد الوبائي البائي في البرامج الوطنية لتمنيع الرضع، وتلقى نحو 69% من المواليد الأتراب في عام 2008، 3 جرعات من لقاح الكبد الوبائي البائي⁷. وفي عام 2006، آخر عام تتاح عنه مثل هذه المعطيات، وجد أن نحو 27% من المواليد حول العالم تلقوا جرعة من لقاح الكبد الوبائي البائي عند الميلاد⁸. وفي السنوات الأخيرة، يسر التخفيض الكبير في أسعار لقاح الكبد الوبائي البائي في البلدان النامية، إدخال اللقاح في المزيد من البلدان.

العامل المسبب للمرض والمرض

يعتبر فيروس الكبد الوبائي البائي فيروساً مغلفاً ثنائي الطاقة من أسرة الفيروسات الكبدية (epadnaviridae). ويتنسخ فيروس الكبد الوبائي البائي في الخلية الكبدية للبشر وغيرهم من رتب الثدييات الأعلى، ولكنه لا ينمو في مزارع الخلايا الاصطناعية. ويعتبر HBsAg بروتين شحمي للغلاف الفيروسي يدور في الدم في شكل جسيمات كروية وأنبوبية حجمها 22 نانو متر. ويتضمن خاتمة محيدة، المحدد أ.

⁵ Margolis HS et al. Prevention of hepatitis B virus transmission by immunization. An economic analysis of current recommendations. Journal of the American Medical Association, 1995, 274:1201–1208.

⁶ Goldstein ST et al. Incidence and risk factors for acute hepatitis B in the United States, 1982–1998: implications for vaccination programs. Journal of Infectious Diseases, 2002, 185:713–719.

⁷ See WHO/IVB 2008 database at http://www.who.int/immunization_monitoring/data/year_vaccine_introduction.xls and Global and regional immunization profile. Geneva, World Health Organization, Vaccine-preventable diseases monitoring system, 2009 (http://www.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/GS_GLOProfile.pdf, accessed September 2009).

⁸ Dumolard L et al. Implementation of newborn hepatitis B vaccination – worldwide, 2006. Morbidity and Mortality Weekly Report, 2008, 57:1249–1252.

فحصائل العدوى بفيروس الكبد الوبائي البائي تعتمد على السن وتتضمن عدوى عديمة الأعراض، والتهاب كبد وبائي بائي حاد، و عدوى بفيروس الكبد الوبائي البائي المزمن، وتليف الكبد، وسرطانة الخلايا الكبدية. ويحدث التهاب الكبد الوبائي البائي الحاد في نحو 1% من العدوى في الفترة المحيطة بالولادة، و10% من العدوى في مرحلة الطفولة الباكرة (الأطفال ممن تتراوح أعمارهم بين سن عام وخمسة أعوام) و30% من العدوى المتأخرة (الأفراد فوق سن الخامسة). ويتطور ما بين 0.1% و0.6% من حالات التهاب الكبد الحاد إلى التهاب كبد خاطف؛ وتبلغ الوفيات الناجمة عن التهاب الكبد الوبائي البائي الخاطف نحو 70%. إن ظهور العدوى المزمنة بفيروس الكبد الوبائي البائي ترتبط عكسياً بسن اكتسابها، وتحدث لـ 80 إلى 90% من المصابين بالعدوى في الفترة المحيطة بالولادة، ولدى 30% من الأطفال الذين يصابون قبل سن السادسة، وفي أقل من 5% من حالات العدوى التي تحدث للبالغين الأصحاء⁹.

وقد تضطلع المراضة المشتركة، بما فيها العدوى المشتركة بفيروس الإيدز ومعاقره الحكوليات أو الإفلافوكسين، أو كليهما، بدور مهم في حدوث المراضة المرتبطة بالتهاب الكبد الوبائي البائي. ويقدر أن نحو 10% من الأربعة مليونا مصابين بفيروس الإيدز في العالم مصابون بالعدوى المشتركة بالتهاب الكبد الوبائي البائي. وبالرغم من أن العدوى بفيروس الكبد الوبائي البائي يكون لها تأثير محدود على تطور فيروس الإيدز، إلا أن وجود فيروس الإيدز يفاقم بشكل ملحوظ من خطر الإصابة بتليف الكبد المصاحب لفيروس الكبد الوبائي البائي وسرطانة الخلايا الكبدية. وقد أظهر تحليل تلوي أجري مؤخراً للدراسات المعنية بالمراضة الكلية، زيادة معدل الوفيات بين الإيجابيين لفيروس الإيدز نظراً للعدوى المشتركة بفيروس الكبد الوبائي البائي سواء قبل أو بعد بدء المعالجة الشديدة الفعالية بمضادات الفيروسات القهقرية¹⁰.

فالمصابون بالعدوى بفيروس الكبد الوبائي البائي المزمن يتعرضون لخطر الموت قبل الأوان بسبب التليف وسرطان الخلايا الكبدية¹¹ بنسبة تتراوح بين 15 و25%. ولا يجوز من الناحية السريرية التمييز بين فيروس الكبد الوبائي البائي وبين التهاب الكبد الوبائي الناجم عن العوامل الفيروسية الأخرى، ومن ثمَّ ينبغي التأكد مختبرياً من التشخيص. فمن الناحية المصلية، تتميز العدوى بفيروس الكبد الوبائي البائي بوجود HBsAg وأجسام مضادة بالغلوبولين المناعي M (IgM) للمستضدات الأساسية، HBcAg. فخلال المرحلة الأولى العالية التكاثر للعدوى، يكون المرضى إيجابيين المصل لـ HBeAg. ويتم الكشف عن الأجسام المضادة لـ HBsAg بعد عدة أسابيع ويلى

⁹ Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. *Clinical Infectious Diseases*, 1995, 20:992–1000.

¹⁰ Nikolopoulos GK et al. Impact of hepatitis B virus infection on the progression of AIDS and mortality in HIV-infected individuals: a cohort study and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 48:1763–1771.

¹¹ Beasley RP, Hwang LY. Overview of the epidemiology of hepatocellular carcinoma. In: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS, eds. *Viral hepatitis and liver disease. Proceedings of the 1990 International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease: contemporary issues and future prospects*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1991:532–535.

ذلك التخلّص من HBsAg. وتتميّز العدوى المزمنة باستمرار HBsAg (لأكثر من ستة أشهر) مع وجود أو عدم وجود HBeAg متزامناً. فاستمرار وجود HBsAg هو العلامة الأساسية لخطر ظهور مرض الكبد المزمن وسرطانة الخلايا الكبدية في مرحلة متأخرة من العمر. فوجود HBeAg يشير إلى أن الدم وسوائل جسم الشخص المصاب بالعدوى شديدة الإعداء. وفي كل عام، يصبح 10% من الحالات المزمنة سلبية لـ HBeAg وتظهر أجسام مضادة لـ HBeAg، مما يمثل تغيراً في مرحلة انخفاض التكاثر. ففقد HBsAg في الحالات المزمنة التي لا تعالج يحدث بمعدل 1% كل عام.

والياً في البلدان الصناعية، تم إقرار سبعة أدوية على الأقل لمعالجة العدوى بفيروس التهاب الكبد الوبائي البائي المزمن، وأظهرت تأخراً في تطور تليف الكبد، وتقليصاً في معدل وقوع حالات سرطانة الخلايا الكبدية، وتحسين البقاء على قيد الحياة على المدى الطويل. وقد أظهرت نتائج المعالجة تحسناً كبيراً في هذا المجال من مجالات البحث الطبي، والذي يتسم بسرعة التطور. وقد قام العديد من المنظمات المهنية (الجمعية الأمريكية لدراسة أمراض الكبد¹²، واتحاد المحيط الهاديء الآسيوي لدراسة أمراض الكبد¹³، والاتحاد الأوروبي لدراسة أمراض الكبد¹⁴) بإعداد دلائل إرشادية لمعالجة العدوى المزمنة بفيروس الكبد الوبائي البائي، بيد أن المعالجة لم تتح بعد في العديد من المواقع الشحيحة الموارد، وزاد من تعقدها سمية العوامل، والمقاومة المضادة للفيروسات، وتطور الطافرة المضادة لفيروس الكبد الوبائي البائي، والحاجة إلى المتابعة الطويلة الأمد.

ويستخدم الغلوبولين المناعي من النوع G المضاد لالتهاب الكبد الوبائي كواسم للمناعة ويستخدم الغلوبولين المناعي الذي يتضمن عيار مرتفع من مضادات الكبد الوبائي في التمنيع السلبي، ويصاحبه في الغالب لقاح الكبد الوبائي البائي، مباشرة عقب التعرّض الشديد للاختطار. إلا أن الدراسات التي أجريت للأشخاص ممن سبق تطعيمهم تشير إلى أنه بالرغم من انخفاض أو صعوبة اكتشاف عيار الأجسام المضادة بعد مرور سنوات على التطعيم، إلا أن معظم هذه اللقاحات لاتزال محمية من الإصابة بالعدوى بفيروس الكبد الوبائي البائي المصاحب لأعراض أو عديم الأعراض عقب التعرض. فغالبية هؤلاء الناس أظهروا استجابة إذكارية تقليدية لإعادة التطعيم، مما يشير إلى أن الحماية على المدى البعيد تعتمد على ذاكرة الخلايا التائية (انظر مدة الحماية والحاجة إلى حقن معززة أدناه). فكلا من حدة المرض السريري والتخلص الفيروسي يرتبطان باستجابة المناعة الخلوية لمختلف أنواع البروتينات.

¹² Lok AS, McMahon BJ. AASLD practice guidelines. Chronic hepatitis B: update 2009. Hepatology, 2009, 50:1-36.

¹³ Liaw YF et al. APASL guidelines for HBV management. Hepatology International, 2008, 2:263-283.

¹⁴ Goldstein ST et al. Incidence and risk factors for acute hepatitis B in the United States, 1982-1998: implications for vaccination programs. Journal of Infectious Diseases, 2002, 185:713-719.

ويعتقد أن التحمل المناعي للمستضدات الفيروسيّة المكتسب عند الميلاد يلعب دوراً مهماً في استمرار فيروس الكبد الوبائيّ البائيّ لدى الولدان، في حين أن الآليات المناعية المسببة للعدوى المزمنة بفيروس الكبد الوبائيّ البائيّ يصعب اكتشافها. وقد أظهرت البحوث الأخيرة نوعاً من الترابط بين دلائل مستضد الكرات البيضاء البشرية والأنماط الفردانية، ونقص استجابة الأجسام المضادة لمستضدات فيروس الكبد الوبائيّ البائي¹⁵. فالعوامل المضيفة المرتبطة بالوراثة قد يكون لها تأثير مهم على التعافي من العدوى بفيروس التهاب الكبد الوبائيّ البائي، وفعالية التلقيح.

اللقاحات والتلقيح ضد فيروس الكبد الوبائيّ البائي

تم إدخال اللقاح المضاد لالتهاب الكبد الوبائيّ البائيّ المأشوب في عام 1986، وحل تدريجياً محل لقاح الكبد الوبائيّ البائيّ المشتق من البلازما. فالمادة الفعالة في لقاح الكبد الوبائيّ البائيّ المأشوب هي HBsAg التي تنتج في الخمائر أو خلايا الثدييات، والتي يتم إدخال جين HBsAg فيها (أو HBsAg قبل كل جينات HBsAg) باستخدام البلازمية. فالخلايا المحولة تنمو في أوعية كبيرة، والـ HBsAg المجمعة ذاتياً في جسيمات كروية تعرض المستمنع العالي كمحدد. فالجزيئات المأشوبة تختلف عن الجزيئات الطبيعية من ناحية الارتباط بالجليكوزيل لـ HBsAg. فعقب التنقية التامة من عناصر الخلايا المضيفة، يتم إضافة الشب (والتيوميرسال في بعض التوليفات). فلقاح الكبد الوبائيّ البائيّ الجديد المأشوب المقرر استخدامه مع المرضى البالغين الذين يعانون من القصور الكلوي، يستخدم الشب والشحم كمساعد¹⁶.

ولقاح الكبد الوبائيّ البائيّ الأحادي التكافؤ يجب أن ينقل ويخزن في درجة حرارة تتراوح ما بين 2 و 8 درجة مئوية. وينبغي تفادي التجميد نظراً لأنه يفصل المستضدات عن الشب المساعد. فبالرغم من أن اللقاح قد تعرض لدرجات حرارة تصل إلى 45 درجة مئوية لمدة أسبوع، ودرجات حرارة تصل إلى 37 درجة مئوية لمدة شهر دون حدوث أي تغيير في الاستمناع أو القدرة على التفاعل، إلا أنه يتعين تقليص التعرض إلى درجات حرارة البيئة الحارة إلى الحد الأدنى. فمع أخذ الفروق في عمليات التصنيع بعين الاعتبار، تختلف كمية بروتين HBsAg في كل جرعة من اللقاح الذي سيؤدي إلى استجابة مناعية وقائية، بين منتجات اللقاح المتعددة (من 10 إلى 40 لكل جرعة للبالغين).

فلقاح الكبد الوبائيّ البائيّ متاح كمستحضرات أحادية التكافؤ أو لتوليفة ثابتة مع اللقاحات الأخرى بما فيها الخناق، والكزاز، والشاهوق، والمستدمية النزلية من النمط ب، والتهاب الكبد

¹⁵ Amirzargar AA et al. HLA-DRB1, DQA1 and DQB1 alleles and haplotypes frequencies in Iranian healthy adult responders and non-responders to recombinant hepatitis B vaccine. Iranian Journal of Immunology, 2008, 5:92-99.

¹⁶ Beran J. Safety and immunogenicity of a new hepatitis B vaccine for the protection of patients with renal insufficiency including pre-haemodialysis and haemodialysis patients. Expert Opinion on Biological Therapy, 2008, 8:235-247.

الوبائي أ، وشلل الأطفال المعطل. يتم مقارنة الاستجابات المناعية وسلامة توليفات اللقاحات هذه، مع الاستجابات التي نلاحظها عند إعطاء اللقاحات بشكل منفصل^{17،18،19}. وعند التمنيع ضد فيروس الكبد الوبائي البائي عند الميلاد، يجب استخدام لقاح الكبد الوبائي أحادي التكافؤ وحده. فلقاحات الكبد الوبائي التي يتم تسويقها عالمياً يمكن مقارنتها من الناحية المناعية، ويمكن استخدامها بالتبادل.

الاستمناع والنجاعة السريرية والفعالية

إن النجاعة الوقائية للقاح التهاب الكبد الوبائي البائي ترتبط بتحريض الأجسام المناعية المضادة لفيروسات التهاب الكبد الوبائي، وتشتمل أيضاً على إدخال خلايا الذاكرة التائية. ويعتبر بلوغ التركيز المضاد لالتهاب الكبد الوبائي 10 ملي لكل وحدة دولية/ملي لتر، والذي يقاس في المدة من 1 إلى 3 شهور بعد إعطاء آخر جرعة من سلسلة التمنيع الأولى، مؤشراً موثقاً على الوقاية من العدوى²⁰. وتؤدي السلسلة الأولية للقاح المؤلفة من ثلاث جرعات إلى تركيزات للأجسام المناعية الوقائية لدى أكثر من 95% من الرضع والأطفال وصغار البالغين الأصحاء^{15،21،22،23}. وبعد بلوغ سن الأربعين، تنخفض معدلات استجابة الأجسام المناعية بالتدريج²⁴. وبالنسبة للأفراد الذين لم يستجيبوا للسلسلة الأولية للجرعات الثلاث

¹⁷ Bavdekar SB et al. Immunogenicity and safety of combined diphtheria tetanus whole cell pertussis hepatitis B/Haemophilus influenzae type b vaccine in Indian infants. *Indian Paediatrics*, 2007, 44:505–510.

¹⁸ Pichichero ME et al. Immunogenicity and safety of a combination diphtheria, tetanus toxoid, acellular pertussis, hepatitis B, and inactivated poliovirus vaccine coadministered with a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and a Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine. *Journal of Pediatrics*, 2007, 151:43–49, e1–2.

¹⁹ Heininger U et al. Booster immunization with a hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and Haemophilus influenzae type b conjugate combination vaccine in the second year of life: safety, immunogenicity and persistence of antibody responses. *Vaccine*, 2007, 25:1055–1063.

²⁰ Jack AD et al. What level of hepatitis B antibody is protective? *Journal of Infectious Diseases*, 1999, 179:489–492.

²¹ Viviani S et al. Hepatitis B vaccination in infancy in The Gambia: protection against carriage at 9 years of age. *Vaccine*, 1999, 17:2946–2950.

²² Bialek SR et al. Persistence of protection against hepatitis B virus infection among adolescents vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a 15-year follow-up study. *Pediatric Infectious Diseases Journal*, 2008, 27:881–885.

²³ Floreani A et al. Long-term persistence of anti-HBs after vaccination against HBV: an 18 year experience in health care workers. *Vaccine*, 2004, 22: 607–610.

²⁴ Averhoff F et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccines. Implications for persons at occupational risk of hepatitis B virus infection. *American Journal of Preventive Medicine*, 1998, 15:1–8.

بتركيزات للأجسام المناعية تساوي أو تفوق 10 ملي لكل وحدة دولية/ملي لتر، فقد استجابوا جميعاً تقريباً لسلسلة إعادة التمنيع بالجرعات الثلاث²⁵.

وقد كشفت تحليل تلوي أجري مؤخراً لتجارب مضبوطة تم اختيارها بطريقة عشوائية للقاح الكبد الوبائي البائي الذي تم إعطاؤه عند الميلاد، أن المواليد الذين يتم تمنيعهم وأمهاتهم مصابات بالعدوى بالكبد الوبائي البائي يكونون أقل عرضة للعدوى بالتهاب الكبد الوبائي البائي بمقدار 3.5 مرات (الخطر النسبي، 0.28؛ 95% بفاصل ثقة 0.20-0.40)²⁶. كما أثبت اللقاح أنه فعال أيضاً في تقليص حالات وقوع سرطان الخلايا الكبدية، والوفيات الناجمة عنها^{27،28}.

إن تأخير جرعة الميلاد تسفر عن زيادة خطر العدوى بفيروس الكبد الوبائي البائي. فقد أظهرت إحدى الدراسات أن خطر إصابة الولدان بالعدوى بالتهاب الكبد الوبائي البائي HBV المولودين لأمهات إيجابيات لـ HBsAg يزيد بشكل كبير عندما تعطى الجرعة الأولى من لقاح الكبد الوبائي البائي بعد مرور سبعة أيام على الولادة بالمقارنة بمن يتم تمنيعهم في اليوم الأول إلى الثالث عقب الميلاد (نسبة الأرجحية 8.6)^{29،30}.

جرعة اللقاح وإعطاؤها

إن الجرعة الموصى بها تختلف وفقاً للمنتج وعمر المتلقى. وبوجه عام، فإن الجرعة المعطاة للأطفال والرضع (عمرهم 15 سنة أو أقل) تكون نصف الجرعة الموصاة للبالغين. يعطى اللقاح

²⁵ Tan KL et al. Immunogenicity of recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine in nonresponders to perinatal immunization. *Journal of the American Medical Association*, 1994, 271:859-861.

²⁶ Lee C et al. Hepatitis B immunisation for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006,(2):CD004790.

²⁷ Chang MH et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *New England Journal of Medicine*, 1997, 336:1855-1859.

²⁸ Grading table I with key references. Conclusions: (i) moderate-quality evidence to support effectiveness of hepatitis B vaccine given within 24 hours of birth to prevent hepatitis B infection; (ii) low-quality evidence to support effectiveness of hepatitis B vaccine given within 24 hours of birth to prevent incidence of hepatocellular carcinoma; (iii) low-quality evidence to support effectiveness of hepatitis B vaccine given within 24 hours of birth to prevent mortality from HCC. For additional information, see:

http://www.who.int/immunization/hepb_grad_24hours.pdf

²⁹ Marion SA et al. Long-term follow-up of hepatitis B vaccine in infants of carrier mothers. *American Journal of Epidemiology*, 1994,140:734-746.

³⁰ Grading table II with key references. Conclusion: (i) moderate-quality evidence to support effectiveness of hepatitis B vaccine given within 7 days of birth to prevent HBV infection; (ii) moderate-quality evidence to support effectiveness of hepatitis B vaccine given within 7 days of birth to prevent chronic HBV infection. For additional information, see: http://www.who.int/immunization/hepb_grad_7days.pdf.

بالحقن العضلي في الجزء الجانبي الأمامي من الفخذ (بالنسبة للرضع والأطفال دون سن سنتين)، أو في الدالية العضلة (للأطفال الأكبر سناً وبالغين). ولا يوصى بإعطاء اللقاح في الألية لأن هذا الطريق يصاحبه انخفاض تركيز الضد المحصن وإصابة العصب الوركي. إن لقاح الكبد الوبائي البائي لا يتداخل مع الاستجابة المناعية لأي لقاحات أخرى والعكس صحيح. ومن ثمّ يمكن إعطاء جرعة لقاح الكبد الوبائي البائي عند الميلاد مع لقاح عصية كالميت غيران، ويحبذ خلال 24 ساعة من الميلاد. بيد أنه ما لم يتم تركيبهم كتوليفة ثابتة، فيجب إعطاء لقاح الكبد الوبائي البائي واللقاحات الأخرى المعطاة خلال نفس الزيارة في أماكن حقن مختلفة.

جداول التلقيح

هنالك خيارات عديدة لإدماج لقاح الكبد الوبائي البائي في برامج التمنيع الوطنية، واختيار الجدول يعتمد أساساً على المعايير البرامجية. ونظراً لأن الانتقال في الفترة المحيطة بالولادة أو التالية للولادة مباشرة يكون سبباً مهماً للعدوى المزمنة على مستوى العالم، فيجب التذكير قدر الإمكان بإعطاء الجرعة الأولى من لقاح الكبد الوبائي البائي (> 24 ساعة) بعد الولادة حتى في البلدان المنخفضة التوطنية. ويجب أن تعقب جرعة الولادة جرعتين أو ثلاث جرعات بفترة زمنية لا تقل عن أربعة أسابيع. فالفترات الزمنية الطويلة قد تزيد العيار النهائي المضاد لـ HBs، وإن كان لا يزيد معدلات انقلاب تفاعلية المصل.

فالسلسلة الأولية للتمنيع ضد التهاب الكبد الوبائي البائي تتألف في العادة من ثلاث جرعات من اللقاح (جرعة أحادية التكافؤ عند الميلاد يليها جرعتان أحاديتان التكافؤ أو جرعات من اللقاح المشترك)، بيد أنه يمكن إعطاء أربع جرعات لأسباب برامجية (على سبيل المثال جرعة أحادية التكافؤ عقب الميلاد يليها ثلاث جرعات من اللقاح أحادي التكافؤ أو المشترك)، ويتم إعطاؤهم وفقاً لجدول البرامج الوطنية للتمنيع الروتيني. بالنسبة للأطفال الأكبر سناً وبالغين يتم إعطاء السلسلة الأولية المؤلفة من ثلاث جرعات مع ترك فترات زمنية مناسبة بينها.

إن توفير جرعة لقاح الكبد الوبائي البائي عند الميلاد في الوقت المناسب، يجب أن يكون هو مقياس أداء كل برامج التمنيع. وحتى يمكننا رصد توفير الجرعات المعطاة خلال 24 ساعة من الميلاد، فإن هذه الجرعات يجب أن تعد بوصفها جرعة لقاح الكبد الوبائي البائي عند الميلاد، وذلك للتمييز بينها وبين الجرعات الأولى التي تعطى لاحقاً. وعندما يتم إعطاء الجرعات اللاحقة من لقاح الكبد الوبائي البائي بجانب المستضدات الأخرى (التي يشار إليها غالباً باسم التوليفة 1، التوليفة 2، التوليفة 3). فإن جرعة التوليفة 3 سوف تتضمن الجرعة الرابعة من لقاح الكبد الوبائي البائي.

إن التأكد أن جميع الولدان تلقوا جرعة من لقاح الكبد الوبائي البائي خلال 24 ساعة من الميلاد يتطلب تنفيذ تدابير برامجية محدّدة. وزيادة عدد الولدان الذين يولدون في مرافق صحية أو تحت إشراف عاملين صحيين مدربين من شأنه أن يحسن التغطية بإعطاء الجرعة عند الميلاد. إن التأكد من وجود تنسيق بين خدمات التمنيع وخدمات صحة الأمهات، مهم لضمان توفير اللقاح في

مكان الولادة أو عقبها مباشرةً. وتوسيع نطاق نظم إدارة اللقاحات، وطرق توصيل اللقاحات بصورة مبتكرة، بهدف توصيل اللقاح للولادات³¹ التي تتم بالمنزل، سيضمن توفير لقاح الكبد الوبائي في الأماكن التي تتم بها الولادة. كما أن الجهود المبذولة لتطوير لقاح الكبد الوبائي البائي الصامد بالحرارة والصامد بالتجميد ستدعم هذه المحاولات. بالإضافة إلى ذلك، فإن جهود الإرشاد الصحي موجّهة للآباء، أما التدريب فموجّه لمقدمي الرعاية، وكلاهما ضروري لزيادة الوعي بأهمية إعطاء لقاح التهاب الكبد الوبائي البائي خلال 24 ساعة من الميلاد³².

وتشير المعطيات حول الاستمناع إلى أن قطع جدول التلقيح في أي مجموعة عمرية، لا يتطلب إعادة بدء سلسلة التلقيح. فإذا تم قطع السلسلة الأولية بعد الجرعة الأولى، فيجب إعطاء الجرعة الثانية بأسرع وقت ممكن، وتكون الفترة الزمنية التي تفصل بين الجرعة الثانية والثالثة 4 أسابيع. أما إذا تأخرت الجرعة الثالثة فقط، فيجب إعطاؤها في أسرع وقت ممكن³³.

ويتعيّن تلقيح الأطفال المبتسرين عند الميلاد، ثم يتم إدخال جدول التلقيح الوطني الخاص بفيروس الكبد الوبائي البائي. وإذا كان وزن الوليد عند الولادة > 2000 غرام، فإن جرعة اللقاح التي تم إعطاؤها عند الميلاد لا تحسب ضمن السلسلة الأولية، ويجب إعطاء 3 جرعات إضافية وفقاً للجدول الوطني للتلقيح.

الاستراتيجيات التداركية

في البلدان ذات معدلات التوطن المتوسطة أو المنخفضة، قد ينتج عبء مرضي كبير عن العدوى الحادة والمزمنة التي يكتسبها الأطفال الأكبر سناً، والمراهقون، والبالغون. وقد يكون عدد كبير منهم قد ولد قبل ظهور التلقيح الشامل. وفي مثل هذه البلاد، فإن تنفيذ التمنيع الروتيني للولدان يعطي مناعة كبيرة للسكان ضد العدوى بفيروس الكبد الوبائي البائي، ومن ثمّ يقي في النهاية من سריّة العدوى بين جميع الفئات العمرية. إلا أننا قد نحتاج إلى استخدام استراتيجيات تداركية مستهدفة محددة المدة مع غير الملقحين في الفئات الأكبر سناً بُغية تسريع وتيرة تنمية مناعة السكان، وتقليل حالات وقوع التهاب الكبد الوبائي الحادة على وجه السرعة.

بالنسبة للفئات التي يحتمل استهدافها بالتمنيع التداركي فتشمل الأتراب في عمر معين (صغار المراهقين على سبيل المثال)، والأفراد الذين يعانون من عوامل اختطار لاكتساب العدوى بفيروس الكبد الوبائي البائي. وقد يساعد إجراء ترصدٍ لالتهاب الكبد الوبائي البائي الحاد، وللدراسات التي تجرى حول مدى انتشار العدوى بفيروس HBV في المصل في تحديد

³¹ Dumolard L et al. Implementation of newborn hepatitis B vaccination – worldwide, 2006. Morbidity and Mortality Weekly Report, 2008, 57:1249–1252.

³² Levin CE et al. The costs of home delivery of a birth dose of hepatitis B vaccine in a prefilled syringe in Indonesia. Bulletin of the World Health Organization, 2005, 83:456–461.

³³ Mangione R et al. Delayed third hepatitis B vaccine dose and immune response. Lancet, 1995, 345: 1111–1112.

المجموعات العالية الاخطار لاكتساب العدوى (مثل العاملين الصحيين³⁴، المسافرين لمناطق انتشار العدوى بفيروس الكبد الوبائي البائي³⁵، ومتعاطي المخدرات حقناً، واللواطيين، ومن يقيمون علاقات جنسية مع شخصيات متعددة). فقد يستهدف التلقيح وسائر جهود الوقاية هذه المجموعات.

لقد تم تنفيذ التلقيح الإلزامي بلقاح الكبد الوبائي البائي عند الالتحاق بالمدارس والجامعات في بعض الأماكن مما أسفر عن انتشار اللقاح سريعاً بين الأطفال في سن المدارس والمراهقين عبر المجتمعات برمتها. وبالمثل فإن السياسات الخاصة بأماكن العمل التي تلزم أو تشجع إعطاء لقاح الكبد الوبائي البائي قد تسفر عن ارتفاع التغطية بالتمنيع بين العاملين في الرعاية الصحية وسائر المجموعات المعرضة لخطر التعرض المهني.

إن توافر اللقاح المجاني أو الزهيد الكلفة، وإعطاء التعليمات الدائمة بإعطاء اللقاح بصورة دورية في الأماكن التي تتعرض فيها نسبة كبيرة من المترددين لمخاطر كبيرة للعدوى (مثل العيادات الخاصة بالأمراض المنقولة جنسياً، ومراكز متعاطي المخدرات حقناً، والمرافق الإصلاحية، والخدمات التي تستهدف اللواطيين)، سيزيل العديد من العوائق التي تحول دون حماية السكان المعرضين للعدوى بفيروس الكبد الوبائي البائي.

مدة الوقاية والحاجة إلى حقن معززة

كلما زادت ذروة تركيز مضادات فيروس الكبد الوبائي البائي عقب التلقيح، كلما استغرقت مستويات الأضداد وقتاً أطول حتى تنخفض إلى أقل من أو ما يساوي 10 ميلي وحدة دولية لكل ميكرو لتر²³. وقد أكد عدد من دراسات المتابعة على المدى الطويل، والمأخوذ من أماكن وبائيات متعددة أن وضع الحامل لـ HBsAg أو المرض السريري بفيروس الكبد الوبائي البائي نادراً ما يحدث بين من تم تلقيحهم بنجاح حتى عندما يقل تركيز أضداد HBs أو يساوي 10 ملي وحدة دولية لكل ميكرو لتر^{20،36،37}. أن حتى غياب الاستجابة الإذكارية بعد التلقيح المعزز قد لا يعني بالضرورة حساسية لالتهاب الكبد الوبائي لدى هؤلاء الأفراد³⁸. وقد أظهرت دراسة أجريت في

³⁴ Workers' health: global plan of action. Sixtieth World Health Assembly, 2007 (http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA60/A60_R26-en.pdf, accessed September 2009) (WHA60/A60_R26).

³⁵ Vaccine-preventable diseases and vaccines. In: International travel and health. Geneva, WHO, 2009:106–107 (available at <http://www.who.int/ith/ITH2009Chapter6.pdf>).

³⁶ Banatvala JE, Van Damme P. Hepatitis B vaccine—do we need boosters? Journal of Viral Hepatitis, 2003, 10:1–6.

³⁷ Yuen MF et al. 18-year follow-up study of a prospective randomized trial of hepatitis B vaccinations without booster doses in children. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2004, 2:941–945.

³⁸ Hammitt LL et al. Hepatitis B immunity in children vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a follow-up study at 15 years. Vaccine, 2007, 25:6958–6964.

مقاطعة تايوان في الصين³⁹ أن فعالية التلقيح ظلت مرتفعة في تقليب معدل الإيجابية لـ HBsAg لمدة تتراوح بين 15 و18 سنة بعد سلسلة الأربع جرعات لتلقيح الولدان، بالرغم من أن 63.0% من اللقاحات ليس لها أضداد محصنة مضادة لـ HBs، ولم يكتشف أضداد لدى 28.7% (551/158) من المشاركين بعد الجرعة المعززة. وبالمثل، فإن التجربة المعشاة المضبوطة بالشواهد في غامبيا أظهرت أن اللقاح في مرحلة الطفولة قد يوفر حماية ممتدة المفعول من حوامل HBsAg، بالرغم من أنه بعد مرور 15 عاماً على التلقيح، أقل من نصف الملقحين، اكتشف لديهم أضداد عيار HBs⁴⁰. بالإضافة إلى ذلك أظهرت الدراسات القائمة على الملاحظة مدى فعالية السلسلة الأولية للقاح الكبد الوبائي البائي في الوقاية من العدوى لمدة قد تصل إلى 22 سنة بعد تلقيح الولدان⁴¹. وبالرغم من أن المعلومات حول مدة الوقاية من العدوى والمرضى بعد التلقيح ضد التهاب الكبد الوبائي البائي لاتزال غير كاملة، بما في ذلك المعلومات حول الدور المحتمل للمعزز الطبيعي دون السريري، لا يوجد أدلة قاطعة للتوصية بإعطاء الجرعة المعززة من لقاح الكبد الوبائي البائي في برامج التمنيع الروتيني.

تلقيح منقوصي المناعة بلقاح الكبد الوبائي البائي

إن بعض الولدان المبتسرين ذوي الوزن المنخفض عند الميلاد (>2000 غرام) قد لا يستجيبون جيداً للتلقيح عند الميلاد⁴²، بيد أنه بعد مرور شهر واحد من العمر الزمني، يستجيبون على الأرجح بشكل كاف بغض النظر عن الوزن الأول أو العمر الحلي⁴³.

إن أمراض المناعة المنقوصة، بما فيها العدوى المتقدمة بفيروس الكبد الوبائي البائي، والفشل الكلوي المزمن، وأمراض الكبد المزمنة، والأمراض الباطنية، والسكري يصاحبها استمناع منقوص عقب إعطاء اللقاح. وفي الأفراد الإيجابيين لفيروس الإيدز تؤثر العوامل من قبيل العبء الفيروسي، وعدد الخلايا اللمفية من النمط CD4، والعمر، والنوع، ومدة المعالجة الشديدة الفعالية بمضادات الفيروسات القهقرية ونوع مرض الإيدز، على الاستجابة المناعية للقاح الكبد الوبائي البائي. وللحصول على الحماية الكافية، يتعين التبكير بتلقيح الإيجابيين لفيروس الإيدز

³⁹ Lu CY et al. Humoral and cellular immune responses to a hepatitis B vaccine booster 15–18 years after neonatal immunization. *Journal of Infectious Diseases*, 2008, 197:1419–1426.

⁴⁰ Van der Sande MA et al. Long-term protection against carriage of hepatitis B virus after infant vaccination. *Journal of Infectious Diseases*, 2006, 193:1528–1535.

⁴¹ Grading table III with key references. Conclusion: (i) high-quality evidence to support effectiveness of a primary series of hepatitis B vaccine to prevent any HBV infection at 15 years post-vaccination of infants; (ii) high-quality evidence to support effectiveness of a primary series of hepatitis B vaccine to prevent chronic HBV infection at 15 years post-vaccination of infants; (iii) low-quality evidence to support effectiveness of a primary series of hepatitis B vaccine to prevent HBV infection at up to 22 years post-vaccination of infants. For additional information, see: http://www.who.int/immunization/hepb_grad_duration.pdf

⁴² Losonsky GA et al. Hepatitis B vaccination of premature infants: a reassessment of current recommendations for delayed immunization. *Paediatrics*, 1999, 103:E14.

⁴³ Saari TN. Immunization of preterm and low birth weight infants. *Pediatrics*, 2003, 112:193–198. (American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases).

قدر الإمكان. وفي المراحل الأكثر تقدماً، فإن زيادة الجرعة من HBsAg المأشوب من 10 µg إلى 40 µg لم يحسن معدل انقلاب تفاعلية المصل⁴⁴.

فالمرضى الذين يعانون من الفشل الكلوي المزمن يعانون بشكل خاص من خطر العدوى بفيروس الكبد الوبائي البائي. وفي بعض الأماكن يعطى المرضى جدولاً يتضمن أكثر من 3 جرعات أو جرعات أكبر من اللقاح أو كليهما. ولم يكشف تحليلان تلويان أي فرق في فعالية الوقاية بين جدول الجرعات الثلاث والجداول الأكثر كثيفاً. بالرغم من أن السن الأكبر كان يصاحبه اعتلال الاستجابة المناعية⁴⁵. أما لقاح الكبد الوبائي البائي المأشوب المقرر للبالغين المصابين بقصور في الكلى، فكان أكثر تفاعلية ولكنه أثار استجابة الأضداد بشكل أكبر ولمدة أطول، بالمقارنة بسلسلة الجرعات الأربع المزوجة من لقاح الكبد الوبائي البائي⁴⁶.

موانع الاستعمال

يمنع استعمال لقاح الكبد الوبائي البائي فقط مع من لديهم تاريخ تفاعلات أرجية لأي من عناصر اللقاح. ولا يعتبر الحمل أو الإرضاع من موانع استخدام هذا اللقاح. فالأطفال المبتسرين والأشخاص الإيجابيين لفيروس الإيدز يمكنهم تلقي هذا اللقاح.

الاختبار قبل التلقيح وبعده

لا يوصى بإجراء الاختبارات السيرولوجية قبل التمنيع كممارسة روتينية، ولكن في حالة إتاحة المرافق المختبرية وبتكلفة ميسرة، فإن التحريّ السيرولوجي قد يقلص عدد التلقيح غير الضروري للمنعين بالفعل ضد العدوى بفيروس الكبد الوبائي البائي، ويعطي الفرصة لإحالة المصابين بالتهاب الكبد الوبائي البائي المزمن للرعاية والمعالجة. والاختبار قبل التمنيع يمكن أن يتم باختبار واحد (ضد HBc) أو من خلال مجموعة من الاختبارات (مثل ضد HBs وHBsAg). وعند استخدام اختبار واحد، فيجب إجراء اختبار ضد HBc لأنه يحدد كل الأفراد الذين سبق لهم العدوى بفيروس الكبد الوبائي البائي، بمن فيهم المصابين بالعدوى المزمنة. وإذا تم إجراء الاختبار السابق للتلقيح ضد HBs بغية تحديد المناعة عقب العدوى السابقة المحتملة، فإنه يجب عندئذ إجراء اختبار HBsAg لتحديد المصابين بالعدوى المزمنة بغض النظر عن دواعي إجراء الاختبار المصلي. ويجب حماية الأفراد المصابين بفيروس الكبد الوبائي البائي من الوصمة والتمييز.

ولا يلزم بالضرورة إجراء اختبار للمناعة بعد التلقيح، وإن كان يوصى للأفراد الشديدي الاختطار، والذي تعتمد معالجتهم السريرية اللاحقة على معرفة وضع مناعتهم. ويتعين دراسة

⁴⁴ Cornejo-Juárez P et al. Randomized controlled trial of hepatitis B virus vaccine in HIV-1-infected patients comparing two different doses. *AIDS Research and Therapy*, 2006, 3:9.

⁴⁵ Schroth RJ et al. Hepatitis B vaccination for patients with chronic renal failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2004, (3):CD003775.

⁴⁶ Kong NC et al. A new adjuvant improves the immune response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Kidney International*, 2008, 73:856–862.

إجراء اختبار تالٍ للتلقيح للمجموعات التالية: (1) المعرضون لخطر العدوى المهنية المكتسبة؛ (2) الأطفال المولودون لأمهات إيجابيات لـ HBsAg؛ (3) المرضى المصابون بالديال المزمن، والمصابون بعدوى فيروس الإيدز وغيرهم من الأفراد المنقوصي المناعة؛ و(4) القرناء في الحقن والعملية الجنسية من الإيجابيين لـ HBsAg. ويجب إجراء الاختبار بعد مرور من شهر إلى شهرين على إعطاء آخر جرعة من سلسلة اللقاح باستخدام طريقة تسمح بتحديد التركيز التحصيني المضاد لـ HBs (أقل من أو يساوي 10 ميلي وحدة دولية لكل مكرولتز).

وتوصى مجموعة التوافق الأوروبي المعنية بالمناعة ضد فيروس الكبد الوبائي البائي بضرورة إجراء اختبار لمنقوصي المناعة سنوياً لتقييم تركيز أضداد HBs⁴⁷. ومن يكتشف أن تركيز أضداد HBs لديه أقل من 10 ميلي وحدة دولية لكل مكرولتز بعد أخذ سلسلة التلقيح الأولى، فيجب إعادة تلقيحه. إن إعطاء 3 جرعات إضافية، يليها إجراء اختبار لأضداد HBs بعد مرور شهر إلى شهرين على الجرعة الثالثة، يكون عملياً أكثر من إجراء الاختبار المصلي بعد \leq جرعة واحدة من اللقاح. ويجب إجراء اختبار HBsAg لمن لا يستجيبون لإعادة التلقيح.

أما من سبق تلقيحهم، أو لا يعرف وضعهم التلقيحي فإن تفسير نتائج أضداد HBs قد يمثل معضلة لأن المستجيبين للتلقيح قد يظلون محصنين حتى مع عدم اكتشاف تركيز أضداد HBs. فنتائج الأضداد HBs الإيجابية لدى من لم يستكملوا سلسلة التلقيح قد لا تعني بالضرورة أنهم محصنين من العدوى لمدة طويلة⁴⁸.

الأحداث الضائرة المصاحبة للقاح

تكون الأحداث الضائرة التالية للتمنيع ضد التهاب الكبد الوبائي البائي غير نظامية وهي طفيفة في الغالب. وفي دراسات الغفل المضبطة بالشواهد، فإن الأحداث المبلغة مثل ألم العضلات والحمى العابرة لم تتكرر أكثر من تلك المبلغة في مجموعة الغفل ($> 10\%$ لدى الأطفال و 30% لدى البالغين) باستثناء الألم الموضعي. وبالرغم من الدراسات المتعددة على المدى الطويل، فلا يوجد دليل على الأحداث الضائرة التي ترتبط بلقاح الكبد الوبائي البائي كمسبب له. إن التقارير حول تفاعلات التلقائي نادرة للغاية. فالمعطيات لا تشير إلى علاقة سببية بين لقاح الكبد الوبائي البائي ومتلازمة غيان بارية أو اضطرابات زوال الميالين، بما في ذلك التصلب المتعدد، كما لا يوجد أي معطيات وبائية تدعم وجود علاقة سببية بين لقاح الكبد الوبائي البائي ومتلازمة التعب المزمن؛ أو التهاب المفاصل، أو اضطرابات المناعة الذاتية، أو الربو، أو متلازمة الموت

⁴⁷ European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunizations needed for lifelong hepatitis B immunity? Lancet, 2000, 355:561–565.

⁴⁸ Mast EE, Ward JW. Hepatitis B vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. Vaccines, 5th ed. Oxford, Saunders Elsevier, 2008:205–241.

المفاجئ للرضع أو السكري^{49،50،51}. فلقد أكدت اللجنة الاستشارية العالمية المعنية بسلامة اللقاحات، والتابعة لمنظمة الصحة العالمية المأمونية التامة لمرتسم لقاح الكبد الوبائي البائي⁵².

الفعالية لقاء التكاليف للقاح الكبد الوبائي

تشير دراسات الفعالية لقاء التكاليف إلى أن تلقيح المواليد ضد التهاب الكبد الوبائي البائي عالي المردود لقاء التكاليف في البلدان ذات معدلات الانتشار المنخفضة، والمتوسطة، والمرتفعة على حد سواء^{53،54}. وقد أظهرت الدراسات الأخيرة التي أجريت في غامبيا أنه عند مقارنة إعطاء اللقاح، من عدمه، اتضح أن برنامج التلقيح ضد فيروس الكبد الوبائي البائي يتكلف 28 دولار أمريكي لكل سنة من سنوات العمر المصححة باحتساب مدة العجز، يمكن تفاديها من المنظور الاجتماعي⁵⁴، أو 47 دولار أمريكي لكل سنة من سنوات العمر المصححة باحتساب مدد العجز يمكن تفاديها من منظور دافعي الأجور. وتم الحصول على نتائج مقارنة من موزمبيق⁵⁵. ففي مناطق قليلة تعاني من انخفاض شديد في التوطن، فإن البيانات الاقتصادية اللازمة لتمكين اتخاذ خيار رشيد بين مجموعة من اللقاحات العامة والمنتقاة لاتزال غير حاسمة، ولكنها تعتمد على التكاليف المرتفعة للقاحات في أواخر تسعينيات القرن العشرين⁵⁶. وهناك بيانات على أن التلقيح الروتيني للبالغين الشديدي الاختطار في أماكن من قبيل السجون، وعيادات الأمراض المنقولة جنسياً، ومراكز المعالجة الدوائية، وبرامج تبادل الإبر قد توفر في التكاليف⁵⁷.

التمنيع السلبي ضد التهاب الكبد الوبائي البائي

-
- ⁴⁹ Mikaeloff Y et al. Hepatitis B vaccine and risk of relapse after a first childhood episode of CNS inflammatory demyelination. *Brain*, 2007, 130:1105–1110.
- ⁵⁰ Yu O et al. Hepatitis B vaccine and risk of autoimmune thyroid disease: a Vaccine Safety Datalink study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2007, 16:736–745.
- ⁵¹ Duclos P. Safety of immunisation and adverse events following vaccination against hepatitis B. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2003, 2:225–231.
- ⁵² See http://www.who.int/vaccine_safety/topics/hepatitisb/en/index.html
- ⁵³ Harris A, Yong K, Kermod M. An economic evaluation of universal infant vaccination against hepatitis B virus using a combination vaccine (Hib-HepB): a decision analytic approach to cost effectiveness. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*, 2001, 25:222–229.
- ⁵⁴ Kim SY, Salomon JA, Goldie SJ. Economic evaluation of hepatitis B vaccination in low-income countries: using cost-effectiveness affordability curves. *Bulletin of the World Health Organization*, 2007, 85:833–842.
- ⁵⁵ Griffiths UK, Hutton G, Das Dores Pascoal E. The cost-effectiveness of introducing hepatitis B vaccine into infant immunization services in Mozambique. *Health Policy and Planning*, 2005, 20:50–59.
- ⁵⁶ Beutels P et al. Economic evaluation of vaccination programmes: a consensus statement focusing on viral hepatitis. *Pharmacoeconomics*, 2002, 20:1–7.
- ⁵⁷ Rich JD et al. A review of the case for hepatitis B vaccination of high-risk adults. *American Journal of Medicine*, 2003, 114:316–318.

يمكن اكتساب مناعة مؤقتة من خلال إعطاء الغلوبولين المناعي لالتهاب الكبد الوبائي البائي للاتقاء التال للتعرض⁵⁸. إن إعطاء الغلوبولين المناعي لالتهاب الكبد الوبائي مع لقاح الكبد الوبائي البائي (وهو التمنيع الفاعل) قد يعطي فائدة إضافية لـ: (1) المواليد لأمهات إيجابيات لـ HBsAg وخاصة إذا كن إيجابيات أيضاً لـ HBeAg؛ (2) الأشخاص الذين تعرّضوا بطريق الجلد أو الغشاء المخاطي لدم أو سوائل الجسم الإيجابية لـ HBsAg؛ (3) الأفراد الذين تعرّضوا جنسياً لشخص إيجابي لـ HBsAg و(4) المرضى المحتاجين إلى الحماية من العدوى المتكررة بفيروس الكبد الوبائي البائي عقب زراعة الكبد.

وكقاعدة، ينبغي إعطاء الغلوبولين المناعي المضاد لالتهاب الكبد الوبائي البائي كمساعد للقاح الكبد الوبائي البائي². وليس هناك ما يشير إلى أن الغلوبولين المناعي يكبت تّكون مضادات HBs النشطة عقب الإعطاء الفوري للغلوبولين المناعي ولقاح الكبد الوبائي البائي وحده، والحقيقة أنه قد اتضح تحسن الحماية لدى الولدان الممنعين بلقاح الكبد الوبائي البائي والغلوبولين المناعي عند مقارنتهما بلقاح الكبد الوبائي وحده²⁶.

وفي حالة الولدان الكاملين النمو المولودين لأمهات إيجابيات لـ HBsAg ولكن سلبيات لـ HBeAg، فإن الحماية من العدوى في الفترة المحيطة بالولادة، من خلال التلقيح الفوري ضد فيروس الكبد الوبائي البائي (خلال 24 ساعة) قد لا يتحسن كثيراً بإضافة الغلوبولين المناعي. بالإضافة إلى ذلك فإنه نظراً للمخاوف المتعلقة بالإمداد والتكاليف والمأمونية، فإنه لا يتيسر إعطاء الغلوبولين المناعي المضاد لالتهاب الكبد الوبائي البائي في معظم المواقع⁵⁹.

موقف المنظمة بشأن لقاح الكبد الوبائي البائي

ينبغي إعطاء كل الرضع الجرعة الأولى من لقاح الكبد الوبائي البائي في أسرع وقت ممكن عقب الولادة ويحدّد خلال 24 ساعة. وفي البلدان التي تعاني من ارتفاع معدل توطنية المرض، وحيث ينتشر الفيروس بالأساس من الأم إلى الوليد عند الميلاد، أو من طفل لآخر في مرحلة الطفولة المبكرة، فمن المهم توفير الجرعة الأولى عند الميلاد، وحتى في البلدان التي تكون درجة التوطنية فيها متوسطة أو منخفضة، فإن نسبة مهمة من العدوى المزمنة تكتسب خلال مرحلة الانتقال المبكر.

ويتعين أن يصبح إعطاء لقاح الكبد الوبائي خلال 24 ساعة من الميلاد مؤشراً من مؤشرات الأداء لكل برامج التمنيع، كما يتعيّن تعزيز نظم الإبلاغ والرصد بغية تحسين جودة المعطيات حول جرعة الميلاد. ويجب أن تتضمن الاستراتيجيات الوطنية اللازمة للوقاية من الانتقال في الفترة المحيطة بالولادة، توفير لقاح الكبد الوبائي البائي عند الميلاد وضمان التغطية الكبيرة

⁵⁸ Grading table IV with key references. Conclusion: moderate-quality evidence to support effectiveness of HBIG given at birth to prevent HBV infection. For additional information, see: http://www.who.int/immunization/hepb_grad_hbig.pdf

⁵⁹ See No. 23, 2009, pp. 220–236.

بجرعة الميلاد من خلال الجمع بين تعزيز رعاية الولدان والأمهات عند الميلاد ومن خلال العاملين الصحيين المهرة الموجودين لإعطاء اللقاح، وتبني السبيل المبتكرة لإعطاء اللقاح للأطفال المولودين في المنزل.

ويجب أن تُعطى جرعتان أو ثلاث جرعات عقب جرعة الميلاد لاستكمال السلسلة الأولية. وفي معظم الحالات يكون من المناسب اتباع أحد الخيارين التاليين: (1) جدول يتألف من ثلاث جرعات من لقاح الكبد الوبائي البائي، مع إعطاء الجرعة الأولى (أحادية التكافؤ) عند الميلاد، والجرعة الثانية والثالثة (أحادي التكافؤ أو لقاح مشترك) في نفس الوقت مع الجرعة الأولى والثالثة من اللقاح الثلاثي؛ أو (2) 4 جرعات، يلي جرعة الميلاد الأحادية التكافؤ 3 جرعات من لقاح مشترك أو أحادي التكافؤ، وغالباً ما يتم إعطاؤهم مع لقاحات الرضع الأخرى الروتينية. قد يكون هذا الخيار أكثر كلفة، ولكن برنامجه أيسر من جدول الجرعات الثلاث، ولا يؤدي إلى ضعف التمنيع لهؤلاء الذين يتعذر عليهم الحصول على جرعة الميلاد.

ولا يوجد برهان يدعم فكرة الحاجة إلى جرعة معززة من لقاح الكبد الوبائي البائي في برامج التمنيع الروتيني.

ويتعيّن إعطاء التلقيح التداركي للأتراب من الأطفال ذوي معدلات التغطية المنخفضة كطريقة لزيادة عدد الأطفال المتمتعين بالوقاية. ويجب إعطاء الأولوية للمجموعات الأصغر سناً لأن خطر العدوى المزمّنة يكون أعلى ما يكون لدى هؤلاء الأتراب. إن التلقيح التداركي فرصة محدّدة المدة للوقاية، ويجب دراسته بناءً على الموارد المتاحة ومدى أولوية هذه الأنشطة.

وتحدّد الحاجة للتلقيح التداركي لدى المجموعات الأكبر سناً بمن فيهم من مراهقين وبالغين على أسباب وبائيات خط الأساس للعدوى بفيروس الكبد الوبائي البائي في البلدان، والأهمية النسبية لتقليص الأمراض الحادة المرتبطة بفيروس الكبد الوبائي البائي. وفي البلدان ذات معدلات التوطن العالية، يعمل التلقيح الروتيني على المدى الكبير للرضع وصغار الأطفال على تقليص العدوى بفيروس الكبد الوبائي البائي وسرايته بسرعة. وفي هذا الوضع، فإن التمنيع التداركي لكبار الأطفال والبالغين يكون أقل أهمية، ويفضل دراسة جدواه بعد توطيد برنامج تمنيع الرضع، والوصول إلى التغطية المرتفعة بلقاح الكبد الوبائي البائي بين الرضع وصغار الأطفال.

وفي البلدان التي تكون بها التوطنية متوسطة أو منخفضة، ينجم جزء كبير نسبياً من عبء المرض عن المرض الحاد المرتبط بفيروس الكبد الوبائي البائي، والذي يُعزى للعدوى المكتسبة لدى الأطفال الأكبر سناً والبالغين والمراهقين. ويتعيّن في هذه المواقع التوطنية، دراسة تطبيق الاستراتيجيات التداركية الموجهة للبالغين كتكميل للتلقيح الروتيني للرضع. وتشمل المجموعات الإضافية المستهدفة للتلقيح التداركي الأفراد المعرضين لعوامل خطر اكتساب العدوى بفيروس الكبد الوبائي البائي، مثل هؤلاء الذين يحتاجون في العادة إلى الدم أو منتجاته، ومرضى الديال، ومتلقي زراعة الأعضاء الصلبة، والمسجونين، ومتعاطي المخدرات حقناً، والأسر والمخالطين جنسياً للمصابين بالعدوى المزمّنة بالتهاب الكبد الوبائي البائي، وذوي العلاقات الجنسية مع

أشخاص متعددين، والعاملين في الرعاية الصحية وغيرهم ممن قد يتعرضون للدم ولمنتجات الدم من خلال عملهم، وكذلك المسافرين الذين لم يستكملوا سلسلة التلقيح ضد الكبد الوبائي البائي. فكل هؤلاء يجب أن يحصلوا على اللقاح قبل انتقالهم للمناطق الموطونة.

إن التجربة بشأن لقاح الكبد الوبائي البائي في العالم قاطبة، والمراجعات المكثفة من قِبَل لجان الخبراء المستقلة مثل اللجنة العالمية الاستشارية المعنية بسلامة اللقاحات GACVS، تؤكد سلامة مرتسم لقاح الكبد الوبائي البائي، بيد أنه كما هو الحال بالنسبة لكل اللقاحات، فإن استمرار رصد سلامة اللقاح من الأمور الضرورية.

وتوصي منظمة الصحة العالمية بشدة أن تقوم جميع الأقاليم والبلدان المتسببة بوضع مرامي لمكافحة التهاب الكبد الوبائي البائي يتناسب مع الوضع الوبائي لها. فمرامي مكافحة ضرورية للسكان أو الفئات السكانية التي تنتم بمعدل توطن العدوى المتوسط أو المرتفع. وينبغي أن تركز المؤشرات العملية الخاصة بهذه المرامي على التغطية بجرعة الميلاد والتغطية بثلاث جرعات من لقاح الكبد الوبائي البائي. إن استخدام مقياس الحصائل، يعتبر ضرورياً للتحقق من المرامي المحرزة. وسيكون معدل انتشار المسوحات المصلية لـ HBsAg، ممثلاً للجمهور المستهدف، وسيعمل كأداة أولية لقياس تأثير التمنيع وإحراز مرامي مكافحة؛ ويتعين أن يستكمل هذا بترصد الأمراض الحادة وتجميع المعطيات الخاصة بالوفيات.

الشبكة العالمية لمختبرات شلل الأطفال: المشاورة السنوية غير الرسمية الخامسة عشرة

إن المشاورة السنوية غير الرسمية الخامسة عشرة للشبكة العالمية لمختبرات شلل الأطفال عقدت في المقر الرئيسي لمنظمة الصحة العالمية في جنيف، سويسرا في المدة من 23 إلى 25 حزيران/يونيو 2009. ويمثل المشاركون نحو 20% من شبكة المختبرات برمتها، وأقاليم المنظمة الستة، وتعمل الشبكة بكفاءة عالية. إن عدد المختبرات ظل دون أي تغيير (عند 145) لأكثر من 15 سنة، بالرغم من زيادة حجم العمل بنسبة 100% خلال السنوات الخمس الأخيرة. وفي عام 2008، أگدت الشبكة وجود الفيروس البري لشلل الأطفال في 18 بلداً من خلال اختبار 165 000 عينة براز لحالات الشلل الرخو الحاد. وقد تأكدت فاشيات فيروس شلل الأطفال المشتقة من اللقاح في 3 بلدان. وقد نجحت الشبكة في الحد من الوقت الكلي لتبليغ المختبرات بنحو 50% (تقريباً من 45 إلى 22 يوماً) بالمقارنة بعام 2006.

وقدّمت التوصيات لتحسين برنامج توكيد جودة الشبكة، ولاستكمال البحوث الهادفة إلى تحسين التشخيص المختبري لزيادة سرعة وكفاءة اكتشاف فيروس شلل الأطفال المشتق من اللقاح من خلال إدخال إجراءات مبتكرة لتحريّ تفاعل سلسلة البوليميراز بحلول عام 2010. والتقرير التفصيلي للمشاورة متاح على الموقع الخاص بمبادرة استئصال شلل الأطفال على العنوان التالي:

<http://www.polioeradication.org/content/meetings/labmtng.org.recs>

التصويبات

