

Protection vaccinale contre l'hépatite B: La durée de protection est-elle suffisante pour envisager de vacciner des nourrissons?¹

«Comment peut-on envisager la vaccination des nourrissons contre l'hépatite B et penser qu'ils seront encore protégés à l'âge adulte, alors que les vaccins actuels n'ont été développés qu'il y a une quinzaine d'année? Un rappel vaccinal est-il nécessaire à cette protection prolongée?»

Question fréquente, question pertinente... qui nécessite quelques rappels.

La protection vaccinale contre l'hépatite B dépend directement de l'induction d'anticorps neutralisants, capables de neutraliser les virus avant qu'ils ne puissent établir une infection virale chronique, dont les conséquences graves (contagiosité, cirrhose, hépatocarcinome) sont connues. La vaccination contre l'hépatite B induit – chez les sujets répondeurs (> 95% des nourrissons) – des lymphocytes B spécifiques de l'antigène HbsAg, antigène majeur de la surface virale. Certains lymphocytes B se différencient rapidement en plasmocytes producteurs d'anticorps neutralisants, d'autres en cellules B mémoire (figure 1).

Le rôle des anticorps dans la protection

Induits initialement dans les ganglions de drainage du site d'injection et dans la rate (figure 1), les plasmocytes induits par la vaccination colonisent rapidement la moelle osseuse, où l'environnement dont ils bénéficient leur permet de survivre pendant plusieurs années. Les plasmocytes ayant atteint le stade final de leur différenciation, ces cellules productrices d'anticorps ne se divisent plus. Elles vont donc naturellement

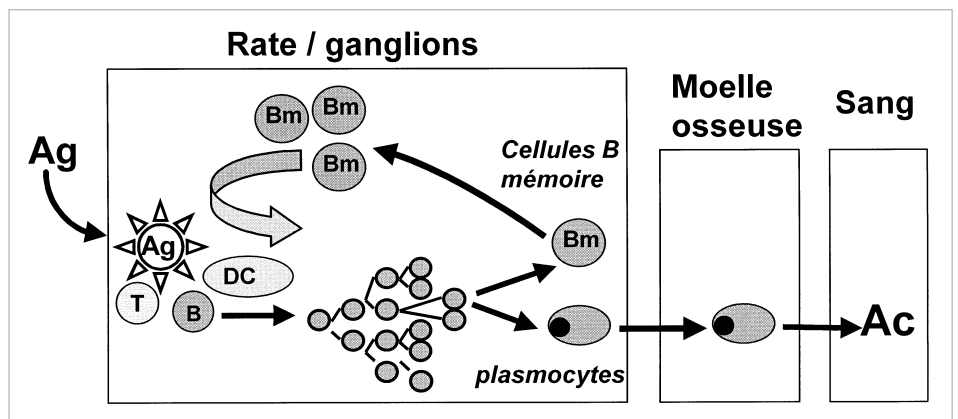


Figure 1: Différentiation lymphocytaire B après vaccination. L'antigène vaccinal (ici HBs), transporté jusqu'aux organes lymphoïdes par les cellules dendritiques (DC), active la multiplication des lymphocytes B capables de le reconnaître par leurs immunoglobulines de surface. Certains lymphocytes B issus de cette prolifération clonale se différencient en plasmocytes qui quittent les organes lymphoïdes pour rejoindre la moelle osseuse, site essentiel de production d'anticorps. D'autres lymphocytes se différencient en cellules B mémoire, qui restent dans les organes lymphoïdes, prêtes à s'engager rapidement dans un nouveau cycle de prolifération et différenciation en cas de nouvelle mise en contact avec l'antigène HBs.

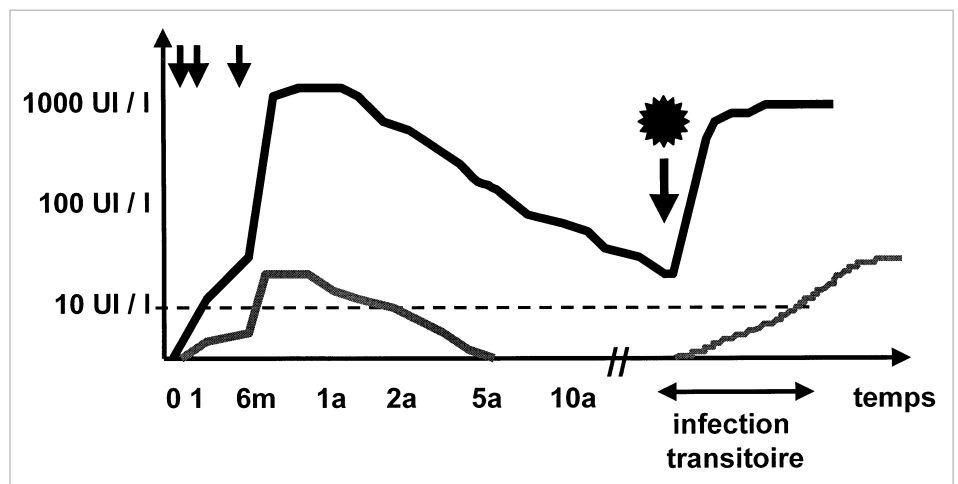


Figure 2: Evolution des anticorps en cas d'exposition: schéma. La primovaccination induit chez la majorité des nourrissons des taux suffisamment élevés d'anticorps anti-HbsAg pour assurer leur persistance pendant des années. En cas d'exposition au virus de l'hépatite B lorsque les taux d'anticorps sont encore > 10UI/l, les particules virales sont directement neutralisées. Si les taux résiduels d'anticorps sont insuffisants à la neutralisation virale immédiate – soit en raison du nombre d'années écoulées depuis la vaccination, soit parce que les réponses vaccinales initiales étaient plus faibles, le virus pourra infecter certains hépatocytes et s'y multiplier lentement. Cette lente incubation virale (4–12 semaines) permet la réactivation des lymphocytes B et T mémoires, et leur différenciation en cellules effectrices capables d'éliminer particules virales et cellules infectées avant l'établissement d'une infection virale chronique.

disparaître progressivement. Ainsi, le taux maximal d'anticorps induits après la vaccination reflète directement le nombre de plasmocytes que celle-ci a généré. La per-

sistance puis la disparition des anticorps anti-HbsAg circulant dans le sang périphérique (figure 2) reflète la persistance puis la disparition des plasmocytes spécifiques.

¹ Article à paraître dans Médecine et Enfance (2001).

Le succès de la vaccination contre l'hépatite B peut donc être objectivé directement par la détermination des titres d'anticorps anti-HBs. La présence d'un titre d'anticorps > 10 UI/ml a pu être démontrée comme protectrice, établissant ainsi un seuil minimal de protection par les anticorps¹⁾⁻³⁾. L'excellente immunogénicité des vaccins hépatite B permet l'induction d'un grand nombre de plasmocytes, et donc de taux élevés d'anticorps (en moyenne plusieurs milliers d'UI/ml). La durée de persistance de ces anticorps est directement liée au taux atteint un mois après la 3^e dose vaccinale (*figure 2*)⁴⁾⁵⁾. Ainsi, en l'absence de tout rappel vaccinal, de très nombreuses études ont mis en évidence la persistance des anticorps de vaccination au moins 10-15 ans après vaccination des nourrissons⁶⁾⁻¹⁴⁾. Bien que des études plus tardives ne soient pas encore disponibles, il faut cependant s'attendre à ce que le pourcentage de sujets porteurs d'anticorps diminue avec le temps. Si certains jeunes, vaccinés contre l'hépatite B dans leur première année de vie, n'ont plus d'anticorps de vaccination à l'âge de 15-25 ans, seront-ils tout de même protégés au moment où le risque d'exposition par voie sexuelle est le plus important?

Induction et persistance de l'immunité mémoire

La vaccination n'induit pas seulement des plasmocytes responsables de la protection immédiate, mais également des cellules mémoire. Les lymphocytes T mémoire patrouillent dans l'organisme, alors que les lymphocytes B mémoire résident essentiellement dans les organes lymphoïdes

(rate, ganglions) (*figure 1*). Les lymphocytes B mémoire ne produisent pas d'anticorps, et les lymphocytes T mémoire ne produisent que peu de cytokines: ces deux populations de lymphocytes ne seront réactivées que lorsqu'elles sont à nouveau mises au contact de l'antigène dont elles sont spécifiques. En réponse à une exposition vaccinale (rappel) ou infectieuse, les cellules mémoire prolifèrent très rapidement et se différencient en 3-5 jours en plasmocytes producteurs de taux élevés d'anticorps¹⁵⁾, ou en lymphocytes T CD4/CD8 capables d'éliminer particules virales ou cellules infectées¹⁶⁾.

La persistance de l'immunité mémoire induite par la vaccination hépatite B peut être mise en évidence en laboratoire, en incubant les lymphocytes du sang périphérique avec l'antigène HBs et en mesurant leur capacité de réaction (prolifération, sécrétion de cytokines ou d'anticorps)¹⁶⁾. Mais la façon la plus simple de mettre en évidence la persistance de l'immunité mémoire est de donner une dose de rappel vaccinal à des sujets ayant déjà perdu la majorité, voire la totalité de leurs anticorps de vaccination. Au contraire des réponses à une première dose vaccinale, caractérisées par la lente augmentation de taux modérés d'anticorps, la réactivation des cellules mémoire conduit à une production très rapide de taux d'anticorps beaucoup plus élevés et possédant une affinité accrue pour l'antigène. Plusieurs études ont démontré la forte augmentation des taux d'anticorps en réponse à une injection de rappel, traduisant la persistance de la mémoire plus de 10 ans¹⁵⁾⁻¹⁸⁾ après vaccination des nourrissons^{16) 18)}.

Des études plus tardives ne sont naturellement pas encore disponibles. Mais contrairement aux plasmocytes, qui ne se divisent plus et dont la durée de vie est donc limitée, les connaissances immunologiques actuelles suggèrent une survie particulièrement prolongée – et peut-être infinie – des cellules mémoire, indépendamment de leur exposition antigénique¹⁹⁾²⁰⁾. La meilleure démonstration en est la capacité à réactiver des cellules mémoire des dizaines d'années après une vaccination contre le tétanos chez des sujets âgés n'ayant jamais reçu les rappels vaccinaux recommandés tous les 10 ans²¹⁾!

L'immunité mémoire est-elle suffisante à la protection contre l'hépatite B?

Les lymphocytes mémoire ne protègent pas, puisqu'ils ne produisent ni anticorps ni cytokines avant d'être réactivés par les antigènes dont ils sont spécifiques. Mais 3-5 jours sont suffisants à cette réactivation¹⁵⁾. Et la période d'incubation nécessaire au virus de l'hépatite B pour se multiplier et atteindre des taux significatifs est tellement longue (4 à 12 semaines) qu'elle est largement suffisante à la réactivation de l'immunité mémoire (*figure 2*). Ainsi, au contraire du tétanos qui se développe tellement rapidement que la protection nécessite la présence d'anticorps neutralisants au moment de l'exposition, la protection clinique contre l'hépatite B persiste chez les sujets vaccinés alors même que leurs anticorps ne sont plus détectables depuis des années^{22) 23)}.

Ces concepts théoriques ont pu être vérifiés dans la pratique clinique. Le suivi sérologique annuel d'enfants à risques éle-

vés d'infection a mis en évidence chez certains une élévation soudainement considérable de leurs taux d'anticorps anti-HBs (au lieu de la diminution progressive attendue), parfois associée à la présence transitoire des anticorps anti-HBc caractéristiques d'une infection intercurrente (*figure 2*)^{9) 14) 24)-27)}. Pourtant, malgré un suivi allant jusqu'à 15 ans, ces enfants ne deviennent pas positifs pour les antigènes HBs ou HBe, marqueurs de l'infection chronique. Ainsi, dans une des études les plus prolongées ayant suivi en Chine des nourrissons à risque élevé immunisés dès la naissance, l'efficacité protectrice au cours des 15 années suivantes a été mesurée à 96 % (28 porteurs chroniques dans le groupe contrôle, 1 seul dans le groupe vacciné)¹⁴⁾. Autre exemple, chez des sujets adultes à risque élevé, suivi de manière individuelle de la protection clinique malgré la disparition préalable des anticorps vaccinaux: parmi 34 sujets infectés après la disparition de leurs anticorps de vaccination (*figure 2*), 33/34 sont restés asymptomatiques, seul 1 / 34 présentant une virémie et une inflammation hépatique transitoire, sans passage à la chronicité²²⁾.

En conclusion

Toutes les données disponibles permettent donc de conclure que la prévention des complications de l'hépatite B est maintenue par la persistance de l'immunité mémoire même longtemps après la disparition des anticorps vaccinaux. Cette compréhension est à la base des recommandations actuelles de ne pas administrer de rappel vaccinal après une primovaccination correctement effectuée^{27) 28)}. Et même si le re-

cul n'est pas suffisant pour permettre la démonstration qu'un rappel vaccinal ne sera *jamais* nécessaire, ces mêmes considérations sont à la base de la stratégie de vaccination des nourrissons. Une stratégie qui a déjà fait ses preuves même dans les régions de très forte endémie, comme l'Alaska^{25) 27)}, la Chine²⁶⁾ ou Taiwan³⁰⁾, où l'incidence de carcinome hépatocellulaire est déjà en diminution.

Références

Voir le texte allemand.

Claire-Anne Siegrist, Genève

Hepatitis B-Impfung: Genügt die Dauer des Impfschutzes, um eine Impfung im Säuglingsalter in Betracht zu ziehen?¹

«Weshalb wird eine Hepatitis B-Impfung im Säuglingsalter in Betracht gezogen, in der Annahme eines genügenden Impfschutzes bis ins Erwachsenenalter, wenngleich die Impfstoffe erst vor etwa fünfzehn Jahren entwickelt wurden? Ist zur Sicherstellung des andauernden Schutzes eine Auffrischungsimpfung notwendig?»

Eine häufige und berechtigte Frage, die einiger grundlegenden Erklärungen bedarf.

Der Impfschutz gegen Hepatitis B ist direkt abhängig von der Induktion von Antikörpern, welche die Viren vor der Entstehung einer chronischen Infektion neutralisieren. Die Folgen einer derartigen Infektion (Kontagiosität, Leberzirrhose, hepatozelluläres Karzinom) sind bekannt. Bei den sogenannten «Respondern» (> 95% der Säuglinge) werden durch die Impfung spezifische B-Lymphozyten gegen das wichtigste Oberflächenantigen des Virus (HBs-Antigen) induziert. Diese differenzieren sich einerseits in antikörperproduzierende Plasmazellen und andererseits in Gedächtniszellen (memory cells) (Abbildung 1).

Bedeutung der Antikörper für den Impfschutz

Durch die Impfung werden initial in regionalen Lymphknoten sowie in der Milz (Abbildung 1) Plasmazellen induziert. Diese besiedeln anschliessend das Knochenmark, wo die Voraussetzungen für ein Überleben während mehrerer Jahre gegeben sind. Ausdifferenzierte, antikörperproduzierende Plasmazellen proliferieren nicht mehr, ihre

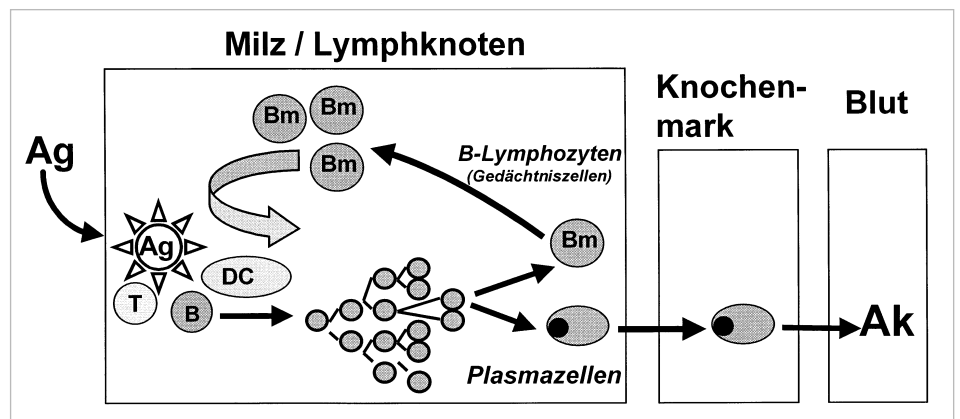


Abbildung 1: Differenzierung der B-Lymphozyten nach Impfung.
Das Impfantigen (hier HBs) wird unter Mithilfe Dendritischer Zellen (DC) zu den lymphatischen Organen transportiert. Dort erfolgt die Proliferation und Differenzierung spezifischer B-Lymphozyten. Einige entwickeln sich zu Antikörper(Ak-)produzierenden Plasmazellen und besiedeln das Knochenmark. Andere differenzieren sich zu Gedächtniszellen (memory cells, Bm) und verbleiben in den lymphatischen Organen. Dort wird bei neuerlichem Kontakt mit dem entsprechenden Antigen rasch ein erneuter Zyklus von Proliferation und Differenzierung eingeleitet.

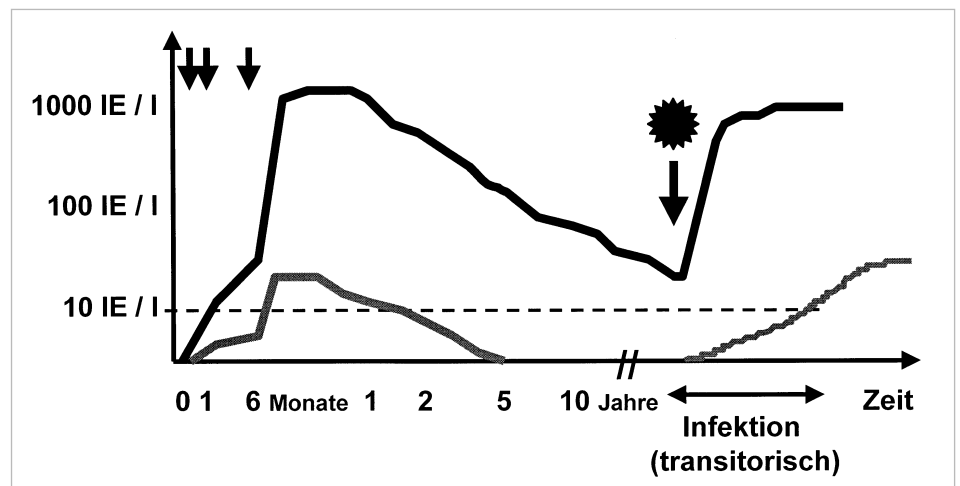


Abbildung 2: Antikörperbildung nach Exposition.
Bei der Mehrheit der Säuglinge wird durch die Impfung ein über mehrere Jahre persistierender Antikörpertiter (anti-HBs) induziert. Titer > 10 IE/l gewährleisten eine sofortige Neutralisierung von Viruspartikeln bei neuerlichem Kontakt. Bei ungenügendem Antikörpertiter (Zeitdauer seit Impfung sehr lange oder schwache initiale Impfantwort) kann eine transitorische Infektion auftreten. Die lange Inkubationszeit (4–12 Wochen) erlaubt jedoch eine Reaktivierung und Differenzierung der Gedächtniszellen: Viruspartikel und infizierte Zellen werden vor Etablierung einer chronischen Infektion eliminiert.

Anzahl nimmt mit der Zeit bis zum Verschwinden ab. Der maximale Antikörpertiter nach erfolgter Impfung widerspiegelt entsprechend die Anzahl induzierter Plasmazellen; die Abnahme bis zum Verschwinden der zirkulierenden Antikörper (anti-HBs

Antikörper) korreliert mit der Anzahl spezifischer Plasmazellen (Abbildung 2).

Der Erfolg der Impfung (Mass des Impfschutzes) kann folglich durch Bestimmung des Antikörpertiters (anti-HBs) überprüft

¹ Der Original-Artikel wird in der Zeitung «Médecine et Santé» 2001 erscheinen.

werden. Ein unterer Schwellenwert für den Impfschutz konnte nachgewiesen werden; Titer > 10 IE/ml gelten als protektiv⁽¹⁾⁻³⁾. Die ausgeprägte Immunogenität der verfügbaren Impfstoffe induziert eine Vielzahl von Plasmazellen mit konsekutiv hohen Antikörpertitern (meist mehrere tausend IE/ml). Der Zeitraum, in dem Antikörper nachweisbar bleiben, ist direkt abhängig vom erreichten Titer, gemessen ein Monat nach der dritten Impfung (*Abbildung 2*)⁽⁴⁾⁻⁵⁾. Eine grosse Anzahl von Studien erbrachten den Nachweis persistierender Antikörper – ohne zwischenzeitliche Auffrischimpfung – mindestens 10–15 Jahre nach erfolgter Impfung im Säuglingsalter⁽⁶⁾⁻¹⁴⁾. Wengleich derzeit keine Studien über noch grössere Zeiträume vorliegen, ist davon auszugehen, dass der Anteil an Personen mit nachweisbarem Antikörpertiter mit der Zeit abnimmt. Nach Impfung im ersten Lebensjahr sind somit im Alter von 15–25 Jahren bei einigen Personen möglicherweise keine Antikörper mehr nachweisbar. Besteht in dieser Situation – im Alter des grössten Risikos einer sexuellen Übertragung – trotzdem ein genügender Schutz?

Induktion des immunologischen Gedächtnisses

Die Impfung induziert nicht nur Plasmazellen für die unmittelbare Abwehr, sondern auch sogenannte Gedächtniszellen (memory cells) aus Lymphozyten. T-Gedächtniszellen zirkulieren im Organismus, während B-Gedächtniszellen ausschliesslich in lymphatischen Organen (Milz, Lymphknoten) vorhanden sind (*Abbildung 1*). Gedächtniszellen produzieren keine Antikörper (B-Zellen) und nur wenige Zytokine (T-Zellen). Die

se Zellen werden erst bei erneutem Kontakt (Auffrischimpfung oder Infektion) mit dem für sie spezifischen Antigen reaktiviert: Innerhalb von 3–5 Tagen erfolgt eine Proliferation und Differenzierung zu antikörperproduzierenden Plasmazellen⁽¹⁵⁾ und T-Lymphozyten (Elimination von Viruspartikeln und infizierter Zellen)⁽¹⁶⁾.

Dieses immunologische Gedächtnis nach Hepatitis B-Impfung kann unter Laborbedingung nachgewiesen werden: Nach Inkubation peripherer Lymphozyten mit HBs-Antigen wird deren Proliferation sowie Antikörper- und Zytokinproduktion gemessen⁽¹⁶⁾. Einfacher ist der Nachweis in vivo durch Verabreichung einer Auffrischimpfung an Personen mit stark abgesunkenem oder nicht mehr nachweisbarem Antikörpertiter. Der Titerverlauf im Anschluss an die ersten Impfdosen ist charakterisiert durch einen langsamen Anstieg zu relativ geringen Titern. Nach Reaktivierung von Gedächtniszellen dagegen erfolgt rasch ein massiver Anstieg des Antikörpertiter. Dabei werden höhere Werte erreicht als nach initialer Impfung. In mehreren Untersuchungen wurde dieser Effekt einer Auffrischimpfung mehr als zehn Jahre nach initialer⁽¹⁵⁾⁻¹⁸⁾, auch im Säuglingsalter erfolgter Impfung^(16) 18) gezeigt.

Langzeitstudien über grössere Zeiträume sind derzeit noch nicht verfügbar. Plasmazellen teilen sich nicht mehr und haben nur eine beschränkte Lebensdauer. Entsprechend der aktuellen Kenntnisse dagegen kann mit einer viel längeren – vielleicht sogar unbeschränkten – Lebensdauer der Gedächtniszellen gerechnet werden, unabhängig von einer neuerlichen Stimulation mit

dem spezifischen Antigen^(19) 20). Die Reaktivierung der Gedächtniszellen mittels Tetanusimpfung bei älteren Patienten, die nicht empfehlungsgemäss alle zehn Jahre geimpft wurden, stellt ein eindruckliches Beispiel dafür dar⁽²¹⁾!

Genügt das immunologische Gedächtnis zum Schutz gegen Hepatitis B?

Vor einer Reaktivierung durch das spezifische Antigen produzieren Gedächtniszellen weder Antikörper noch Zytokine und haben somit keine protektive Wirkung. Diese Reaktivierung erfolgt jedoch innerhalb von 3–5 Tagen⁽¹⁵⁾. Die Inkubationszeit des Hepatitis B-Virus bis zum Erreichen einer genügenden Replikation beträgt dagegen 4–12 Wochen, weitaus länger als die notwendige Zeit zur Reaktivierung des immunologischen Gedächtnisses. Entsprechend persistiert der klinische Impfschutz gegen Hepatitis B auch bei vormals geimpften Personen, die bereits seit Jahren keinen nachweisbaren Antikörpertiter mehr aufweisen^(22) 23). Wegen der raschen Krankheitsentwicklung bei Tetanus dagegen ist die Präsenz spezifischer Antikörper bereits zum Zeitpunkt der Exposition notwendig, um einen ausreichenden Schutz zu gewährleisten.

Klinische Korrelate dieser theoretischen Aspekte konnten gezeigt werden: Jährliche serologische Untersuchungen bei Kindern mit erhöhtem Infektionsrisiko zeigten – entgegen der erwarteten kontinuierlichen Abnahme – teilweise relevante Anstiege der anti-HBs-Antikörper. Damit assoziiert bei einigen auch ein Anstieg der anti-HBc-Antikörper, charakteristisch für eine interkur-

rente Infektion (*Abbildung 2*)^{9) 14) 24)-27)}. Während der folgenden Überwachungsperiode (bis zu 15 Jahren) wurde jedoch bei diesen Patienten kein Auftreten von HBs- oder HBe-Antigen – Marker der chronischen Infektion – beobachtet. Im Rahmen einer Langzeitstudie in China (Säuglinge mit erhöhtem Infektionsrisiko, Impfung ab der Neonatalperiode) wurde ein Impfschutz von 96% während der ersten 15 Lebensjahre ermittelt (chronische Träger: 28 in der Kontrollgruppe, 1 in der Impfgruppe)¹⁴⁾. Bei erwachsenen Patienten mit erhöhtem Infektionsrisiko wurde das Persistieren des klinischen Impfschutzes (nach Verschwinden nachweisbarer Antikörper) ebenfalls nachgewiesen: 33 von 34 infizierten Patienten (*Abbildung 2*) blieben asymptomatisch. Nur bei einer Person kam es zur Virämie und transitorischen Hepatitis, jedoch ohne Chronifizierung²²⁾.

Schlussfolgerungen

Aufgrund der verfügbaren Daten kann davon ausgegangen werden, dass der Schutz vor Komplikationen einer Hepatitis B-Infektion auch nach Verschwinden der Impfantikörper gewährleistet ist. Dies ist die Grundlage der aktuellen Empfehlungen, von Auffrischimpfungen nach korrekter Grundimmunisierung abzusehen^{27) 28)}. Darauf basieren auch die aktuellen Impfstrategien bei Säuglingen. Diese haben ihre Wirksamkeit auch in Endemiegebieten gezeigt; in Alaska^{25) 27)}, China²⁶⁾ und Taiwan³⁰⁾ ist die Inzidenz des heptozellulären Karzinoms bereits rückläufig.

Claire-Anne Siegrist, Genf

Übersetzung: R. v. Vigier, Bern

Referenzen

- Centers for Disease Control. Recommendations of the immunisation practices Advisory Committee. Recommendations for protection against viral hepatitis. *MMWR* 1985; 34: 329–335.
- International Group. Immunisation against hepatitis B. *Lancet* 1988; i: 875–876.
- Zuckerman JN, Zuckerman AJ. Acute hepatitis B after vaccination. *Lancet* 1994; ii: 261–2.
- Jilg W, Schmidt M, Deinhardt F. Persistence of specific antibodies after hepatitis B vaccination. *J Hepatol* 1988; 6: 201–207.
- Jilg W, Schmidt M, Zchoval R, Deinhardt F. Hepatitis B vaccination: how long does protection last? *Lancet* 1994; ii: 458.
- Stevens CE, Toy PT, Taylor PE, Lee T, Yip H-Y. Prospects for control of hepatitis B virus infection: implication of childhood vaccination and long-term protection. *Pediatrics* 1992; 90: 170–173.
- Lieming D, Mintai Z, Yinfu W. A 9-year follow-up study of the immunogenicity and long-term efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine in high-risk chinese neonates. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 475–479.
- Da Villa G, Peluso F, Picciotto L et al. Persistence of anti-HBs in children vaccinated against viral hepatitis B in the first year of life: follow-up at 5 and 10 years. *Vaccine* 1996; 14: 1503–1505.
- Fujisawa T, Onoue M, Inui A, Kosugi T. Serial changes in titers of antibody to hepatitis B surface antigen after immunization of infants born to mothers with hepatitis B e antigen. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23: 270–274.
- Del Canho R, Grosheide PM, Mazel JA, Heijntik RA, Hop WCJ, Gerards LJ, De Gast GC, Fetter WPF, Zwijneberg J, Schalm SW. Ten-year neonatal hepatitis B vaccination program, the Netherlands, 1982–1992: Protective efficacy and long-term immunogenicity. *Vaccine* 1997; 15: 1624–1630.
- Wainwright RB, Bulkow LR, Parkinson AJ, Zanis C, McMahon BJ. Protection provided by hepatitis B vaccine in a Yupik Eskimo population – Results of a 10-year study. *J Infect Dis* 1997; 175: 674–677.
- Vellinga A, van Damme P, Weyler JJ, Vranckx R, Meheus A. Hepatitis B vaccination in mentally retarded: Effectiveness after 11 years. *Vaccine* 1999; 17: 602–606.
- Yuen MF, Lim WL, Cheng CC, Lam SK, Lai CL. Twelve-year follow-up of a prospective randomized trial of hepatitis B recombinant DNA yeast vaccine versus plasma-derived vaccine without booster doses in children. *Hepatology*. 1999 Mar; 29(3): 924–5.
- Liao SS, Li RC, Li H, Yang JY, Zeng XJ, Gong J, Wang SS, Li YP, Zhang KL. Long-term efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine: a 15-year follow-up study among Chinese children. *Vaccine*. 1999 Jun 4; 17(20–21): 2661–6.
- Jilg W, Schmidt M, Deinhardt F. Immune responses to hepatitis B revaccination. *J Med Virol* 1988; 24: 377–384.
- Huang LM, Chiang BL, Lee CY, Lee PI, Chi WK, Chang MH. Long-term response to hepatitis B vaccination and response to booster in children born to mothers with hepatitis B e antigen. *Hepatology* 1999; 29: 954–959.
- Shih HH, Chang MH, Hsu HY, Lee PI, Ni YH, Chen DS. Long term immune response of universal hepatitis B vaccination in infancy: a community-based study in Taiwan. *Pediatr Infect Dis J*. 1999 May; 18(5): 427–32.
- West DJ, Watson B, Lichtman J, Hesley TM, Hedberg K. Persistence of immunologic memory for twelve years in children given hepatitis B vaccine in infancy. *Pediatr Infect Dis J*. 1994 Aug; 13(8): 745–7.
- Maruyama M, Lam KP, Rajewsky K. Memory B-cell persistence is independent of persisting immunizing antigen. *Nature*. 2000 Oct 5; 407(6804): 636–42.
- Farber DL. T-cell memory: heterogeneity and mechanisms. *Clin Immunol*. 2000 Jun; 95(3): 173–81.
- Shohat T, Marva E, Sivan Y, Lerman I, Mates A, Cohen A. Immunologic response to a single dose of tetanus toxoid in older people. *J Am Geriatr Soc*. 2000 Aug; 48(8): 949–51.
- Hadler SC, Francis DP, Maynard JE et al. Long term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med* 1986; 315: 209–214.
- West DJ, Calandra GB. Vaccine induced immunological memory for hepatitis B surface antigen: implications for policy on booster vaccination. *Vaccine* 1996; 14: 734–46.
- Lee PI, Lee CY, Huang LM, Chang MH. Long-term efficacy of recombinant hepatitis B vaccine and risk of natural infection in infants born to mothers with hepatitis B e antigen. *J Pediatr* 1995; 126: 716–721.
- Wainwright RB, Bulkow LR, Parkinson AJ, Zanis C, McMahon BJ. Protection provided by hepatitis B vaccine in a Yupik Eskimo population – Results of a 10-year study. *J Infect Dis* 1997; 175: 674–677.
- Liu HB, Meng ZD, Ma JC, Han CQ, Zhang YL, Xing ZC, Zhang YW, Liu YZ, Cao HL. A 12-year cohort study on the efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine in rural newborns. *World J Gastroenterol* 2000; 6: 381–383.
- Harpaz R, McMahon BJ, Margolis HS, Shapiro CN, Havron D, Carpenter G, Bulkow LR, Wainwright RB. Elimination of new chronic hepatitis B virus infections: results of the Alaska immunization program. *J Infect Dis* 2000 Feb; 181(2): 413–8.
- Resti M, Azzari C, Mannelli F et al. Ten-year follow-up study of neonatal hepatitis B immunization: are booster injections indicated? *Vaccine* 1997; 15: 1338–40.
- Banatvala J, Kane M, Da Villa G, Esteban R, Franco E, Goudeau A, Grob P, Jilg W, Rizzetto M, van Damme P, Van Hattum J, West D, Zuckerman J. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000; 355: 561–565.
- Chang MH, Chen CJ, Lai MS et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Engl J Med* 1997; 336: 1855–59.