

## **Srovnání imunizace mladistvých dvěmi nebo třemi dávkami vakcíny proti VH-B: bezpečnost, protilátková odpověď a imunologická paměť**

(A Randomized Trial of Alternative Two- and Three-Dose Hepatitis B Vaccination  
Regimens in Adolescents: Antibody, Safety and Immunologic Memory)

Cassidy W.M., Watson Barbara, Ioli Virginia A., Williams Karen, Bird S., West D.J.  
Pediatrics, Vol.107, 2001, č.4, s. 626 – 630  
Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

### **Souhrn:**

**Za účelem dosažení vyšší proočkovanosti mladistvých proti VH-B vyhodnotili upravené schéma očkování rekombinantní vakcínou *Rekombivax HB* (2 nebo 3 dávky po 5 nebo 10 mg, podané v intervalech 4 nebo 6 měsíců) k navození ochranné hladiny anti-HBs ( $\geq 10$  mIU/ml) a výsledky porovnali s postupem, který doporučuje výrobce vakcíny (5 mg v měsících 0, 1 a 6). Sledovali také časnou protilátkovou odpověď na jednu dávku vakcíny a imunologickou paměť po dvou dávkách a třech dávkách vakcíny.**

**Náhodně rozdělili 1026 mladistvých, ve věku 11 – 19 let, do pěti skupin s různým očkovacím postupem. U všech stanovili hladinu anti-HBs těsně před očkováním a za měsíc po poslední dávce, u menších skupin očkovaných také v dalších intervalech. Stanovili hladinu anti-HBs po bústr- dávce, podané za dva roky od skončení základního očkování.**

**Všechny očkovací postupy vyvolaly u  $\geq 95$  % očkovaných anti-HBs v titru  $\geq 10$  mIU/ml. Geometrický průměr titrů se pohyboval v rozpětí od 674,8 do 3049,4 mIU/mL. Byl vyšší při dávce 10 mg než po 5 mg HBsAg, při třech než po dvou dávkách a při šestiměsíčním intervalu mezi dávkami než po čtyřměsíčním intervalu. Za šest měsíců mělo 63,8 % očkovaných jednou 10 mg dávkou hladinu anti-HBs  $\geq 10$  mIU/mL, ale po dávce 5 mg jen 41,6 % očkovaných. Osoby očkované buď dvěmi, nebo třemi dávkami po 5 mg HBsAg, si uchovávaly silnou imunologickou paměť.**

**Výsledky studie svědčí o tom, že dvoudávkové očkovací schéma *Recombivaxu HB* je stejně imunopotentní a vyvolává imunologickou paměť stejně účinně jako doporučené třídávkové očkovací schéma. Podání dvou 10 mg dávek může významně zlepšit výsledky imunizace u osob, jejichž očkování je obtížně proveditelné, protože se mu vyhýbají.**

Jednou z příčin nízké proočkovanosti mladistvých může být požadavek aplikace tří dávek vakcíny. Pokud by dvě dávky byly srovnatelně imunogenní jako tři dávky vakcíny, mohlo by to znamenat vyšší proočkovanost i nižší náklady na vakcínu a její aplikaci. Ve studii používali komerční balení vakcíny, kterou aplikovali do deltového svalu jehlou o délce 2,5 cm. U obézních osob užívali jehlu delší. Hladinu anti-HBs vyšetřovali radioimunoesejí v testu Ausab (Abbott Laboratories, Chicago) v jediné laboratoři v Merckově výzkumném ústavu ve West Pointu. Za anamnestickou reakci považovali čtyř- a vícenásobný vzestup titru anti-HBs v krvi odebrané za týden po bústru, nebo u očkovaných bez detekovatelné hladiny anti-HBs po základním očkování nález protilátek v titru  $\geq 10$  mIU/mL po bústru.

Všech pět skupin očkovaných se mezi sebou významně nelišilo ani věkem, pohlavím, rasou, ani podílem kuřáků, počtem leukocytů či zastoupením osob bez detekovatelné hladiny anti-HBs před zahájením očkování.

V souvislosti s očkováním nevznikly žádné vážnější postvaccinační reakce. Frekvence lokálních nežádoucích reakcí v místě vpichu byla po první dávce významně ( $p > 0,001$ ) vyšší při 10 mg (30,0 %), než při dávce 5 mg (19,9 %). Starší mladistvé osoby měly významně nižší sérokonverzi a geometrický průměr hladin anti-HBs po poslední dávce vakcíny byl také významně ( $P < 0,001$ ) nižší. Zdá se, že stejný nepříznivý vliv na protilátkovou odpověď mělo také kouření ( $P = 0,039$ ), ale kuřáků bylo v souborech málo (5,3 % až 6,8 %), takže rozhodující mohl být i vyšší věk kuřáků.

### Protilátková odpověď anti-HBs u zdravých mladistvých osob ve věku 11 – 19 let na dvě nebo tři dávky vakcíny Rekombivax HB

Schéma očkování	Intervaly	Počet vyšetřených	%Ab+	% s $\geq 10$ mIU/mL	GPT v mIU/mL
5mg v 0 a 6 měs.	2 měsíce $\diamond$	109	58,7 %	16,5 %	2,0
	4 měsíce $\diamond$	108	75,9 %	39,8 %	5,6
	6 měsíců	173	75,7 %	41,6 %	4,7
10mg v 0 a 4 měs.	7 měsíců	162	97,5 %	95,1 %	1135,8
	2 m $\diamond$	118	70,3 %	39,0 %	4,0
	4 m	189	87,8 %	65,1 %	14,2
	5 m	187	97,9 %	97,9 %	1476,9
10mg v 0 a 6 měs.	7 m $\diamond$	109	100,0 %	97,2 %	622,1
	2 m $\diamond$	114	72,8 %	32,5 %	4,0
	4 m $\diamond$	111	84,7 %	64,9 %	11,6
	6 m	185	85,9 %	63,8 %	10,6
5mg v 0,2 a 4 m	7 m	185	98,4 %	97,3 %	3049,4
	2 m $\diamond$	126	57,9 %	16,7 %	2,0
	4 m	177	92,7 %	90,4 %	75,5
	5 m	184	98,4 %	96,7 %	674,8
5mg v 0,1 a 6 m (standardní postup)	7 m $\diamond$	121	98,3 %	96,7 %	364,3
	2 m $\diamond$	115	81,7 %	59,1 %	10,7
	4 m $\diamond$	114	93,9 %	81,6 %	47,2
	6 m	187	96,8 %	86,6 %	56,9
	7 m	179	98,9 %	98,9 %	2493,2

#### Vysvětlivky :

$\diamond$  = podskupina osob, které souhlasily s odběry krve navíc, k lepšímu poznání kinetiky tvorby anti-HBs po očkování

#### Diskuse

Aby bylo možné naočkovat skutečně všechny mladistvé osoby proti VH-B je nutné překonat některé překážky. Tato populační skupina vyhledá lékařskou pomoc průměrně jednou do roka. I když zdravotně výchovné informace o potřebě a výhodnosti imunizace vedou u 90 % cílové populační skupiny k tomu, že se dá očkovat, pouze asi 11 % se podrobí všem třem dávkám vakcíny. Proto dvoudávkové očkovací schéma by představovalo výhodnější postup.

Podíl očkovaných s časou protilátkovou odpovědí při různých očkovacích schématech je významný v situaci bezprostřední expozice nákaze HBV a u každého očkovaného, který začne, ale nedokončí sérii dávek vakcíny. Je proto závažné, že podíl očkovaných s minimální detekovatelnou hladinou protilátek, nebo s  $\geq 10$  mIU/mL anti-HBs, byl při vyšetření za 2, 4 a 6 měsíců po jediné dávce podstatně vyšší u očkovaných dávkou 10 mg, než po dávce 5

mg. Geometrický průměr titrů (GPT) anti-HBs po poslední dávce vakcíny byl vždy vyšší při 10 mg dávkách vakcíny, než po 5 mg dávkách, po trojdávkovém, než po dvoudávkovém očkovacím schématu a po prodloužení celkové doby imunizace ze čtyř měsíců na šest měsíců. Každý z těchto faktorů mohl vynahradit vliv jiného. Na příklad dvě 10 mg dávky, aplikované v měsících 0 a 6, vedly ke stejně vysokému GPT, jakého bylo dosaženo po standardním očkovacím schématu (5 mg podaných v měsících 0, 1 a 6), tj. 3049,4 a 2493,2 mIU/mL anti-HBs.

V řadě studií bylo také zjištěno, že u zdravých osob s postvakcinačními titry anti-HBs  $\geq 10$  mIU/mL přetrvává po dobu 5 - 12 let imunologická paměť, chráníci je před onemocněním, vyvolávaným HBV. Imunologická paměť přetrvává i když titr protilátek klesne pod ochrannou hladinu, či protilátky jsou již nedetekovatelné.

## Závěry

Studie ukázala, že dvě dávky Rekombivaxu HB mohou být u zdravých mladistvých osob stejně imunogenní jako doporučované schéma se třemi dávkami. Podávání dvou 10 mg nebo 5 mg dávek vedlo k podobnému výsledku a k výsledku dosahovanému po standardních třech dávkách vakcíny, s výjimkou podílu osob majících ochranný titr anti-HBs po poslední dávce. S ohledem na zjištěný význam věku je však dvoudávkové očkovací schéma vhodnější u mladších mladistvých. Vyšší imunogenita 10 mg dávek kompenzuje nalezenou souvislost intervalů mezi aplikací dávek a velikostí protilátkové odpovědi. Kratší interval mezi dvěma dávkami (tj 0 a 4 měsíc) je vítaný při očkování ve školních zdravotnických zařízeních. Konečně výsledky dlouhodobého sledování svědčí o tom, že i dvoudávkové očkovací schéma může navodit vysokou imunitu vůči infekci vyvolávané HBV, s imunologickou pamětí trávající po dlouhou dobu.

20 citací, kopie uložena v archivu odd. epidemiologie KHS Ostrava.

## Poznámka překladatele

Organizace očkování mladistvých, zvláště nechodí-li již do školy, je opravdu obtížná. A co teprve očkování mladých toxikomanů s injekční aplikací drog. Proto považuji za užitečné znát výsledky této studie, které mohou v případě nezbytnosti (organizační či ekonomické) přispět k rozumné úpravě standardního očkovacího schématu, aniž by se vytratila žádoucí ochrana před infekcí HBV. Je velice pravděpodobné, že stejné výsledky bude mít očkování jinou, u nás licencovanou vakcínou proti VH-B, než je Rekombivax HB. Nález nižších hladin anti-HBs u kuřáků a u starších osob se také shoduje s našimi zkušenostmi.

Byla publikována bezpečnost a imunogenita intradermální aplikace i rekombinovaných vakcín. Naše velmi příznivé výsledky s i.d. aplikací plasmových vakcín proti VH-B jsme mimo jiné uvedli v publikaci „Trendy soudobé pediatrie“, svazek 1, 1999, nakladatelství Galén, Praha, s.62-63. Stálo by za úvahu, studii, ověřit i.d. aplikaci rekombinantní vakcíny u toxikomanů, zejména proto, že tvorba protilátek je v tomto případě rychlejší a intenzivnější. Bylo by však třeba napřed získat souhlas ke studii a skupinu osob, kterou by bylo možno očkovat najednou tak, aby došlo k reálné úspoře vakcíny i financí.