

**CENTRUM OČKOVÁNÍ  
A CESTOVNÍ PRACOVNÍ**

## NOVÁ ADJUVANTNÍ VAKCÍNA PROTI VHB PRO DIALYZOVANÉ PACIENTY

**Prof. MUDr. Jiří Beran, CSc.**  
Centrum očkování a cestovní medicíny Hradec Králové  
Subkatedra tropické a cestovní medicíny IPVZ Praha





**CENTRUM OČKOVÁNÍ  
A CESTOVNÍ PRACOVNÍ**

## ÚVOD



- Běžné vakcíny proti VHB zajistí **séroprotektci** (anti-HBs  $\geq 10$  mIU/ml) u **95 % očkovaných**
- U určitých pacientů očkování proti VHB selhává
- **Dialyzovaní** pacienti **špatně odpovídají** na standardní VHB vakcínou a konvenční schéma
- Používají se speciální **4-dávková** schémata a **dvojnásobná dávka** vakcíny

**CENTRUM OČKOVÁNÍ  
A CESTOVNÍ PRACOVNÍ**

## OČKOVÁNÍ PROTI VHB DIALYZOVANÝCH PACIENTŮ A PERSONÁLU

Table 1. Doses and schedules of licensed hepatitis B vaccines for CKD patients and dialysis unit staff members.

Group	Recombivax HB <sup>a</sup>			Engerix-B <sup>b</sup>		
	Dose	Volume	Schedule	Dose	Volume	Schedule
<b>Patients aged &gt; 20 years</b>						
Pre-dialysis <sup>c</sup>	10 µg	1.0 ml	0, 1, 6 months	20 µg	1.0 ml	0, 1, 6 months
Dialysis-dependent	40 µg	1.0 ml <sup>d</sup>	0, 1, 6 months	40 µg	2 x 1.0 ml	0, 1, 2, 6 months
Patients aged < 20 years <sup>e</sup>	5 µg	0.5 ml	0, 1, 6 months	10 µg	0.5 ml	0, 1, 6 months
Staff members aged > 20 years	10 µg	1.0 ml	0, 1, 6 months	20 µg	1.0 ml	0, 1, 6 months

<sup>a</sup>Merck & Company, Inc.  
<sup>b</sup>Glaucobionline Biologicals, Inc.  
<sup>c</sup>Immune response can depend on the degree of renal insufficiency.  
<sup>d</sup>Special formulation.  
<sup>e</sup>Doses for all persons aged < 20 years approved by the US FDA, for haemodialysis patients higher doses may be more immunogenic.  
Note: All doses should be administered intramuscularly in the deltoid.  
CKD: Chronic kidney disease.

- V různých EU zemích různé vakcíny, schémata a přístupy
- SPC - Engerix B, schéma M-0, 1, 2, 6; 40 mcg antigenu
- Aplikace 8 dávek standardní vakcíny!
- Další dávky – není specifikováno v očkovací vyhlášce; dodržet SPC
- Aplikovat, aby anti-HBs > 10 IU/l.

*Beran J. Expert Opin. Biol. Ther. (2008) 8(2) 235-247*

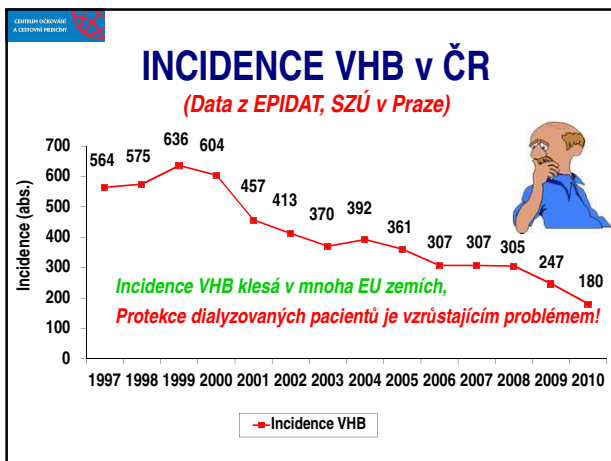
**CENTRUM OČKOVÁNÍ  
A CESTOVNÍ PRACOVNÍ**

## POSTUPY V OČKOVÁNÍ PROTI VHB, KTERÉ MAJÍ ZAJISTIT SÉROPROTEKCI U DIALYZOVANÝCH PACIENTŮ

- Přidání **jedné dávky** vakcíny navíc v měsíci 2 = schéma je 0, 1, 2, 6 měsíců [1]
- **Zvýšení dávky antigenu** na dvojnásobek = 40 µg HBsAg [1]
- **Opakování očkování** každý rok nebo pokud protilátky klesnou pod 10 mIU/ml [2,3]
- **Zahájení očkování v dřívějších fázích** chronického onemocnění ledvin (CKD) [4]
- **Intradermální aplikace** vakcíny v častějších intervalech [1,5]
- **Zavedení vakcíny proti VHB s novým adjuvantním prostředkem** do klinické praxe

*Poznámka: Pacienti s PD odpovídají na imunizaci lépe než pacienti zařazení do HB*

1. Charney AF. Am J Kidney Dis. 2000; 36: 976-82.
2. Fabrizi F. Nephrol Dial Transplant. 1997; 12: 1204-11.
3. Navarro JF. Am J Nephrol. 1996; 16: 95-7.
4. Seaworth B. J Infect Dis 1988; 157: 332-7.
5. Marangi AL. Am J Kidney Dis 1994; 23: 537-42



**CENTRUM OČKOVÁNÍ  
A CESTOVNÍ PRACOVNÍ**

## JÉ IMUNIZACE PROTI VHB U DIALYZOVANÝCH OSOB DŮLEŽITÁ?

*DATA z ČR*

- Očkování proti VHB je prováděno nefrology jako součást dialyzačního programu
- **Prevalence/rok** - Hemodialýza a peritoneální dialýza 6927 + 616 = 7543 pacientů (**72/100 000 pro 2009**)
- **Incidence/rok** - Hemodialýza a peritoneální dialýza 2367 + 151 = 2518 patients (**24/100 000**)
- **Desítky VHB infekce** v posledních letech (**2009-34**)
- V roce 2009 **68 osob HBsAg pozitivních!!**
- Celá řada (**desítky %**) vytvářejí **nižší imunitní odpověď** při imunizaci proti VHB

## VHB – CO NÁS CHRÁNÍ PO OČKOVÁNÍ?

- Po vakcinaci navozeny protilátky proti anti-HBs
- Mají skutečně neutralizační charakter?**
- Nutno měřit monoklonální protilátky proti RF1 epitopu, jsou skutečně neutralizační a ochrání  
*(Iwarson S., et al.: Journal of Medical Virology 16:89-96 (1985))*
- Nově adjuvantní vakcíny obsahují AS04 s tzv. MPL (monofosforyl lipid A) a navozují vysoké titry anti-HBs včetně **vysokého podílu RF1 a cytotoxické aktivity**
- Vakcíny s AS04 jsou výborné u non-responderů
- V porovnání s klasickou vakcínou u dialyzovaných mají **větší proporcii protekce s rychlejším nástupem**

## PROČ DIALYZOVANÍ PACIENTI ODPOVÍDÁJÍ HŮŘE NA IMUNIZACI PROTI VHB?

- Snížená produkce interleukinu-2**  
*Duman et al: Kidney Int 1990; 38: 1164-8*
- Narušená funkce dendritických buněk (důležitý typ APC) snižuje proliferaci Tm**  
*Verkade et al: Kidney Int 2004; 66: 614-21*
- Nižší „výkonnost“ APC a tím snížená prezentace HBsAg T lymfocytům**  
*Eega et al: J Exp Med 1991; 173: 531-8*

## V ČEM JE TEDY PROBLÉM?

- Po aplikaci standardní vakcíny je chráněno 30-78 % osob (podíl pre a hemodialýzy)
- Mikroepidemie VHB mezi hemodialyzovanými (anti-HBc)

Existuje nová adjuvantní vakcína, rychlejší a delší protekce, vyšší GMT – **moc se nepoužívá**

Obsahuje adjuvans AS04 -celulární imunitu Tm, Tc

Schématu stejná, 4x0,5 ml,

**Centrální registrace v EMEA 02/2005**

Používá se ve Španělsku, Norsku, Maltě, Belgii, Estonsku, UK, Řecku, Irsku, Itálii, Litvě, Lucembursku Norway, Malta,

**Do dnešního dne bylo distribuováno 176 000 dávek**

## ADJUVANTNÍ PROSTŘEDEK – AS04

- Lipid A** byl objeven v *G- Salmonella minnesota* jako součást lipopolysaccharidu – vysoce **adjuvantní**, ale i **toxický efekt**
- Monofosforylace** lipidu A zachovává adjuvantní funkce a **minimalizuje toxicitu**
- MPL = PAMP působí přes Toll-like receptory
- AS04 = 50 µg MPL + na aluminiový nosič–0,5 mg

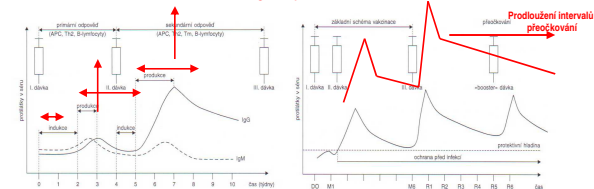
### ADJUVANTNÍ ÚČINEK:

- Depotní účinek v místě aplikace
- Zvyšuje interakci mezi antigenem a APC
- Zlepšuje prezentaci antigenu APC T- lymfocytům; je cílenější

*To co je imunologicky nevykonné u dialyzovaných to nová vakcína vylepšuje!*

## PRIMÁRNÍ A SEKUNDÁRNÍ ODPOVĚĚ NA OČKOVÁNÍ STANDARDNÍ VAKCÍNOU A VAKCÍNOU S AS04

### TEORIE a PRAXE



- Základní očkovací schéma = zkrácení indukční fáze, prodloužení produkční fáze, zvýšení GMT, prezentace více epitopů
- Booster dávka s obsahem AS04 = větší a rychlejší produkce, vyšší GMT a prodloužení intervalů mezi přeočkováními
- Výborný příklad vakcína Fendrix**

## CHARAKTERISTIKA 165 OČKOVANÝCH OSOB ZAŘAZENÝCH DO SLEDOVÁNÍ VE ŠPÁNĚLSKU, MALAJSIÍ A ČESKÉ REPUBLICE

Parametr	Adjuvantní	Standardní
Počet očkovaných	82	83
Pre-dialýza	54 %	49 %
Dialýza	46 %	51 %
Délka dialýzy - měsíce	15 měsíců	22 měsíců
Počet dialýz/týden	2,9	2,8
Průměrný věk	58,7	58,7
BMI	25	25
Poměr Mužů/Žen	1 : 0,75	1 : 0,75
Kuřáci	4,9	8,4
Schéma	0 - 1 - 2 - 6	0 - 1 - 2 - 6
Dávka/antigen	1 ml/20 mcg	2 ml/40 mcg

Pacienti byli sledováni až do měsíce 36 (měsíc 1, 2, 3, 6, 7, 12, 24, 30, 36).

Pokud nebylo v určitém časovém bodu **po měsíci 7** dosaženo séroprotektive byli pacienti **přeočkováni patřičnou vakcínou**.  
Poté byli v **měsíci 42** ti pacienti, kteří opět nedosahovali séroprotektive očkováni již jen **nové adjuvantní vakcínou**.

**POROVNÁNÍ IMUNOGENITY**  
*Adjuvantní 4 dávky (0,1,2,6) x Standardní 8 dávek (0,1,2,6)*

Vakcína	Adjuvantní		Standardní			
	Parametr	% > 10	GMT	% > 10		GMT
M3		74,4	223	52,4	50	22 %
M7		90,9	3559	84,4	933	4x
M24		80,6	334	70,2	253	
M36		72,9	173	52,0	99	20 %

*Tong NK, Beran J, Kee SA, et al. Kidney Int. 2005 Nov;68(5):2298-303.*

**IMUNOGENITA ADJUVANTNÍ A STANDARDNÍ VAKCÍNY APLIKOVANÝCH U DIALYZOVANÝCH PACIENTŮ A PACIENTŮ V PRE-DIALÝZE**

153 subjektů: bez boosteru  
 120 subjektů: s boosterem

Až 30 %  
 Dlouhodobě s boosterem – efekt otevířených nůžek

*Beran J. Expert Opin. Biol. Ther. (2008) 8(2) 235-247*

**REAKTOGENITA ADJUVANTNÍ VAKCÍNY**  
*Zdraví dobrovolníci x pacienti v dialýze*

Frequency of symptoms (%)

Kategorie symptomů: Bolestivost, Zarudnutí, Otok, Únava, GIT příznaky, Bolest hlavy, Horečka

■ Zdraví ■ Dialyzovaní

**SOUHRN VÝSLEDKŮ**

1. Nová adjuvantní vakcína je výrazně imunogenější; navozuje rychlejší nástup imunitní odpovědi v M1-M3
2. Vyšší geometrické titry protilátek = 2-4x vyšší v závislosti na časovém bodu
3. Za 3 roky ochrání o 20 % více očkovaných subjektů
4. Šetři další dávky přeočkování  
*(U dialyzovaných nesmí klesnout hladina anti-HBs pod 10/100 mIU/ml)*
5. Vakcínu je možné použít i pro přeočkování pacientů již očkováných standardní vakcínou
6. Nová adjuvantní vakcína je velmi dobře tolerovaná.

**ZÁVĚR** ✓

Na rozdíl od běžné vakcíny proti VHB vytváří nová adjuvantní vakcína **bezpečnou, rychlejší a mohutnější imunitní odpověď** s důrazem na celulózní složku, především paměťových a cytotoxických T-lymfocytů

*Je ideální pro ochranu dialyzovaných pacientů*

Na Slovensku je nově adjuvantní vakcína již k dispozici

A co každý z nich zavědli povinně očkování proti korupci?

*Beran J, Havlík J, Vonka V: Očkování – minulost, přítomnost a budoucnost*