

Imunogenita vakcín proti virovým hepatitidám A a B u osob starších 40 let – vliv rizikových faktorů

Chlíbek R.¹, Smetana J.¹, Šindelář R.¹, Čečetková B.², Prymula R.¹, Kohl I.³

¹Fakulta vojenského zdravotnictví UO, Hradec Králové

²Thomayerova všeobecná fakultní nemocnice, Praha

³GlaxoSmithKline, Praha

Souhrn

Imunitní reakce po očkování proti virové hepatitidě A (HAV) a virové hepatitidě B (HBV) může být ovlivněna řadou faktorů. Mezi nejdůležitější patří zejména věk, pohlaví a tělesná hmotnost.

Cíl práce: tato prospektivní randomizovaná studie hodnotila imunogenitu dostupných vakcín proti VHA a VHB u osob starších 40 let a její ovlivnění rizikovými faktory.

Materiál a metodika: očkování byli rozděleni do 3 skupin podle aplikované vakcíny. V každé skupině bylo zároveň rovnoměrné zastoupení podle věku, pohlaví a tělesné hmotnosti. Vakcíny byly všem aplikovány i.m. do deltového svalu. Skupina 1 byla očkována do levého deltového svalu kombinovanou vakcínou TwinrixTM (GSK) proti VHA a VHB; skupina 2 vpravo vakcínou HavrixTM (GSK) proti virové hepatitidě A a vlevo vakcínou Engerix-BTM (GSK) proti virové hepatitidě B; skupina 3 vpravo vakcínou VaqtaTM (Sanofi Pasteur) proti virové hepatitidě A a vlevo vakcínou HB VAX PROTM (Sanofi-Pasteur) proti virové hepatitidě B. Výsledky: 1 měsíc po ukončení kompletního očkování byla séroprotektivita (SP) anti-HBs: 92 %; 80 % a 71 % a séropozitivita (S+) anti-VHA: 97 %; 99 % a 99 % ve skupině 1, 2 a 3. Anti-HBs SP byla statisticky významně vyšší ve skupině 1. Anti-HAV S+ byla porovnatelně stejná (bez významného rozdílu) ve všech třech skupinách. Závěr: prokázal se vliv věku – imunitní odpověď klesá s narůstajícím věkem. Nejnižší imunogenitu vakcín proti VHA a VHB vykazovaly osoby starší 60 let. Muži dosahovali nižších průměrných geometrických titrů protilátek (GMT) i séroprotektivity než ženy. Prokázala se i závislost na tělesné hmotnosti. Nejvyšší imunitní odpověď vykazovaly obézní osoby. Reakce anti-HBs byla významně ovlivněna výběrem očkovací látky. Kombinovaná vakcína proti VHA a VHB (TwinrixTM) vyvolala vyšší anti-HBs SP a srovnatelnou anti-HAV S+ v porovnání s ostatními monovalentními vakcínami u osob starších 40 let.

Klíčová slova: vakcína proti VHA a VHB – imunogenita – anti-HBs – anti-HAV – pohlaví – BMI.

Summary

Chlíbek R., Smetana J., Šindelář R., Čečetková B., Prymula R., Kohl I.: Immunogenicity of Vaccines Against Viral Hepatitis A and B in the Population above 40 Years of Age – Impact of Risk Factors

The immune reaction following vaccination against viral hepatitis A (HAV) and viral hepatitis B (HBV) can be influenced by a variety of factors. Among the most important are age, gender and body weight.

Study objective: This prospective randomized study compared immunogenicity of available vaccines against HAV and HBV infections in the population above 40 years of age and the impact of risk factors.

Material and Methods: The vaccinated subjects were divided into 3 groups based on the vaccine used. Within each group, the subjects were equally distributed by age, gender and body weight. The vaccine was always applied intramuscularly in the deltoid. Group 1 was given the combined vaccine TwinrixTM (GSK) against HAV and HBV infections in the left deltoid; group 2 was vaccinated with the HavrixTM vaccine against HAV (GSK) in the right deltoid and with the Engerix-BTM vaccine against HBV (GSK) in the left deltoid; group 3 received the VaqtaTM vaccine against HAV (Sanofi Pasteur) in the right deltoid and the HB VAX PROTM against HBV (Sanofi-Pasteur) in the left deltoid.

Results: The following anti-HBs seroprotectivity rates: 92 %, 80 % and 71 %, and anti-HAV seropositivity rates: 97 %, 99 % and 99 %, were observed at 1 month after the end of the complete vaccination in groups 1, 2 and 3, respectively. The anti-HBs seroprotectivity rate was statistically significantly higher in group 1. The anti-HAV seropositivity rates were comparable (did not significantly differ) in all three study groups.

Conclusion: The impact of age was revealed: the immune response decreases with increasing age. The lowest immunogenicity of the vaccines against HAV and HBV infections was observed in subjects above 60 years of age. Males achieved lower geometric mean titres (GMT) of antibodies and lower seroprotectivity rates compared to females. The impact of body weight was also observed, with the obese subjects showing the lowest immune response. The anti-HBs reactivity was significantly influenced by the vaccine used. The combined vaccine against HAV and HBV infections (Twinrix™) induced higher anti-HBs seroprotectivity and comparable anti-HAV seropositivity when compared with the other monovalent study vaccines in the population above 40 years of age.

Key words: vaccine against HAV and HBV infections – imunogenicity – anti-HBs – anti-HAV – gender – BMI.

Virová hepatitida A (VHA) a virová hepatitida B (VHB) jsou nejčastější druhy virové infekce jater. Tato onemocnění představují značnou zátěž v péči o zdraví – jsou spojena s významnou morbiditou a mortalitou [19].

Významným milníkem v prevenci virových hepatitid je zavedení vakcinace proti VHB v roce 1980, kdy byla poprvé uvedena na světový trh rekombinantní vakcína proti VHB. Někteří autoři ji dokonce nazývají první protinádorovou vakcínou, vzhledem k možné prevenci vzniku hepatocelulárního karcinomu jater u osob s chronickou VHB. V roce 1992 byly možnosti prevence virových hepatitid rozšířeny o zavedení vakcinace proti VHA. Aktivní imunizace proti virovým hepatitidám A a B je v současné době dobře zavedena, příslušné monovalentní vakcíny jsou dostatečně účinné a bezpečné [2, 18]. Aktivní imunizace postupně nahradila používání normálního lidského imunoglobulinu (pasivní imunizaci) i v případech epidemických výskytů VHA k profylaxi kontaktů a exponovaných. V roce 1997 byly monovalentní vakcíny rozšířeny o kombinovanou vakcínu proti virovým hepatitidám A a B, která je bezpečná, dobře tolerovaná a vysoce imunogenní u dospělých, adolescentů i dětí [11, 21, 23, 24]. Tato vakcína nachází své uplatnění a oblibu nejen mezi cestovateli, ale prakticky v celé populaci pro nejvýhodnější možnost současné prevence obou nejčastějších virových hepatitid.

V zásadě existují tři možnosti vakcinace proti virovým hepatitidám. Aplikace samostatné monovalentní vakcíny, buď proti VHA, nebo proti VHB. Dále simultánní aplikace dvou monovalentních vakcín (proti VHA a VHB) současně v jeden den, vždy ale do různých míst, nejčastěji do pravého a levého deltového svalu. Poslední možností je použití kombinované vakcíny, tedy jednoho vpichu, kterým se aplikuje do jednoho místa. K dispozici je pouze jedna registrovaná kombinovaná vakcína, monovalentních vakcín je na trhu více od různých výrobců.

S prodlužující se dobou existence očkování proti VHA a VHB, narůstajícím počtem očkovaných osob a větším počtem provedených klinických studií, se objevují nové skutečnosti, prohlubující znalosti tohoto typu očkování. Přibývá nových informací o délce přetrvávání postvakcinační protekce,

informací o nutnosti přeočkování, o faktorech, které mohou negativně i pozitivně ovlivňovat imunogenitu vakcíny. Imunitní reakce po očkovaní kombinovanou jakož i monovalentní vakcínou proti virové hepatitidě A a/nebo B může být ovlivněna několika faktory včetně věku, pohlaví a tělesnou hmotností [3, 4, 5, 7, 8, 14, 15, 16, 17, 20]. V souvislosti s věkem existuje důkaz stárnutí imunitního systému u starších zdravých jedinců, což může vést ke snížené reakci na imunizaci [6, 13, 25]. Tento pokles imunologické odpovědi na očkovaní je výraznější u osob starších 40 let [22].

V retrospektivní studii [28] byla zkoumána účinnost kombinované vakcíny proti virové hepatitidě A a B u starších osob (průměrný věk 54 let), která prokázala nízké koncentrace protilátek proti povrchovému antigenu viru hepatitidy B (anti-HBs). Séroprotektivita (SP) anti-HBs byla pouze 37,5 % a séropozitivita anti-HAV 71,2 %. Tyto údaje však nebyly dalšími autory potvrzeny v následných retrospektivních hodnoceních imunogenity vakcín proti VHA/VHB u starších osob [12, 26].

S rozvojem očkování dětí a dospívajících a s rozvojem cestování do rozvojových zemí, které jsou často endemickou oblastí virových hepatitid, však narůstá i počet starších dospělých žádajících očkování proti hepatitidám. Tím nabývá na významu požadavek dostatečné prevence této skupiny osob. Díky rozporuplným výsledkům některých klinických studií, prokazujících nižší imunitní odpověď a zvýraznění vlivu některých rizikových faktorů séroprotektivity u starších osob, vyvstává tedy otázka, je-li skutečně vakcinace proti VHA a VHB podle stávajících vakcinačních schémat a dostupnými komerčními vakcínami u starších osob účinná. A otázka zaručuje-li očkování této skupiny osob účinnou imunitní odpověď a ochranu před možným onemocněním jak při kontaktu s virem hepatitidy A (HAV), nebo virem hepatitidy B (HBV) ve svém okolí, tak při cestách do zemí s vyšším rizikem onemocnění. Dále jestli existují faktory, které mohou významně tuto imunitní odpověď ovlivnit.

Proto **cílem této studie** bylo porovnat imunogenitu kombinované vakcíny se simultánní vakcinací monovalentními vakcínami proti VHA a VHB, běžně dostupnými na českém trhu. Imu-

nogenita jednotlivých vakcín byla hodnocena na základě séropozitivity anti-HAV a séroprotektivity anti-HBs jeden měsíc po skončeném očkování u osob starších 40 let.

Tato prospektivní studie zahrnovala reprezentativní vzorek běžné populace dospělých a starších osob, tedy jak osob zdravých, tak osob s chronickým onemocněním, jak osob bez léčby, tak osob s dlouhodobou medikací, jak osob s normální váhou, tak osob obézních. Studie byla zaměřena na vyhodnocení imunogenity kombinované vakcíny TwinrixTM s ohledem na individuální titry anti-HAV a anti-HBs v porovnání s monovalentními vakcínami Engerix-BTM /HavrixTM a HB VAX PROTM/VaqtaTM. Rovněž byl hodnocen vliv ostatních možných rizikových faktorů jako je věk, pohlaví a tělesná hmotnost na imunologickou postvakcinační odpověď.

Materiál a metody

Klinická studie byla prováděna jako multicentrická, otevřená, randomizovaná se třemi paralelními skupinami subjektů. Průměrná délka trvání studie pro každý zařazený subjekt byla 7 měsíců. Studie byla schválena nezávislou etickou komisí a Státním ústavem pro kontrolu léčiv a byla vedena podle zásad správné klinické praxe a Helsinské deklarace, verze z roku 1996.

Pro zařazení do vyšetřovaného souboru subjektů byla stanovena zařazující kritéria: muž nebo žena ve věku 41 let a více v době první vakcinace, podepsání písemného informovaného souhlasu, séro negativita screeningového vyšetření protilátek anti-HBs, anti-HBc, anti-HAV a nepřítomnost antigenu HBsAg, u žen ve fertilním věku užívání vhodné antikoncepční metody k zabránění početí během celé studie. Do studie byly zařazeny jednak subjekty zcela zdravé, ale i subjekty se stabilizovaným chronickým onemocněním s trvalou léčbou, tak aby se získal reprezentativní výběr běžné populace. Screeningové vyšetření bylo prováděno v rozmezí 0–21 dnů před první vakcinací. Nopak důvody pro nezařazení subjektu do studie byly: jiná vakcinace během 30 dnů před podáním studovaných vakcín podle protokolu, anamnéza vakcinace proti VHA/VHB nebo prodělané onemocnění VHA/VHB, alergie na složky vakcíny, akutní onemocnění v době vstupu do studie, těhotenství, kojení. Subjekty byly randomizovány v poměru 1:1:1 na základě použité vakcíny (3 vakcinační skupiny), věku (41–50 let, 51–60 let, 61 a více let), tělesné hmotnosti – body mass indexu ($BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ – hubení, normální hmotnost; $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$ – nadváha; $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ – obezita) a v poměru 1:1 na základě pohlaví. Subjektům byla aplikována kombinovaná vakcínu TwinrixTM (GSK) proti virovým hepatitidám A a B v měsíci 0, 1, 6 (skupina TWINRIX), nebo vakcína Engerix-BTM (GSK) proti virové hepatitidě B v měsíci 0, 1, 6 spolu s vakcínou HavrixTM (GSK) proti virové hepatitidě A v měsíci 0, 6 (skupina ENG+HAV), nebo vakcína HB VAX PROTM (Sanofi Pasteur) proti virové hepatitidě B v měsíci 0, 1, 6 spolu s vakcínou VaqtaTM (Sanofi Pasteur) proti virové hepatitidě A v měsíci 0, 6 (skupina HBVX+VAQ). Všechny vakcíny byly aplikovány intramuskulárně do deltového svalu, kombinovaná vakcína vlevo, monovalentní vakcíny proti VHA vpravo a vakcíny proti VHB vlevo.

Krev na sérologická vyšetření byla odebírána před první vakcinací (den 0) a 1 měsíc po poslední dávce vakcíny (měsíc 7). Všechna laboratorní stanovení byla provedena metodou

elektrochemiluminiscence za použití komerčních souprav. K určení anti-HBs protilátek byla použita souprava AUSAB[®] EIA (Abbott Laboratories Diagnostic Division) s hraniční hodnotou 3,3 mIU/ml, k určení anti-HAV protilátek souprava Enzygnost[®] Anti-HAV (DADE Behring) s hraniční hodnotou 15 mIU/ml. Jako séropozitivní subjekty byly označeny všechny s výsledkem rovným nebo větším těmto hraničním hodnotám. Míra séropozitivity (Seropositivity rate – S+) byla definována jako procento subjektů s titrem protilátek vyšším nebo rovným hraniční hodnotě pro dané protilátky (anti-HBs $\geq 3,3$ mIU/ml, anti-HAV ≥ 15 mIU/ml). Míra anti-HBs séroprotektivity (Seroprotection rate – SP) byla definována jako procento subjektů s titrem anti-HBs ≥ 10 mIU/ml. Standardní 95% intervaly spolehlivosti pro porovnání rozdílů mezi dvěma vakcinačními skupinami byly počítány za použití softwarového programu Proc StatXact 5.0. Geometrické průměry koncentrací protilátek (GMC) s 95% intervaly spolehlivosti byly počítány z výsledků séropozitivních subjektů. Rozložení koncentrací protilátek pro každý antigen v měsíci 7 bylo znázorněno za použití reverzních kumulativních křivek.

Vícenásobný lineární regresní model logaritmů koncentrací protilátek anti-HAV a anti-HBs s více nezávislými proměnnými (věk, pohlaví, BMI) byl sestaven pro subjekty všech tří vakcinačních skupin. Výsledky byly statisticky hodnoceny na 5% hladině významnosti. K hodnocení vlivu všech proměnných na koncentrace protilátek byl dále použit neparametrický Kruskal-Wallisův test.

Závažné nežádoucí reakce byly zaznamenávány po dobu 30 dní od aplikace poslední očkovací dávky.

Výsledky

Demografické charakteristiky

Do studie bylo zahrnuto celkem 596 subjektů (199 ve skupině 1, 200 ve skupině 2 a 197 ve skupině 3). Šest subjektů, dva v každé skupině, studii nedokončilo: jeden na vlastní žádost a pět pro závažnou nežádoucí reakci bez vztahu k vakcinaci (úmrtí během studie). 57 subjektů bylo celkem vyloučeno ze skupiny hodnocení imunogenity (nejčastěji z důvodu nedokončení vakcinace podle protokolu nebo odběru krve mimo povolené intervaly). Celkem bylo hodnoceno 539 subjektů (181 ve skupině 1, 182 ve skupině 2, 176 ve skupině 3).

Průměrný věk (standardní odchylka) všech zařazených subjektů v době první vakcinace byl 55,4 (9,6) let a věkové rozpětí 41 – 81 let. Zastoupení mužů a žen bylo zcela vyrovnané, poměr mužů a žen byl 1,0 (298/298). Rasové složení skupiny bylo dominantně bílé (99,8 %). Demografický profil subjektů všech tří vakcinačních skupin byl podobný a velice vyvážený, všechny tři skupiny byly homogenní co do věku, pohlaví a BMI (viz tabulka 1).

Výsledky imunogenity anti-HBs a anti-HAV

Vliv vakcíny

Jeden měsíc po skončeném očkování (měsíc 7) byl pozorován nejvyšší podíl séropozitivních

Tab. 1. Rozdělení subjektů podle základních demografických charakteristik (všech zařazených do studie)**Table 1.** Distribution of study subjects by basic demographic characteristics (all subjects included).

		TWINRIX N = 199		ENG+HAV N = 200		HBVX+VAQ N = 197		Celkem N = 596	
Charakteristika	Kategorie Parametr	n	%	n	%	n	%	n	%
Věk*	41–50 let	67	33,7	67	33,5	68	34,5	202	33,9
	51–60 let	69	34,7	68	34,0	65	33,0	202	33,9
	≥ 61 let	63	31,7	65	32,5	64	32,5	192	32,2
Pohlaví*	Ženské	97	48,7	100	50,0	101	51,3	298	50,0
	Mužské	102	51,3	100	50,0	96	48,7	298	50,0
		hodnota		hodnota		hodnota		hodnota	
Věk [roky]	Průměr	55,4		55,5		55,5		55,4	
	SD	9,22		9,83		9,66		9,56	
BMI [kg/m ²]	Průměr	28,2		28,0		28,0		28,1	
	SD	5,37		5,45		4,90		5,24	

TWINRIX = Twinrix; ENG+HAV = Engerix/B+Havrix; HBVX+VAQ = HBVAX-PRO+Vaqta

* Subjekty byly přiřazovány do jednotlivých kategorií při vstupu do studie

n (%): počet subjektů (procent) v dané kategorii; SD: standardní odchylka

TWINRIX = Twinrix; ENG+HAV = Engerix/B+Havrix; HBVX+VAQ = HBVAX-PRO+Vaqta

* Subjects were divided into categories when enrolled in the study

n (%): No. (percentage) of subjects in the category ; SD: standard deviation

Tab. 2. Séropozitivita (S+), séroprotektivita (SP) a geometrické titry (GMC) protilátek anti-HBs v měsíci 7**Table 2.** Seropositivity (S+), seroprotectivity (SP) and geometric mean concentration (GMC) of anti-HBs antibodies at month 7

Skupina	N	S+		n	SP		GMC	
		n	% (95% CI)		% (95% CI)	mIU/ml (95% CI)		
TWINRIX	181	168	92,8 (88,0–96,1)	166	91,7 (86,7–95,3)	1153,9 (829,8–1604,7)		
ENG+HAV	182	152	83,5 (77,3–88,6)	145	79,7 (73,1–85,3)	491,2 (342,3–704,9)		
HBVX+VAQ	176	137	77,8 (71,0–83,7)	125	71,0 (63,7–77,6)	179,1 (128,5–249,7)		

TWINRIX = Twinrix; ENG+HAV = Engerix/B+Havrix; HBVX+VAQ = HBVAX-PRO+Vaqta

S+ (séropozitivita) = koncentrace anti-HBs protilátek ≥ 3,3 mIU/ml

SP (séroprotektivita) = koncentrace anti-HBs protilátek ≥ 10 mIU/ml

GMC = geometrický průměr koncentrace protilátek počítaný u subjektů s koncentrací ≥ 3,3 mIU/ml

95% CI = 95% interval spolehlivosti

TWINRIX = Twinrix; ENG+HAV = Engerix/B+Havrix; HBVX+VAQ = HBVAX-PRO+Vaqta

S+ (seropositivity) = concentration of anti-HBs antibodies ≥ 3.3 mIU/ml

SP (seroprotectivity) = concentration of anti-HBs antibodies ≥ 10 mIU/ml

GMC = geometric mean concentration of antibodies calculated for subjects with concentrations ≥ 3.3 mIU/ml

95% CI = 95% confidence interval

subjektů s protilátkami **anti-HBs** ve skupině TWINRIX v porovnání s ostatními dvěma skupinami (92,8 % subjektů v TWINRIX skupině, 83,5 % v ENG+HAV skupině a 77,8 % v HBVAX+VAQ skupině). Podobně hodnoty séroprotektivity anti-HBs byly nejvyšší v TWINRIX skupině v porovnání s ostatními skupinami (91,7 % subjektů v TWINRIX skupině, 79,7 % v ENG+HAV skupině a 71 % v HBVX+VAQ skupině). Také nejvyšší průměr geometrických titrů protilátek (GMC) anti-HBs dosáhly subjekty v TWINRIX skupině v porovnání s ostatními skupinami (1153,9 mIU/ml v TWINRIX skupině, 491,2 mIU/ml v ENG+HAV skupině a 179,1 mIU/ml

v HBVX+VAQ skupině) (viz tabulka 2). Významný rozdíl v titrech protilátek anti-HBs mezi třemi skupinami byl pozorován ve vygenerované reverzní kumulativní křivce znázorněné v grafu 1. Statisticky významné rozdíly v titrech GMC protilátek byly zaznamenány mezi všemi skupinami. Nejlepší výsledky byly dosaženy ve skupině TWINRIX. Naopak nejhorší výsledky byly pozorovány u vakcíny HB VAX PRO v hodnotách séroprotektivity, zejména však v titrech GMC protilátek. V porovnání s kombinovanou vakcínou Twinrix bylo u subjektů očkovanych vakcínou HB VAX PRO dosaženo téměř 10násobně nižších titrů protilátek anti-HBs 1 měsíc po skončeném kompletním očkování.

Tab. 3. Séropozitivita (S+) a geometrické titry (GMC) protilátek anti-HAV v měsíci 7**Table 3.** Seropositivity (S+) and geometric mean concentration (GMC) of anti-HAV antibodies at month 7

Group	N	n	S+	GMC
			% (95% CI)	mIU/ml (95%CI)
TWINRIX	181	176	97,2 (93,7–99,1)	2746,5 (2256,3–3343,2)
ENG+HAV	182	180	98,9 (96,1–99,9)	1394,3 (1159,8–1676,1)
HBVX+VAQ	176	174	98,9 (96,0–99,9)	3707,2 (3081,4–4460,2)

TWINRIX = Twinrix; ENG+HAV = Engerix/B+Havrix; HBVX+VAQ = HBVAX-PRO+Vaqta

S+ (séropozitivita) = koncentrace anti-HBs protilátek ≥ 15 mIU/ml

GMC = geometrický průměr koncentrace protilátek počítaný u subjektů s koncentrací $\geq 3,3$ mIU/ml

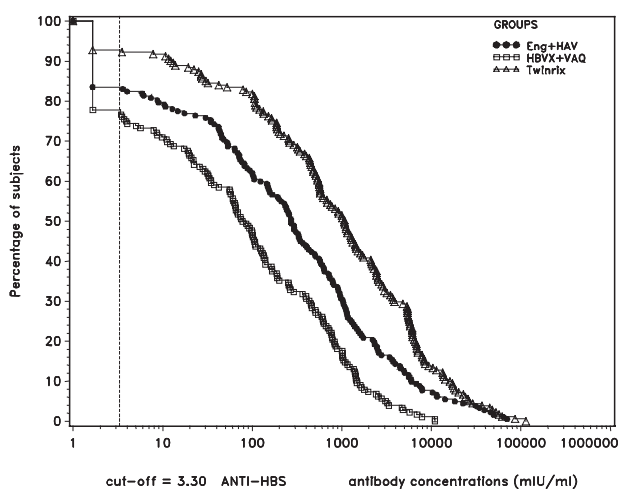
95% CI = 95% interval spolehlivosti

TWINRIX = Twinrix; ENG+HAV = Engerix/B+Havrix; HBVX+VAQ = HBVAX-PRO+Vaqta

S+ (seropositivity) = concentration of anti-HAV antibodies ≥ 15 mIU/ml

GMC = geometric mean concentration of antibodies calculated for subjects with concentrations ≥ 3.3 mIU/ml

95% CI = 95% confidence interval



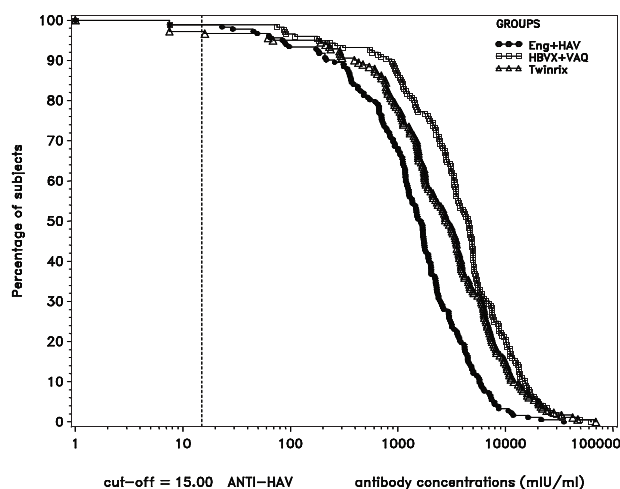
Graf 1. Reverzní kumulativní křivky koncentrací protilátek anti-HBs v měsíci 7

Fig. 1. Reverse cumulative curves of concentration of anti-HBs antibodies at month 7

Z tabulky 3 vyplývá, že séropozitivita **anti-HAV** byla podobná ve všech třech vakcinačních skupinách (97,2 % subjektů v TWINRIX skupině, 98,9 % v ENG+HAV skupině a 98,9 % v HBVX+VAQ skupině). Průměry geometrických titrů protilátek anti-HAV byly 2 746,5 mIU/ml v TWINRIX skupině, 1 394,3 mIU/ml v ENG+HAV skupině a 3 707,2 mIU/ml v HBVX+VAQ skupině. Reverzní kumulativní křivka titrů protilátek anti-HAV (graf 2) ukazuje, že všechny tři skupiny dosáhly podobných protilátkových titrů. Určité rozdíly v GMC protilátek anti-HAV jsou překryty dosaženými mnohonásobně vyššími hladinami protilátek než je séropozitivní hladina a tyto rozdíly by neměly nijak ovlivnit protekci proti VHA.

Vliv věku

Tabulka 4 znázorňuje závislost imunogenity vakcín na věku. Nízké hodnoty séroprotektivity



Graf 2. Reverzní kumulativní křivky koncentrací protilátek anti-HAV v měsíci 7

Fig. 2. Reverse cumulative curves of concentration of anti-HAV antibodies at month 7

anti-HBs byly pozorovány ve věkové skupině subjektů starších 60 let ve všech třech vakcinačních skupinách (SP 80,7 % v TWINRIX skupině, 71,2 % v ENG+HAV skupině a 50 % v HBVX+VAQ skupině). Nebyl pozorován žádný významný trend GMC protilátek anti-HBs v jednotlivých věkových skupinách s výjimkou subjektů starších 60 let v HBVX+VAQ skupině, které dosáhly signifikantně nižších titrů protilátek než subjekty mladší v té samé vakcinační skupině.

Dosažená séropozitivita anti-HAV byla ve všech věkových skupinách podobná, bez ohledu na vakcinační skupinu. Nízké anti-HAV GMC byly zaznamenány u subjektů starších 60 let v ENG+HAV skupině (tabulka 5), které měly méně jak poloviční hodnoty (873,8 mIU/ml) v porovnání s 41–50letými (1769,8 mIU/ml). Nejstarší subjekty, starší 60 let, dosáhly nejnižších GMC protilátek anti-HAV ve všech vakcinačních skupinách.

Tab. 4. Séropozitivita (S+), séroprotektivita (SP) a geometrické titry (GMC) protilátek anti-HBs v měsíci 7 podle věku**Table 4.** Seropositivity (S+), seroprotectivity (SP) and geometric mean concentration (GMC) of anti-HBs antibodies at month 7 by age

Skupina	N	n	S+	n	SP	GMC mIU/ml (95%CI)
			% (95% CI)		% (95% CI)	
TWINRIX/A1	59	57	96,6 (88,3–99,6)	57	96,6 (88,3–99,6)	1839,9 (1042,0–3248,9)
TWINRIX/A2	65	63	96,9 (89,3–99,6)	63	96,9 (89,3–99,6)	986,4 (583,1–1668,7)
TWINRIX/A3	57	48	84,2 (72,1–92,5)	46	80,7 (68,1–90,0)	814,6 (425,2–1560,6)
ENG+HAV/A1	59	50	84,7 (73,0–92,8)	48	81,4 (69,1–90,3)	753,7 (393,7–1443,1)
ENG+HAV/A2	64	58	90,6 (80,7–96,5)	55	85,9 (75,0–93,4)	324,1 (182,6–575,3)
ENG+HAV/A3	59	44	74,6 (61,6–85,0)	42	71,2 (57,9–82,2)	522,6 (262,7–1039,4)
HBVX+VAQ/A1	59	54	91,5 (81,3–97,2)	52	88,1 (77,1–95,1)	217,2 (126,1–374,0)
HBVX+VAQ/A2	57	46	80,7 (68,1–90,0)	43	75,4 (62,2–85,9)	286,6 (165,0–497,7)
HBVX+VAQ/A3	60	37	61,7 (48,2–73,9)	30	50,0 (36,8–63,2)	75,3 (40,9–138,6)

TWINRIX = Twinrix; ENG+HAV = Engerix/B+Havrix; HBVX+VAQ = HBVAX-PRO+Vaqta

A1: subjekty ve věku 41–50 let; A2: subjekty ve věku 51–60 let; A3: subjekty ve věku ≥ 61 let

TWINRIX = Twinrix; ENG+HAV = Engerix/B+Havrix; HBVX+VAQ = HBVAX-PRO+Vaqta

A1: subjects 41–50 years of age; A2: subjects 51–60 years of age; A3: subjects ≥ 61 years of age

Tab. 5. Séropozitivita (S+) a geometrické titry (GMC) protilátek anti-HAV v měsíci 7 podle věku**Table 5.** Seropositivity (S+), seroprotectivity (SP) and geometric mean concentration (GMC) of anti-HAV antibodies at month 7 by age

Skupina	N	n	S+	GMC mIU/ml (95%CI)
			% (95% CI)	
TWINRIX/A1	59	58	98,3 (90,9–100)	4034,0 (2927,7–5558,4)
TWINRIX/A2	65	63	96,9 (89,3–99,6)	2521,6 (1847,4–3441,7)
TWINRIX/A3	57	55	96,5 (87,9–99,6)	2019,4 (1368,1–2980,9)
ENG+HAV/A1	59	59	100 (93,9–100)	1769,8 (1301,1–2407,3)
ENG+HAV/A2	64	63	98,4 (91,6–100)	1714,8 (1286,3–2286,0)
ENG+HAV/A3	59	58	98,3 (90,9–100)	873,8 (616,7–1237,9)
HBVX+VAQ/A1	59	59	100 (93,9–100)	5166,9 (3995,2–6682,2)
HBVX+VAQ/A2	57	57	100 (93,7–100)	3822,8 (2698,0–5416,4)
HBVX+VAQ/A3	60	58	96,7 (88,5–99,6)	2566,2 (1822,0–3614,4)

TWINRIX = Twinrix; ENG+HAV = Engerix/B+Havrix; HBVX+VAQ = HBVAX-PRO+Vaqta

A1: subjekty ve věku 41–50 let; A2: subjekty ve věku 51–60 let; A3: subjekty ve věku ≥ 61 let

TWINRIX = Twinrix; ENG+HAV = Engerix/B+Havrix; HBVX+VAQ = HBVAX-PRO+Vaqta

A1: subjects 41–50 years of age; A2: subjects 51–60 years of age; A3: subjects ≥ 61 years of age

Vliv pohlaví

Muži v porovnání s ženami dosáhli nižších hodnot anti-HBs séroprotektivity i průměrů geometrických titrů protilátek anti-HBs ve všech třech skupinách. Ve skupině TWINRIX a ENG+HAV byly pozorovány nižší hodnoty anti-HBs séroprotektivity u mužů v porovnání s ženami (90,3 % u mužů resp. 93,2 % u žen v TWINRIX skupině; 77,4 % resp. 82,0 % v ENG+HAV skupině), ale tyto rozdíly nebyly statisticky významné. Nicméně ve vakcinační skupině HBVX+VAQ byly zaznamenány u mužů v porovnání s ženami výrazně nižší hodnoty séroprotektivity. U žen byla zaznamenána SP 83,3 %, zatímco u mužů pouze 58,1 % (viz tabulka 6). Tento rozdíl byl statisticky významný.

Také nižší průměry geometrických titrů protilátek anti-HBs byly pozorovány u mužů v porovnání s ženami ve skupině TWINRIX a HBVX+VAQ.

Tato závislost na pohlaví byla signifikantně významná. Závislost GMC protilátek anti-HBs na pohlaví byla nejvíce zřetelná v TWINRIX skupině, kde ženy dosáhly průměrné koncentrace 1957,5 mIU/ml a muži pouze 697,1 mIU/ml. Ve skupině HBVX+VAQ průměrná koncentrace protilátek byla u žen 273,8 mIU/ml a u mužů 102,2 mIU/ml. Ve skupině HAV+ENG byly GMC titrů protilátek bez statisticky významného rozdílu (překrývající se 95% CI) mezi muži a ženami.

Hodnoty séropozitivity anti-HAV byly pozorovány ve všech třech vakcinačních skupinách podobné jak u mužů, tak u žen. Při porovnání hodnot geometrických titrů protilátek (anti-HAV GMC) mužů a žen v jednotlivých skupinách, byly pozorovány nižší hladiny titrů protilátek u mužů než u žen ve vakcinační skupině ENG+HAV a skupině HBVX+VAQ. Ve skupině TWINRIX tyto rozdíly nebyly statisticky významné.

Tab. 6. Séropozitivita (S+), séroprotektivita (SP) a geometrické titry (GMC) protilátek anti-HBs v měsíci 7 podle pohlaví**Table 6.** Seropositivity (S+), seroprotectivity (SP) and geometric mean concentration (GMC) of anti-HBs antibodies at month 7 by gender

Skupina	N	S+		SP		GMC
		n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	mIU/ml (95% CI)
TWINRIX/Ž	88	82	93,2 (85,7–97,5)	82	93,2 (85,7–97,5)	1957,5 (1295,2–2958,4)
TWINRIX/M	93	86	92,5 (85,1–96,9)	84	90,3 (82,4–95,5)	697,1 (425,2–1142,9)
ENG+HAV/Ž	89	77	86,5 (77,6–92,8)	73	82,0 (72,5–89,4)	474,2 (274,8–818,3)
ENG+HAV/M	93	75	80,6 (71,1–88,1)	72	77,4 (67,6–85,4)	509,4 (314,0–826,5)
HBVX+VAQ/Ž	90	78	86,7 (77,9–92,9)	75	83,3 (74,0–90,4)	273,8 (182,0–411,7)
HBVX+VAQ/M	86	59	68,6 (57,7–78,2)	50	58,1 (47,0–68,7)	102,2 (60,1–173,8)

TWINRIX = Twinrix; ENG+HAV = Engerix/B+Havrix; HBVX+VAQ = HBVAX-PRO+Vaqta
 Ž: subjekty ženského pohlaví; M: subjekty mužského pohlaví

TWINRIX = Twinrix; ENG+HAV = Engerix/B+Havrix; HBVX+VAQ = HBVAX-PRO+Vaqta
 Ž: females; M: males

Tab. 7. Séropozitivita (S+), séroprotektivita (SP) a geometrické titry (GMC) protilátek anti-HBs v měsíci 7 podle BMI**Table 7.** Seropositivity (S+), seroprotectivity (SP) and geometric mean concentration (GMC) of anti-HBs antibodies at month 7 by BMI

Skupina	N	S+		SP		GMC
		n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	mIU/ml (95% CI)
TWINRIX/B1	57	53	93,0 (83,0–98,1)	52	91,2 (80,7–97,1)	2140,5 (1168,9–3919,6)
TWINRIX/B2	66	62	93,9 (85,2–98,3)	62	93,9 (85,2–98,3)	1540,8 (889,1–2670,2)
TWINRIX/B3	58	53	91,4 (81,0–97,1)	52	89,7 (78,8–96,1)	443,5 (268,5–732,7)
ENG+HAV/B1	61	54	88,5 (77,8–95,3)	51	83,6 (71,9–91,8)	505,4 (274,1–931,8)
ENG+HAV/B2	63	53	84,1 (72,7–92,1)	51	81,0 (69,1–89,8)	609,4 (338,2–1097,9)
ENG+HAV/B3	58	45	77,6 (64,7–87,5)	43	74,1 (61,0–84,7)	368,3 (178,2–761,4)
HBVX+VAQ/B1	58	48	82,8 (70,6–91,4)	46	79,3 (66,6–88,8)	475,2 (278,9–809,7)
HBVX+VAQ/B2	58	44	75,9 (62,8–86,1)	40	69,0 (55,5–80,5)	165,9 (91,5–300,9)
HBVX+VAQ/B3	60	45	75,0 (62,1–85,3)	39	65,0 (51,6–76,9)	68,1 (41,9–110,7)

TWINRIX = Twinrix; ENG+HAV = Engerix/B+Havrix; HBVX+VAQ = HBVAX-PRO+Vaqta
 B1: subjekty s BMI < 25; B2: subjekty s BMI 25 až < 30; B3: subjekty s BMI ≥ 30

TWINRIX = Twinrix; ENG+HAV = Engerix/B+Havrix; HBVX+VAQ = HBVAX-PRO+Vaqta
 B1: subjects with BMI < 25; B2: subjects with BMI 25 to < 30; B3: subjects with BMI ≥ 30

Vliv tělesné hmotnosti

Ve sledování závislosti tělesné hmotnosti jednotlivých vakcinovaných subjektů a protilátkové anti-HBs odpovědi byl zaznamenán rozdíl v geometrických titrech protilátek anti-HBs u subjektů s obezitou (BMI ≥ 30 kg/m²), které dosáhly signifikantně nižších hladin protilátek než subjekty s normální vahou (BMI < 25 kg/m²) ve všech třech vakcinovaných skupinách.

Hodnoty S+, SP a GMC v jednotlivých vakcinačních skupinách podle BMI uvádí tabulka 7.

Hodnoty séroprotektivity anti-HBs byly nejnižší u obézních subjektů (BMI ≥ 30) v porovnání se subjekty s normální vahou či nadváhou. Nejnižší hodnoty byly pozorovány u vakcíny HBVAX PRO u všech tří skupin BMI, přičemž u obézních subjektů bylo dosaženo pouhé 65% séroprotektivity anti-HBs.

Séropozitivita protilátek anti-HAV byla podobná bez významných rozdílů u vakcinační skupiny ENG+HAV a HBVX+VAQ. Nicméně subjekty

s nejvyšší hmotností a BMI (obézní subjekty) dosáhly signifikantně nižší séropozitivitu anti-HAV v porovnání se subjekty s BMI < 30 kg/m². V hodnotách geometrických titrů protilátek anti-HAV se dá pozorovat trend nepřímé závislosti. S narůstajícím BMI u jednotlivých subjektů, klesají titry postvakcinačních protilátek proti VHA.

Analýza vlivu faktorů na imunogenitu

Vícenásobný lineární regresní model analýzy vlivu nezávislých proměnných (věku, pohlaví a BMI) na GMC protilátek **anti-HBs** v měsíci 7 ukázal, že protilátková anti-HBs odpověď na vakcinaci, zejména kombinovanou vakcínou a monovaletními vakcínami HB VAX PRO + Vaqta, byla významně ovlivněna všemi třemi faktory (všechny p-hodnoty < 0,05). Vyšší věk a BMI signifikantně snižovaly koncentrace anti-HBs protilátek a ženy dosáhly signifikantně vyšších koncentrací v porovnání s muži. Stejných výsledků bylo dosaženo při analýze za

použití neparametrického Kruskal-Wallisova testu.

U všech vakcín, použitých ve studii, byla na základě vícečetné lineární regresní analýzy protilátková anti-HAV odpověď na vakcinaci proti VHA a VHB signifikantně ovlivněna v prvním pořadí faktorem BMI ($p < 0,0001$), následovaná věkem vakcinovaných ($p < 0,0001$), pohlavím ($p = 0,0003$). Použitá vakcína měla nejmenší vliv ($p = 0,0136$).

Bezpečnost

Celkem 41 subjektů (11 ve skupině TWINRIX, 14 ve skupině ENG+HAV a 16 ve skupině HBVX+VAQ) udalo závažnou nežádoucí reakci. Pět závažných nežádoucích reakcí bylo smrtelných: 1 v TWINRIX, 2 v ENG+HAV a 2 v HBVX+VAQ skupině. Všechny reakce byly vyhodnoceny jako reakce bez kauzálního vztahu k očkování. Profil ohlášených reakcí odpovídal charakteru onemocnění u této relativně starší populace.

Diskuse

Výsledky této studie jsou v kontrastu s nedávno provedenou retrospektivní studií 104 náhodně vybraných subjektů, většinou starších osob (průměrný věk 54 let, věkové rozpětí 17 – 84 let), ze které vyplynulo, že vakcinace kombinovanou vakcínou proti hepatitidě A a B není moc účinná právě u starších osob [28]. Následkem toho by mohla být nízká ochrana například cestovatelů ve vyšším věku, cestujících do endemických oblastí s vyšší incidencí VHA a VHB. V této již publikované retrospektivní studii se limitovaná reakce na kombinovanou vakcínu objevila s ochrannými protilátkami anti-HBs pouze u 37,5 % očkovaných a pozitivní protilátky anti-HAV byly zaznamenány u 71,2 % očkovaných. Avšak následná retrospektivní studie 464 náhodně vybraných osob starších 40 let prokázala séroprotektivitu 96,3 % proti hepatitidě B po aplikaci vakcíny Twinrix™ ve 3 dávkovém schématu [12]. Výsledky obou těchto již provedených studií se poměrně hodně rozcházejí.

Ukazuje se, že imunogenitu kombinovaných i monovalentních vakcín proti virové hepatitidě A a/nebo B může, kromě věku, ovlivňovat celá řada dalších faktorů jako jsou pohlaví očkovaného, tělesná hmotnost, ale i kouření a u starších osob i přítomnost chronického onemocnění s následnou dlouhodobou medikací [3–5, 7, 8, 14–17, 20]. Řada studií se rozchází v určení věkové hranice, kdy dochází k ovlivnění imunologické odpovědi věkem. Většina stanovuje tuto hranici na 40 let věku, ale některé studie ukazují na niž-

ší protektivitu u osob starších již 30 let, což může mít dopad na vakcinační strategie cestovatelů do endemických oblastí virových hepatitid nebo osob v pracovním riziku virových hepatitid.

Tato naše současná studie zahrnuje přibližně 600 osob ve věku 41–81 let (průměrný věk 55 let) s demografií, životním stylem a různým spektrem chronických onemocnění, které představují reprezentativní vzorek běžné populace osob starších 40 let. Vakcinované osoby byly rozděleny podle věku do tří kategorií. Studie ukázala, že v této populaci kombinovaná vakcína Twinrix™ proti virovým hepatitidám A a B vyvolala nejvyšší séroprotektivitu proti virové hepatitidě B v porovnání s ostatními dostupnými monovalentními vakcínami Engerix-B™ plus Havrix™, nebo HB VAX PRO™ plus Vaqta™, vyjádřené hodnotami 92 %, 80 % a 71 % anti-HBs séroprotektivity. Také nejvyšších průměrů geometrických títů protilátek (GMC) bylo dosaženo u osob, které byly vakcinovány kombinovanou vakcínou.

Nejnižší anti-HBs protilátkovou odpověď na vakcinaci, zaznamenanou u skupiny HB VAX PRO™ plus Vaqta™, lze vysvětlit nižší dávkou povrchového antigenu HBV (10 µg rekombinantního HBsAg) obsažené ve vakcíně HB VAX PRO™ v porovnání s dávkou použitou v ostatních vakcínách proti VHB (20 µg HBsAg). Musí jistě existovat ještě i další faktory, které se uplatňují při zvyšování imunogenity kombinované vakcíny proti monovalentním vakcínám. Jiné studie [14] srovnávající reakce na kombinovanou vakcínu proti virové hepatitidě A/B s monovalentními vakcínami totiž ukázaly, že zejména u starších osob, je kombinovaná vakcína účinnější než monovalentní vakcíny proti virové hepatitidě B se stejnou dávkou antigenu.

V této studii, realizované v populaci starších osob, kde je známá obecně slabší imunitní reakce, je rozdíl mezi kombinovanou vakcínou a monovalentními vakcínami markantní s 12% rozdílem v poměru séroprotektivity proti virové hepatitidě B zejména mezi vakcínou Twinrix™ a Engerix-B™, a dokonce 21% rozdílem mezi vakcínou Twinrix™ a HB VAX PRO™. Séropozitivita anti-HAV u osob, které obdržely Twinrix™, nebyla horší než u jedinců, kteří dostali Engerix-B™ plus Havrix™, nebo HB VAX PRO™ plus Vaqta™, s poměrem séropozitivity 97 %, 99 % a 99 %. Simultánní aplikace dvou existujících monovalentních vakcín proti virové hepatitidě A a dvou vakcín proti virové hepatitidě B nezhoršuje imunologickou odpověď na každou z individuálních složek vakcíny.

Výsledky této studie jsou konzistentní s analýzou údajů 5 klinických studií zahrnujících 264 osob starších 40 let [20]. Analýza těchto 5 studií ukázala vysokou imunogenitu kombinované vak-

cíny pro anti-HBs i anti-HAV reakce. Všechny subjekty kromě jednoho (99,6 %) byly séropozitivní pro anti-HAV protilátky a anti-HBs séroprotektivita byla přibližně 94% u dospělých starších 40 let po ukončení vakcinace. Naše výsledky dosáhly podobných hodnot séropozitivity a séroprotektivity po očkování kombinovanou vakcínou jako u jedinců starších 40 let v jiných studiích [9, 10]. Vyšší imunogenita kombinované vakcíny proti VHB v porovnání s monovalentní vakcínou Engerix-B™ nebo Gen-HB-Vax™ byla také prokázána při hodnocení séroprotektivity anti-HBs u 1973 náhodně vybraných cestovatelů očkovaných na běžné klinice cestovní medicíny [14]. Specifické rozdíly vakcín v poměru séroprotektivity byly nejvýznamnější u osob starších 60 let. Hodnoty séroprotektivity anti-HBs po očkování vakcínou Twinrix™ zaznamenané v naší studii, ale i v dalších studiích u starších jedinců jsou nižší než u mladších dospělých (99,3 %) [21]. Tento výsledek se dal očekávat na základě prokázané nižší imunitní reakce na očkování proti VHB u osob starších 40 let [22]. Nicméně ve studii, která porovnává kombinovanou vakcínu proti virovým hepatitidám A a B a monovalentní vakcíny proti virové hepatitidě B u náhodně vybraných osob do 80 let, byla imunitní reakce na kombinovanou vakcínu méně ovlivněna věkem než reakce na monovalentní vakcíny [14].

Uváděná nízká efektivita kombinované vakcíny u starších osob v dřívější, zmiňované retrospektivní studii [28] mohla být způsobena řadou faktorů. Retrospektivní studie jsou limitovány nemožností dostatečné validace získaných dat a interpretací výsledných proměnných, které jsou obtížně kontrolovatelné. Ve zmiňované studii byl průměrný časový interval pro vyšetření postvakcinačních protilátek příliš dlouhý, 16,8 měsíce (s maximem až 36 měsíců). Proto jakýkoli pokles protilátkové reakce nebylo možno odlišit od non-respondera nebo rychlého poklesu protilátek po dokončené vakcinaci. Imunogenita vakcíny mohla být také ovlivněna přítomností neidentifikovaných faktorů nebo v kombinaci s faktory, které ovlivňují imunitní reakci, jako je zdravotní stav očkovaných, který ovlivnil anti-HBs odpověď více v porovnání s jinými pracemi [20].

Závěr

Možnosti prevence virových hepatitid prodělaly za posledních 20 let velký pokrok díky zavedení vakcinace proti VHA a VHB. S přibývajícimi léty prováděné vakcinace se postupně objevují nové a nové skutečnosti, které mohou ovlivňovat

výslednou postvakcinační protektivitu. Jedním z takovýchto faktorů by mohl být věk očkovaného, pohlaví očkovaného, tělesná hmotnost, ale i výběr vhodné vakcíny.

Při vyhodnocení potenciálního věkového faktoru, působícího na imunitní odpověď na očkování proti virovým hepatitidám A a B, byl zaznamenán výrazný vliv věku. Starší jedinci dosahovali nižších průměrů geometrických titrů protilátek (GMC), ale i séropozitivity a séroprotektivity. Anti-HBs protilátková odezva byla nejvíce ovlivněna použitou vakcínou. Kombinovaná vakcína proti VHA a VHB vykázala signifikantně vyšší hodnoty séroprotektivity proti virové hepatitidě B než monovalentní vakcíny. Studie prokázala, že kombinovaná vakcína proti virové hepatitidě A a B Twinrix™ je vysoce imunogenní i v imunologicky náročné skupině starších osob. Nejhorších výsledků bylo dosaženo u monovalentní vakcíny proti VHB – HB VAX PRO. Zde nižší obsah antigenu HBsAg vyvolává nižší hodnoty séroprotektivity.

Výsledky potvrzují předchozí zjištění, že přítomnost obou antigenů v jedné dávce kombinované vakcíny nesnižuje imunogenitu ani jedné komponenty vakcíny [1]. Naopak dochází k vzájemné potenciaci. Zaznamenaná superiorita v souvislosti s anti-HBs reakcí vakcíny Twinrix™ v porovnání s monovalentními vakcínami ukazuje na klinické výhody použití kombinované vakcíny, jejíž séroprotektivita je nejméně ovlivněna věkem očkovaného, při ochraně osob starších 40 let proti epidemické virové hepatitidě B.

Některé z výsledků této multicentrické studie byly již publikovány v časopise *Vaccine* [27].

Poděkování

Tato studie byla podporována grantem z GSK Biologicals, Rixensart, Belgie. Autoři děkují Bernard Hoet, Kartik Srinivasa a Archana Subramanya za jejich podíl při zpracování designu studie a statistickém zpracování výsledků a všem ostatním výzkumníkům z dalších podílejících se center (Dr. Pierre Van Damme, Dr. Frank von Sonnenburg) za jejich část praktické realizace.

Literatura

1. **Abraham, B., Baine, Y., De-Clercq, N., Tordeur, E. et al.** Magnitude and quality of antibody response to a combination hepatitis A and hepatitis B vaccine. *Antiviral Res* 2002, 53, 1, 63–73.
2. **Andre, F., Van Damme, P., Safary, A., Banatvala, J.** Inactivated hepatitis A vaccine: immunogenicity, efficacy, safety and review of official recommendations for use. *Expert Review of Vaccines* 2002, 1, 9–23.

3. **Averhoff, F., Mahoney, F., Coleman, P., Schatz, G. et al.** Immunogenicity of hepatitis B vaccines. Implications for persons at occupational risk of hepatitis B virus infection. *Am J Prev Med* 1998, 15, 1–8.
4. **Bock, H. L., Kruppenbacher, J., Sanger, R., Hobel, W. et al.** Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in adults. *Arch Intern Med* 1996, 156, 2226–2231.
5. **Fisman, DN., Agrawal, D., Leder, K.** The effect of age on immunologic response to recombinant hepatitis B vaccine: a meta-analysis. *Clin Inf Dis* 2002, 35, 1368–1375.
6. **Ginaldi, L., De Martinis, M., D'Ostilio, A., Marini, L. et al.** The immune system in the elderly. I. Specific humoral immunity. *Immunol Res* 1999, 20, 101–108.
7. **Hess, G., Hingst, V., Cseke, J., Bock, H. L. et al.** Influence of vaccination schedules and host factors on antibody response following hepatitis B vaccination. *Eur J Clin Microbiol* 1992, 11, 334–340.
8. **Honorati, M. C., Mariani, E., Dolzani, P., Facchini, A.** Biological parameters influencing the immunological response to plasma derived and recombinant hepatitis B vaccines. *Ann Int Super Sanita* 1996, 32, 369–374.
9. **Joines, R. W., Blatter, M., Abraham, B., Xie, F. et al.** A prospective, randomised, comparative US trial of a combination hepatitis A and B vaccine (Twinrix®) with corresponding monovalent vaccines (Havrix® and Engerix-B®) in adults. *Vaccine* 2001, 19, 4710–4719.
10. **Keystone, J., Parsons, J., Anstey, R.** Reactogenicity and immunogenicity of a combined vaccine against hepatitis A and B in older adults. In: *Proceedings of the 9th Triennial International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease, Rome: C324, 21–25 April 1996.*
11. **Murdock, G. L., Goa, K., Figgitt, D. P.** Combined Hepatitis A and B Vaccines: A Review of Their Immunogenicity and Tolerability. *Drugs* 2003, 63, 23, 2625–2649.
12. **Nothdurft, H. D., Aumuller, H., Aumuller, R., Dames, W. et al.** Title, unless no title. Letter to the editor. *Vaccine* 2004, 22, 592–593.
13. **Paganelli, R., Scala, E., Quinti, I., Ansotegui, I. J.** Humoral immunity in aging. *Aging (Milano)* 1994, 3, 143–150.
14. **Rendi Wagner, P., Kundi, M., Stemberger, H., Wiedermann, G. et al.** Antibody response to three recombinant hepatitis B vaccines: comparative evaluation of multicenter travel-clinic based experience. *Vaccine* 2001, 19, 2055–2060.
15. **Reuman, P. D., Kubilis, P., Hurni, W., Brown, L. et al.** The effect of age and weight on the response to formalin inactivated, alum-adsorbed hepatitis A vaccine in healthy adults. *Vaccine* 1997, 15, 10, 1157–1161.
16. **Reutter, J., Bart, P. A., Francioli, P., Safary, A. et al.** Production of antibody to hepatitis A virus and hepatitis B surface antigen measured after combined hepatitis A/hepatitis B vaccination in 242 adult volunteers. *J Viral Hepatitis* 1998, 5, 205–211.
17. **Roome, A. J., Walsh, S. J., Cartter, M. L., Hadler, J. L.** Hepatitis B vaccine responsiveness in Connecticut public safety personnel. *JAMA* 1993, 270, 2931–2934.
18. **Safary, A., Andre, F.** Over a decade of experience with a yeast recombinant hepatitis B vaccine. *Vaccine* 2000, 18, 57–67.
19. **Steffen, R., Kane, M. A., Shapiro, C. N., Billo, N. et al.** Epidemiology and prevention of hepatitis A in travellers. *JAMA* 1994, 272, 885–889.
20. **Stoffel, M., Lievens, M., Dieussaert, I., Martin, I. et al.** Immunogenicity of Twinrix in older adults: a critical analysis. *Expert Review of Vaccines* 2003, 2, 1, 9–14.
21. **Thoelen, S., Van Damme, P., Leentvaar-Kuypers, A., Leroux-Roels, G. et al.** The first combined vaccine against hepatitis A and B: an overview. *Vaccine* 1999, 17, 13–14, 1657–1662.
22. **Treadwell, T. L., Keeffe, E. B., Lake, J., Read, A. et al.** Immunogenicity of two recombinant hepatitis B vaccines in older individuals. *Am J Med* 1993, 95, 6, 584–588.
23. **Van Damme, P., Leroux-Roels, G., Law, B., Diaz-Mitoma, F. et al.** Long-term persistence of antibodies induced by vaccination and safety follow-up with the first combined vaccine against hepatitis A and B in children and adults. *J Med Virol* 2001, 65, 1, 6–13.
24. **Van Damme, P., van Herck, K.** A review of the efficacy, immunogenicity and tolerability of a combined hepatitis A and B vaccine. *Expert Review of Vaccines* 2004, 3, 3, 249–267.
25. **Wick, G., Grubeck-Loebenstien, B.** The aging immune system: primary and secondary alterations of immune reactivity in the elderly. *Exp Gerontol* 1997, 32, 401–13.
26. **Wiedermann, G.** Hepatitis A + B vaccine in elderly persons. *J Travel Med* 2004, 11, 2, 130–132.
27. **Wielen, M. V., Damme, P. V., Chlibek, R., Smetana, J. et al.** Hepatitis A/B vaccination of adults over 40 years old: Comparison of three vaccine regimens and effect of influencing factors, *Vaccine*, 2006, 24, 26, 5509–5515.
28. **Wolters, B., Junge, U., Dziuba, S., Roggendorf, M.** Immunogenicity of combined hepatitis A and B vaccine in elderly persons. *Vaccine* 2003, 21, 3623–3628.

Do redakce došlo 17. 1. 2007

Doc. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.

Katedra epidemiologie

Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany

Třebešská 1575

500 01 Hradec Králové

e-mail: chlibek@pmfhk.cz