

Hepatit B aşısında yenilikler

Dr. Şükran Köse

**Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Araştırma Uygulama Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji - İmmunoloji**

Tarihte Aşı Kullanımı

- M. Ö. 590 yılında Çin'de SUNG Hanedanı döneminde
- Çiçek aşısı: ciltteki iltihaplı madde burnuna verilmiş



Hepatit B aşısı tarihçesi

1965

- Avusturalya antijeni keşfi

1970'li yıllar

- Hepatit B enfeksiyonunun tanımlanması

1982

- Plazma derivesi HBV aşısı

1986

- Rekombinant HBV aşısı

1991

- Üniuersal infant aşılması başladı

1996

- Üniuersal adölasan aşılması başladı

2018

- Nano teknoloji ile üretilmiş yeni adjuvanlar

1981

Plazma derivesi aşı
İnfekte kişilerden
alınan HbsAg
partikülü

Diğer virüslerin
(HBV, HIV) bulaş
riski mevcut

1992'de kaldırıldı.

Maya derivesi
/rekombinant aşı
HbsAg geni taşıyan
plazmidin
Saccharomyces
cerevisiae ile üretimi
Pre-S bölgesi Ag yok
0,6 mg alüminyum
hidroksit; adjuvan
Rekombinant aşılar;
Tiomerosal
(Recombivax HB ve
Engerix-B)

Memeli hücre
derivesi
/rekombinant aşı
S ag taşır
Ek olarak pre-S1
ve pre_s2 bölgesi

Nazal aşı
HbsAg ile HbcAg
içermekte
5 doz uygulanır

Hepatit B Aşılamasında Yenilikler

- Kas içi (IM) enjeksiyon hala aşılama için en çok tercih edilen yöntem
- Intradermal hepatit B aşısı?
- Intradermal hepatit B aşısı, Intramusküler aşıya göre avantajlı mı dezavantajlı mı?

Uygulamada
yenilikler
Intradermal
Aşı
uygulamaları

- IM ile benzer bağışıklık
- Daha hafif yan etkiler
- Lokal yan etkiler daha fazla (alüminyuma bağlı deride renk değişikliği)

Hepatit B Aşılamaında Yenilikler: ID uygulama

- Alüminyum içermeyen intradermal Hepatit B aşılması ile daha düşük dozlar ile maliyet etkin aşılama sağlanabilir.

Yousaf F et al. Systematic review of the efficacy and safety of intradermal versus intramuscular hepatitis B vaccination in end-stage renal disease population unresponsive to primary vaccination series. Ren Fail 2015;37:1080–8

Launay O et al. Safety and immunogenicity of 4 intramuscular double doses and 4 intradermal low doses vs standard hepatitis b vaccine regimen in adults with hiv-1: A randomized controlled trial. JAMA 2011;305:1432–40.

Or K-D et al. Efficacy and long-term durability of intradermal recombinant hepatitis B virus vaccine among intramuscular vaccine nonresponders: A prospective study in healthcare personnel. J Gastroenterol Hepatol 2015;30:1782–7.

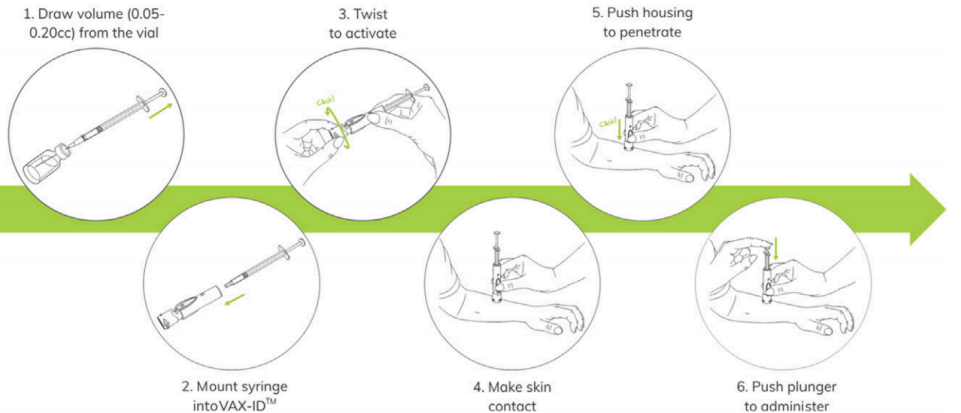
Hepatit B Aşılamaında Yenilikler: ID uygulama

- 48 sağlıklı erişkin: hepatit B aşısı uygulanmış
- Kişiler 4 gruba ayrılmış
 - Intramusküler: deltoid kas
 - Intradermal (40 mikrogram, 0,1 ml)
 - HBVAXPRO Mantoux tekniğine göre bir ön kolun proksimal arka bölgesinde (ID1)
 - HBVAXPRO VAX-ID tekniğine göre bir ön kolun proksimal arka bölgesinde (ID2)
 - HBVAXPRO VAX-ID tekniğine göre iki ön kolun proksimal arka bölgesinde (ID3)
- 0, 14, 30 ve 210. günlerde aşı yanıtı takip edildi

VAX-ID™



User Instructions



T.J.S. Van Mulder et al./Vaccine 37 (2019) 581–586

Fig. 2. VAX-ID™ and instructions for use.

Hepatit B Aşılamasında Yenilikler: ID uygulama

- Tüm denekler aşılamadan 14 gün sonra anamnestic bir yanıt gösterdi
- İzlemin sonuna kadar (210. gün) titreler yükselmeye devam etti
- ID gruplarda IM gruba kıyasla 14. günde ve 30. günde **3 kat** daha yüksek bağışık yanıt oluştu
- Lokal yan etkiler IM ile karşılaştırıldığında, ID için daha fazla olduğu görüldü

Hepatit B Aşılamasında Yenilikler: ID uygulama

- Intradermal Hepatit B aşısında alüminyuma bağlı lokal yan etkiler daha fazla olduğu görüldü
- Alüminyum içermeyen intradermal hepatit B aşılması ile daha düşük dozlar ile maliyet etkin aşılama sağlanabilir
- Araştırılan ID enjeksiyon cihazının (VAX-ID™) ID uygulama için iyi bir alternatif olduğunu kanıtladı

Hepatit B Aşılamasında Yenilikler

- Hepatit B aşısı oral form?
- Gastrointestinal sistem içindeki zorlu koşullardan geçerek, nasıl bağışılık oluşturabilir?

Oral Aşı uygulamaları

- Mide sıvısında protein bozulmasının önlenmesi amaçlı nanoteknoloji ile üretilmiş HBsAg taşıyıcıları (SBA-15) ile kapsülleme yapılmış ve 3D görüntüleme teknikleri ile dağılımının iyi olduğu bulunmuştur

Hepatit B Aşılamasında Yenilikler: Oral uygulama

- Fosfat tamponlu tuzlu su çözeltisi (PBS, 10 mM Na_2HPO_4) içinde hazırlanan HBsAg, Nano yapılı silika SBA-15 sayesinde gastrointestinal sistemden zarar görmeden geçmesi sağlanır

Hepatit B Aşılamaında Yenilikler: Nazal uygulama

- Nazal HBV aşısı mukozal immüniteyi arttırmak ve cinsel yolla bulaşı azaltmak için geliştirilmeye çalışılmakta
- Nazal aşılanmanın özgül sIgA uyardığı ve hücresel ve humoral Th1/Th2 veya bir Th1 tip immun yanıtı dengelediği ileri sürülmekte

Intranazal Aşı uygulamaları

- Kitosan ve türevleri en çok çalışılan bileşikler arasındadır.
- Kitosan, biyo-uyumlu, biyo-bozunur ve toksik olmayan bir polisakkarittir

İntranazal Aşı uygulamaları

- Kitosan nanopartikülleri, katyonik doğası, mukoza yapışkanlığı ve immünostimüle edici özellikleri ile intranazal uygulama için uygun bir nanopartikül

İntranazal Aşı uygulamaları

- Kitosan nanopartikülleriyle (Chi-C48 / 80 NPs) mast hücre aktivatörü C48 / 80 kombinasyonu denenmiş tek başına kitosandan daha etkili
- Soğuk zincir gerektirmiyor

Hepatit B Aşılamaında Yenilikler: Nazal uygulama

- İntranazal hepatit B aşı uygulamalarının mukozal immunitiyi arttırdığı bilinmektedir.
- İntranazal uygulanan hepatit B aşıları genital sistemde de immunitenin artmasını sağladığı için cinsel yolla bulaş riskini azaltacaktır

HEPLISAV

- İntramusküler
- Erişkinlerde aşılama için
- Erken, hızlı ve daha yüksek bağışık yanıt
- HBsAg içeren yeni aşı
- Adjuvan olarak «phosphorothioate oligonucleotide» kullanılmış
- Adjuvan spesifik olarak Toll-like reseptörler 9'u hedefler ve antikor yanıtını aşırı düzeyde uyarır
- Diyabetliler, böbrek yetmezliği olan hastalar, seyahata çıkacaklar ve sağlık çalışanları için uygun

Hepatitis B Vaccine (Recombinant) Completed Phase 3 Trials for Viral Hepatitis B Prevention

[Back to Hepatitis B Vaccine \(Recombinant\)](#)

INDICATIONS	STATUS	PURPOSE	PHASE
DBCOND0048745 (Viral Hepatitis B)	Completed	Prevention	3

Show entries

CLINICALTRIALS.GOV IDENTIFIER	↕ TITLE	↕ DRUGS
NCT00435812	Safety and Efficacy of HEPLISAV™ Hepatitis B Virus Vaccine Compared With Engerix-B® Vaccine	Hepatitis B Vaccine (Recombinant) (DB11627)
NCT01463683	Modified Process Hepatitis B Vaccine in Japanese Young Adults (V232-062)	Hepatitis B Vaccine (Recombinant) (DB11627)
NCT00383591	Comparison of Adjuvanted Hepatitis B Vaccine to Double Dose of Engerix™-B in Pre- /Haemodialysis Patients Aged ≥15 Years	Hepatitis B Vaccine (Recombinant) (DB11627)

NCT00343915	Immuno & Safety Study of GSK Biologicals' Thio or Preservative Free Hepatitis B Vaccine in Subjects Aged 11-15 Yrs	• Hepatitis B Vaccine (Recombinant) (DB11627)
NCT00383383	Comparison of Adjuvanted Hepatitis B Vaccine to Double Dose of Engerix™-B in Pre- /Haemodialysis Patients Aged ≥15 Years	• Hepatitis B Vaccine (Recombinant) (DB11627)
NCT00393523	Hepatitis B Vaccine Booster Study (V232-058)	• Hepatitis B Vaccine (Recombinant) (DB11627)
NCT00414050	A Study of 2 Doses of a Hepatitis B Vaccine (V232 RECOMBIVAX HB) in Healthy Infants	• Hepatitis B Vaccine (Recombinant) (DB11627)
NCT00440531	Study of Recombinant Modified Process Hepatitis B Vaccine in Older Adults (V232-059)(COMPLETED)	• Hepatitis B Vaccine (Recombinant) (DB11627)
NCT00697242	Comparison of Immuno, Reacto and Safety of Recombinant Hepatitis B Vaccine With or Without MPL in Healthy Older Adults	• Hepatitis B Vaccine (Recombinant) (DB11627)
NCT00697216	Immunogenicity and Safety of GSK Biologicals' HBV-MPL Vaccine and Engerix™-B in Healthy Adults (15-40 Yrs).	• Hepatitis B Vaccine (Recombinant) (DB11627)

HBV Aşılama Önerilenler

- Tüm bebekler : Doğumdan itibaren
- Önceden aşılanmamış olanlar (19-59 yaş arası)
- 19 yaşın altında olanlar
- HBsAg (+) kişilerin HBV'ye duyarlı cinsel partnerleri ve aile bireyleri
- Tek eşli yaşam sürdürmeyen cinsel aktif kişiler
- Cinsel ilişkiyle geçen hastalıklarla ilgili tetkik veya tedavi gören kişiler
- Erkeklerle cinsel ilişkiye giren erkekler
- İV ilaç bağımlıları
- HIV ile enfekte kişiler
- Kronik karaciğer hastaları
- Yüksek riskli endemik bölgelere seyahat edenler
- Periton diyalizi veya hemodiyaliz uygulananlar
- Riskli temas olan sağlık çalışanları
- Seks işçisi kadınlar
- Pıhtılaşma bozuklukları olan hastalar gibi belli kan ve ürünleri alıcıları
- Diyabet hastaları (Tip 1 ve Tip 2)



www.buhasder.org.tr

TEŞEKKÜRLER...



**Korumak tedavi etmekten her zaman daha iyidir.
Zira kişileri hasta olmak eziyet ve külfetinden uzak tutar.**

Thomas Adams (1629)