

Intradermal Düşük Doz Hepatit B Aşısı

Fehmi Tabak¹, Recep Öztürk², Ali Mert¹, Ali Dumankar¹, Sevgi Ergin², Yıldırım Aktuğlu¹

Özet: Hepatit B aşılamaında maliyet önemli bir sorundur. Biz ekonomik bir yöntem olan intradermal (İD) düşük doz (4 mg) 0, 1, 6 aylardaki uygulamayı, standard yöntem olan intramüsküler (İM) tanı doz (20 mg) 0, 1, 6 aylardaki uygulama ile rekombinan aşı kullanarak karşılaştırdık. Bu çalışmada 56 seronegatif sağlıklı kişide her iki yöntemin bağışıklayıcı etkisi değerlendirildi. Yirmi bir kişi (ortalama yaş 23; yaşlar 4-38) İD olarak, 35 kişi (ortalama yaş 21; yaşlar 2-63) İM olarak aşılanmıştır. İD grup (% 61.9) ile İM grup (% 85.7) arasında koruyuculuk bakımından önemli farklar bulunmuştur. Ayrıca antikor titreleri İD grupta daha düşük idi.

Anahtar Sözcükler: Hepatit B aşısı, intradermal injeksiyon.

Summary: Intradermal low-dose hepatitis B vaccination. The cost is very important problem in hepatitis B vaccine. We performed a recombinant hepatitis B vaccine trial comparing an economical regimen of 4 mg intradermally (ID) in months 0, 1 and 6 with currently recommended regimen of 20 mg intramuscularly (IM) in months 0, 1, 6. This trial assessed the immunogenicity of both regimens in 56 seronegative healthy persons. Twenty one persons (mean age 23 years; aged 4-38 years) were vaccinated intradermally and 35 (mean age 21 years; aged 2-63) intramuscularly. It was found significant difference in seroprotection between the intradermal group (61.9%) and the intramuscular group (85.7%). In addition the antibody titers were lower in the intradermal group.

Key Words: Hepatitis B vaccination, intradermal injection.

Giriş

Hepatit B virusu (HBV) infeksiyonuna karşı aktif aşılama 10 yılı aşkın bir süreden beri başarı ile uygulanmaktadır. Aktif aşılamada 1982 yılında kullanıma giren plazma kökenli aşilar ve 1986 yılında lisans alan rekombinan DNA teknolojisi ile üretilen aşilar kullanılmaktadır. İlk önceleri plazma kökenli aşilar kullanılırken, son yıllarda rekombinan aşilar yaygın olarak kullanıma girmiştir (1). Aşılamadaki amacımız virusun bulaşmasını ve sonuçta ortaya çıkacak kronik hepatitün komplikasyonları olan siroz ve primer hepatoselüler karsinomu önlemektir (2).

Sağlıklı bireylerde her iki aşı da etkin olup, tam doz ve üç veya dört kez yapılan (0, 1, 6 veya 0, 1, 2, 12. aylar) aşılama ile % 85-95 oranında koruyuculuk sağlanabilmektedir (1).

Yurdumuzda HBV taşıyıcılığının % 4-10 arasında değiştiği göz önüne alınırsa öncelikle risk altındaki kişilerin aşılanması ihmal edilmemesi gereken bir zorunluluk olarak karşımıza çıkar. Birinci derecede risk altındakiler akut viral hepatit geçirmekte olanlarla ve kronik hepatitlilerle aynı evde yaşayan yakınları, hastalar ve hastaların kan/kan ürünleri ile yakın temasta olan sağlık personelidir (3).

Risk altındaki kişilerin toplu olarak aşılanmalarının maliyeti oldukça fazladır. Bu nedenden ötürü son yıllarda maliyeti düşürmek için normal dozun 1/10'u kullanılarak yapılan intradermal (İD) uygulamaların başarılı olduğu iddia edilmektedir (4).

Yurdumuzda sağlığa ayrılan payın yetersiz olduğunu ve sağlık personeline yönelik aşılama programlarının olmadığını göz önüne alarak, bu çalışmada maliyeti düşürmek amacıyla İD düşük doz uygulamanın etkinliğini saptamayı amaçladık.

Yöntemler

Çalışma, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı'nda yapılmıştır. Başlangıçta çalışmaya 84 kişi girmiş iken, bunların 28'i aşılarını yarım bıraktıkları veya tamamladıktan sonra oluşan antikor değerlendirmek amacıyla kontrole gelmedikleri için çalışmadan çıkarıldı-

mışlardır. İD aşı grubuna ortalama yaşı 23 (sınırlar 4-38) olan, 16'sı kadın, 5'i erkek toplam 21 olgu; intramüsküler (İM) aşı grubuna ise ortalama yaşı 21 (sınırlar 2-63) olan 26'sı kadın, 9'u erkek toplam 35 olgu alınmıştır.

İD aşı grubuna giren olguların 11'i sağlık personeli, 5'i kronik hepatitli hasta yakını, 5'i de akut viral hepatit geçirmekte olan hasta yakını idi. İM aşı grubuna giren olguların 23'ü sağlık personeli, 9'u kronik hepatitli hasta yakını, 4'ü de akut viral hepatit geçirmekte olan hasta yakını idi.

Çalışma randomize ve ileriye dönük olarak yapıldı. Çalışmaya giren her olgudan aşı maliyetleri ve önceden yapılmış benzer çalışmalar hakkında bilgi verilerek izin alındı.

Her iki gruba da rekombinan aşı (GenHevac B, Pasteur-Merieux) uygulandı. Aşı HBsAg ve pre-S antijenleri içeriyordu. Her iki grupta da aşılama şeması olarak 0, 1 ve 6. aylar tercih edildi. Aşı öncesi ve aşı tamamlandıktan bir ay sonra serolojik çalışma için kan örnekleri alındı.

Aşı İD grupta 0.1 ml (4 mg), 25 no.lu iğne ile 1 ml'lik disposable tüberkülin şırıngası kullanılarak İD olarak önkola uygulandı. İM grupta ise 0.5 ml (20 mg) deltoid kas içine uygulandı.

HBsAg, anti-HBc (total) ve titrasyonlu anti-HBs ölçümleri ticari ELISA kiti (Wellcozyme-Murex, İngiltere) kullanılarak firmanın önerileri doğrultusunda Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı.

Primer değerlendirme kriteri aşya alınan yanıt idi. Anti-HBs titresi 1-9 mIU/ml arasında bulunduğunda serokonversiyon olarak, titrasyon 10 mIU/ml'nin üzerinde ise koruyucu ve başarılı olarak değerlendirildi. İki aşılama şekli arasındaki yanıt farkı, yanıt alınanlarda anti-HBs titrasyonları arasındaki fark ve yan etkiler karşılaştırıldı.

İstatistiksel değerlendirmelerde Student'in t testi ve χ^2 testi kullanıldı.

Sonuçlar

Çalışma sonucunda İD gruba giren olguların 21 (% 100)'ünde, İM gruba giren olguların 33 (% 94.2)'ünde serokonversiyon (anti-HBs: 1-9 mIU/ml) saptanmıştır. Serokonversiyon açısından iki grup arasında istatistiksel bir fark bulunamamıştır (χ^2 testi; p=0.26).

(1) Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

(2) Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Tablo 1. Aşılamaya Sonucu 7. Ayda Ulaşılan Anti-HBs Düzeyleri

Anti-HBs (mİÜ/ml)	İD Aşı Grubu n (%)	İM Aşı Grubu n (%)
0-9	8 (38.1)	5 (14.3)
10-99	8 (38.1)	2 (5.7)
100-999	5 (23.8)	26 (74.3)
>1000	0 (0.0)	2 (5.7)

Koruyucu dozda antikor yanıtı (> 10 mİÜ/ml) İD gruba giren olguların 13 (% 61.9)'ünde, İM gruba giren olguların 30 (% 85.7)'unda saptanmıştır. İki grup arasında koruyucu dozda antikor oluşturma bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (χ^2 testi; p=0.04).

Yedinci ayda oluşan anti-HBs titrelerinin "geometrik ortalama titre"lerini incelediğimizde İD aşı grubunda 84.3 mİÜ/ml, İM aşı grubunda ise 257.9 mİÜ/ml olarak bulunmuştur. İD düşük doz aşı sonucu oluşan anti-HBs titreleri, standard aşılamaya sonuçlarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Student'in testi; p=0.03) (Şekil 1)

Tablo 1'de her iki grupta 7. ayda ulaşılan anti-HBs düzeyleri görülmektedir.

İD düşük doz aşı uygulanan grupta 10 mİÜ/ml'nin altında antikor oluşturan 5 olguya 20 mg, İM tek doz aşı uygulanmıştır. Bu olguların ikisinde koruyucu dozda antikor yanıtı oluşmuştur. Diğer üç olgu ise standard doz aşılamaya alınmış olup, bu olguların birinde koruyucu dozda antikor yanıtı sağlanmıştır. İD gruba giren olguların 2 (% 9.5)'inde bir günden az süren lokalize ağrı, myalji ve kaşıntı ortaya çıkmıştır. İM gruba giren 1 (% 2.8) olguda ise bir hafta devam eden myalji görülmüştür.

İrdeleme

Rekombinan veya plazma kökenli aşılarla tam doz yapılan aşılamaya programlarında yüksek maliyet önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu amaçla İD düşük doz aşılamaya yeterli antikor oluşumu ile birlikte etkili bağışıklığı standard aşılamaya göre daha düşük bir maliyetle sağlayabileceği öne sürülmektedir.

İlk olarak 1983 yılında Miller ve arkadaşları (5) 14 olguluk ön çalışmalarında İD 2 mg, 3 doz aşılamaya ile olguların % 85.7'sinde koruyucu düzeyde antikor yanıtı elde etmişlerdir. Daha sonra küçük gruplar ile yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar alınmıştır (4,6,7). Bu çalışmalar sonucunda İD düşük doz uygulamanın etkili ve maliyeti düşürdüğü kabul edilmiştir. Bununla birlikte bu uy-

gulama sonucu elde edilen koruyucu antikor düzeyinin süresinin İM tam doz aşılamadan sonra elde edilen antikor düzeyinin süresinden daha kısa olduğu da yapılan çalışmalarla gündeme gelmiştir (8,9). Irving ve arkadaşları İD olarak aşılanan olguların 30 ay sonra % 21'inde antikor titrelerinin 10 mİÜ/ml'nin altına düştüğünü, % 41'inde ise 100 mİÜ/ml'nin üzerinde devam ettiğini göstermişlerdir (10).

Tüm bu çalışmalarda uygulama plazma kökenli aşılar kullanılarak yapılmış olup, serokonversiyon oranlarının İM tam doz uygulamaya benzer olduğu, fakat antikor titrelerinin İD grupta düşük olduğu gösterilmiştir.

1991 yılında ACIP (Immunization Practices Advisory Committee) rekombinan aşı kullanılarak İD düşük doz uygulama ile büyük gruplarda yapılan dört çalışmanın sonuçlarını yayımlamıştır. Bu çalışmaların sonucunda olguların % 24-48'inde koruyucu dozda antikor yanıtı oluştuğu bildirilmiştir (11).

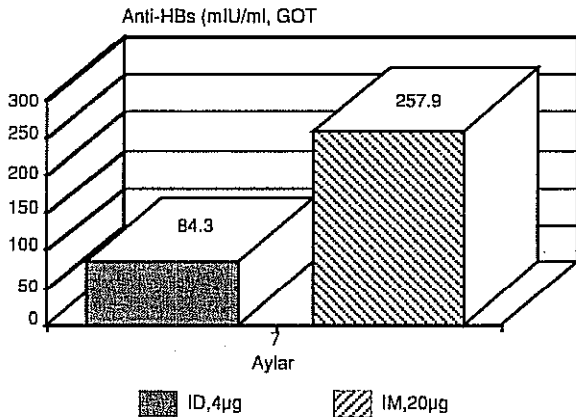
Bizim çalışmamızda da rekombinan aşı kullanılmış olup, çalışmamızda olguların % 61.9'unda koruyucu dozda (>10 mİÜ/ml) antikor oluştuğu, "geometrik ortalama titre"nin 84.3 mİÜ/ml olduğu bulunmuştur. Her iki sonuçta İM tam doz rekombinan aşı grubunda elde edilen sonuçlardan (% 85.7; 257.9 mİÜ/ml) istatistiksel olarak da anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur.

Woodruff ve Moyer (12) de İD uygulamaları irdeledikleri makalelerinde bu uygulamayı parenteral temas sonrası profilaksiste ve bebeklerde kesinlikle önermemektedirler. Bu yolla aşılanan 82 olguda aşının tamamlanmasından 11 ay sonra sadece % 24'ünde koruyucu dozda antikor düzeyinin devam ettiğini bildirmişlerdir.

Sonuç olarak araştırmacılar farklı sonuçlar bildirmektedirler. Buradaki farklılıklar aşının kökeni yanında, incelenen gruba da bağlanabilir. Bizim de çalışmamızda görüldüğü gibi rekombinan aşıların İD düşük doz kullanımı güvenilir gözükmemektedir. Çünkü düşük dozda oluşan ve daha kısa süren antikor titreleri ilave bir doz aşırı veya tam doz aşılanmayı gerekli kılmaktadır. Bu olay da maliyetin artması yanında hasta ve doktor için zaman kaybına yol açmakta ve takipte zorluklar oluşturmaktadır. Biz bu sakıncalarını göz önüne aldığımızda uygulanan şemayı kullanarak rekombinan aşı ile İD düşük doz aşılamayı önermemekteyiz.

Kaynaklar

1. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee. Update on hepatitis B prevention. *Ann Intern Med* 1987; 107: 353-7
2. Deinhardt F. Immunization against hepatitis B. *Lancet* 1988; 1: 875-6
3. Centers for Disease Control. Recommendations for protection against viral hepatitis. *MMWR* 1985; 34:313
4. Redfield RR, Innis BL, Scott RM, et al. Clinical evaluation of low-dose intradermally administered hepatitis B virus vaccine. A cost reduction strategy. *JAMA* 1985; 254:32036
5. Miller KD, Gibbs RD, Mulligan MM, Nutman TB, Francis DP. Intradermal hepatitis B virus vaccine, immunogenicity and side effects in adults. *Lancet* 1983; 31: 1454-6
6. Zoulek G, Lorbeer B, Jilg W, Deinhardt F. Antibody responses and skin reactivity after intradermal hepatitis B virus vaccine. *Lancet* 1984; 1: 568
7. Irving WL, Alder M, Kurtz JB, Juel-Jensen B. Intradermal vaccination against hepatitis B. *Lancet* 1986; 2: 1340
8. Jilg W, Schmidt M, Deinhardt F, Zachoval R. Hepatitis B vaccination: how long does protection last? *Lancet* 1984; ii: 458
9. Laplanche A, Courouge AM, Jungers P, et al. Hepatitis B vaccination. How long does protection last? *Lancet* 1984; ii: 866
10. Irving WL, Parsons AJ, Kurtz JB, Juel-Jensen BE. Intradermal hepatitis B vaccine. *Lancet* 1987; 2: 561
11. Centers for Disease Control. Inadequate immune response among public safety workers receiving intradermal vaccination against hepatitis B-United States, 1990-1991. *JAMA* 1991; 266: 1338-9
12. Woodruff BA, Moyer LA. Intradermal vaccination for hepatitis B. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 1063-4



Şekil 1. Yedinci ayda oluşan anti-HBs titrelerinin "geometrik ortalama titreleri (GOT)"