



醫學新知

B型肝炎疫苗的現況與新知

劉允蒞^{1,2} 李亞芳^{1,2} 陳俊傑^{3,4} 陳宣志^{3,4}

前言

據估計，全世界大約有20億人曾感染過B型肝炎病毒，其中2.48億人是慢性帶原者。每年大約有60萬人死於B型肝炎併發症，包括肝硬化和肝癌^[1,2]，可見B型肝炎是個全球都應關注的公共衛生議題。

許多有B型肝炎帶原的人並沒有症狀，經由抽血才知道肝功能出現異常；當感染急性B型肝炎或是慢性B型肝炎急性發作時，可能會出現的症狀包括發燒、疲勞、食慾減退、噁心、嘔吐、茶色尿、皮膚紅疹、腹部不適、黃疸、關節疼痛等。人類是B型肝炎病毒的唯一宿主，B型肝炎的傳染途徑主要是經由血液、體液和性行為。另外，B型肝炎病毒帶原的孕婦也可能在分娩時經產道將病毒傳染給新生兒，母嬰間的垂直感染是臺灣地區B型肝炎盛行的重要原因，40-50%的帶原者是經由此途徑傳染^[3]。為了降低垂直傳染的風險，我國自民國75年7月起，全面實

施嬰幼兒第一代B型肝炎疫苗的接種計畫（第一代疫苗由帶原者之血漿純化抗原製造而成，需要施打四劑），自1992年後更換為現行的第二代基因重組疫苗（第二代疫苗由酵母菌產生HbsAg製造而成，需要施打三劑）。另外提供母親為高傳染性B型肝炎帶原者（s抗原及e抗原陽性）之新生兒，於出生24小時內儘速注射1劑B型肝炎免疫球蛋白（hepatitis B immune globulin, HBIG）。此外，美國疾病管制與預防中心（Centers for Disease Control and Prevention, CDC）建議因工作、生活方式、生活環境等因素而容易感染B型肝炎病毒的高危險族群應接種疫苗。

台灣B型肝炎疫苗現況

目前台灣上市的B型肝炎疫苗有2種，Engerix-B 20 μ g (GSK)，H-B-vax II 10 μ g (MSD)，時程是0、1、6個月。另有A型肝炎和B型肝炎的混合疫苗（商品名TWINRIX）^[4,5]，適用於17歲以上，施打時程與B型肝炎疫苗相同。Engerix-B是將B型肝炎表面抗原，以基因重組技術移植於酵母菌培養，大量製造表面抗原，再經物理化學方法純化表面抗原而成，疫苗的保護力一般至少可持續15年^[6]。由於Engerix-B需要在六個月內注射

1 中山醫學大學附設醫院 家庭暨社區醫學部 住院醫師

2 中山醫學大學 醫學研究所 研究醫師

3 中山醫學大學附設醫院 家庭暨社區醫學部/職業醫學科 主治醫師

4 中山醫學大學 醫學系暨醫學研究所 教授

關鍵詞：hepatitis B, vaccine, interchangeability

通訊作者：陳宣志



三次（0、1、6個月），但有近一半的成年人在一年內未能完成三劑疫苗注射。如果有一款接種更便捷的疫苗，將能大大提高B型肝炎疫苗的有效接種率。

新型疫苗: HEPLISAV-B (HepB-CpG)

2017年11月9日，美國食品和藥物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准HEPLISAV-B用於預防18歲以上族群的B型肝炎^[7]。2018年2月21日，美國預防接種諮詢委員會(Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP)建議HEPLISAV-B疫苗，作為從未接種過或未完成B型肝炎疫苗接種的人的一種新選擇，其接種對象包括：有特定風險或沒有風險因素但想要有保護力的18歲以上成年人^[8]。

B型肝炎疫苗HEPLISAV-B為不活化B型肝炎疫苗，同時也是唯一用於成人的兩劑B型肝炎疫苗。HEPLISAV-B是一種由酵母衍生，伴隨新型免疫刺激序列佐劑的新型疫苗：含有由酵母衍生的重組HBsAg，與人工免疫刺激cytidine-phosphate-guanosine oligodeoxynucleotide(CpG-ODN)基序，不含防腐劑。它的原理是透過B型肝炎表面抗原與專有的Toll-like receptor-9(TLR-9)作用劑結合，來增強免疫反應^[7, 8]。HEPLISAV-B只需間隔一個月注射兩次（0、1個月），相較之前Engerix-B劑型，可以在更短時間內以較少的注射次數完成B型肝炎疫苗接種，2劑的接種時間應間隔至少4週，每

次以肌肉注射0.5 mL於上臂的三角肌部位。

療效與安全性

美國CDC為HEPLISAV-B(HepB-CpG)的療效，針對證據等級和推薦強度作分級評定(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE)^[9]。研究收錄四項隨機對照試驗比較HEPLISAV-B與Engerix-B對於預防B型肝炎病毒感染的成效，和六項隨機對照試驗評估成年受試者的不良事件（輕度不良事件、嚴重不良事件和心血管不良事件），並且比較是否達到B型肝炎表面抗體(anti-HBs)的有效濃度(≥ 10 mIU / mL)，當作預防B型肝炎保護力的血清學證據。

研究比較接種HEPLISAV-B與接種Engerix-B的受試者^[8, 11, 12]，接種HEPLISAV-B的anti-HBs血清保護力達標的比例為90.0%-100.0%，Engerix-B則為70.5%-90.2%。結果顯示HEPLISAV-B較Engerix-B達到預防HBV保護力的比例較高，但因為anti-HBs血清濃度是間接代表保護力的指標，因此證據等級只被認為是GRADE evidence type 2（即來自具有重大限制的RCT的證據，或來自觀察性研究但非常有力的證據）^[10]。

安全性測試則是比較了接種HEPLISAV-B的9,871名受試者與接種Engerix-B的4,385名受試者，HEPLISAV-B的受試者中，分別有45.6%、5.4%和0.27%的輕度不良事件、嚴重不良事件和



心血管不良事件發生率；Engerix-B的受試者中，則分別有45.7%、6.3%和0.14%的輕度不良事件、嚴重不良事件或心血管不良事件發生率。結果顯示HEPLISAV-B與Engerix-B不良事件發生率相當，證據等級為GRADE evidence type 1（即來自隨機對照試驗的證據，或來自觀察性研究的壓倒性證據）^[10]。

總而言之，與傳統疫苗相比，使用HEPLISAV-B的保護力較高(GRADE evidence type 2)，不良事件發生率與傳統疫苗相當(GRADE evidence type 1)。因此2018年2月，美國ACIP建議HEPLISAV-B可用於18歲以上成人的B型肝炎疫苗^[10]。

不同B型肝炎疫苗混合使用

目前對於HEPLISAV-B混合其他B型肝炎疫苗之安全性數據有限，因此還是建議使用同一種疫苗完成接種。但是，若無法知道之前疫苗的製造商或同種疫苗不足時，不應因此而延遲疫苗接種。

如果以HEPLISAV-B混合其他B型肝炎疫苗，仍應施打3劑並遵守3劑的時程^[13]，若無法遵守0、1、6個月的時程，則每次疫苗的最低施打間隔時間為：第1劑和第2劑之間至少間隔4週，第2劑和3劑之間至少間隔8週，第1劑和3劑之間至少間隔16週。值得注意的是，若第一劑施打Engerix-B，第二劑用HEPLISAV-B代替，則第三劑施打HEPLISAV-B時，可以只與第二劑間隔4週以完成接種。接種時程如下所示：

- 一、從未接種過：
接種3劑Engerix-B（0、1、6個月），或接種2劑HEPLISAV-B（0、1個月）。
- 二、接種過1劑Engerix-B，第二、第三劑欲接種HEPLISAV-B：
第1劑和第2劑之間至少間隔4週，第2劑和3劑之間隔4週。
- 三、接種過2劑Engerix-B（0、1個月），第三劑欲接種HEPLISAV-B：
第2劑和3劑之間至少間隔8週，第1劑和3劑之間至少間隔16週。
- 四、接種過1劑HEPLISAV-B，第二、第三劑欲接種Engerix-B：
第1劑和第2劑之間至少間隔4週，第2劑和3劑之間至少間隔8週，第1劑和3劑之間至少間隔16週。

特殊族群

- 一、孕婦：在獲得HEPLISAV-B確切的安全性數據之前，孕婦應接種三劑劑型的Engerix-B。
- 二、特定族群（例如：血液透析、後天免疫缺乏症候群、免疫功能低下、醫療保健人員和HBsAg陽性者的性伴侶）：建議在疫苗接種完成後1-2個月進行血清學檢測。
- 三、完整注射2劑HEPLISAV-B疫苗後，anti-HBs仍<10 mIU / mL的人應重新接種。美國CDC建議以下兩種重新接種方法：
 1. 接受第二次完整的B型肝炎疫苗（三劑型或新的兩劑型）接



種，然後1-2個月後檢測anti-HBs是否 ≥ 10 (cut-off value) mIU / mL。

2. 只注射一劑B型肝炎疫苗，1-2個月後檢測anti-HBs，若anti-HBs仍 < 10 mIU / mL，再補接種剩下的第二次完整B型肝炎疫苗。

四、早產（體重 < 2000 g）

1. 母HbsAg (-)：應延期至年齡1個月或出院時再接種B型肝炎疫苗（三劑型）。
2. 母HbsAg (+)：不論體重多少，都應在出生12小時內給予B型肝炎免疫球蛋白和B型肝炎疫苗（三劑型）。

五、有感染B型肝炎風險的族群應接種B型肝炎疫苗，包括以下：

1. C型肝炎感染
2. 慢性肝病（例如：肝硬化、脂肪肝、酒精性肝病、自體免疫性肝炎、ALT或AST大於兩倍正常上限值）
3. 後天免疫缺乏症候群
4. 性接觸風險高：例如HBsAg陽性者的性伴侶、性活躍者、性病感染者、男男性行為者
5. 有注射毒品的病史
6. 有經皮或黏膜暴露於血液的風險（例如：HBsAg陽性的家庭成員、殘障人士設施的居民和工作人員、有一定風險暴露於受污染血液或體液的衛生保健安全人員、血液透析、腹膜透析、和透析前患者、年齡小於60歲的糖尿

病患者、60歲以上糖尿病患者由醫師斟酌決定）

7. 囚犯

8. 到B型肝炎盛行的國家旅行

禁忌及副作用

最常見的副作用是輕度手臂痠痛(23-39%)、疲勞(11-17%)、頭痛(8-17%)及發燒^[14]，通常持續1到2天。在極少數情況下，注射後會發生嚴重的過敏反應。因此美國CDC建議，將之前接種B型肝炎疫苗有嚴重過敏反應或對HEPLISAV-B的任何成分（包括酵母菌）有嚴重過敏反應者，列為施打HEPLISAV-B的禁忌。

結語及未來展望

B型肝炎病毒會引起傳染性肝病，並可能導致肝硬化和肝癌，但目前已經可以透過安全有效的疫苗接種預防。目前台灣最普及的B型肝炎疫苗Engerix-B需要在六個月內注射三劑（0、1、6個月），但根據美國FDA及ACIP建議，完整接種新型B型肝炎疫苗HEPLISAV-B 2劑（0、1個月）便可以有效預防18歲以上族群B型肝炎病毒感染，因此對於無法完整追蹤六個月或立即需要保護力的族群將會是一大福音。目前台灣雖然尚未上市HEPLISAV-B，但因應國際旅遊及交流的盛行，臨床醫師仍會遇到不同劑型疫苗的轉換和諮詢，仍應具備此方面知識以提供民眾B型肝炎疫苗接種諮詢。



參考資料

1. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, et al: Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012; 30: 2212-9.
2. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, et al: Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet* 2015; 386: 1546-55.
3. 衛生福利部疾病管制署：B型肝炎疫苗。2019年11月19日，取自https://www.cdc.gov.tw/Category/Page/E8uaEwWTLCW_axUVTbDn1g.
4. Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, et al: Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep* 2018; 67: 1-31.
5. Schillie S, Harris A, Link-Gelles R, et al: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for use of a hepatitis B vaccine with a novel adjuvant. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67: 455-8.
6. Chang YC, Wang JH, Chen YS, et al: Hepatitis B virus vaccination booster does not provide additional protection in adolescents: a cross-sectional school-based study. *BMC Public Health* 2014; 14: 991.
7. Food and Drug Administration approval letter. <https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm584820.pdf>. Accessed November 15, 2019.
8. Halperin SA, Ward B, Cooper C, et al: Comparison of safety and immunogenicity of two doses of investigational hepatitis B virus surface antigen co-administered with an immunostimulatory phosphorothioate oligodeoxyribonucleotide and three doses of a licensed hepatitis B vaccine in healthy adults 18-55 years of age. *Vaccine* 2012; 30: 2556-63.
9. Sablan BP, Kim DJ, Barzaga NG, et al: Demonstration of safety and enhanced seroprotection against hepatitis B with investigational HBsAg-1018 ISS vaccine compared to a licensed hepatitis B vaccine. *Vaccine* 2012; 30: 2689-96.
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): New framework (GRADE) for development of evidence-based recommendations by the Advisory Committee on immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61: 327.
11. Heyward WL, Kyle M, Blumenau J, et al: Immunogenicity and safety of an investigational hepatitis B vaccine with a Toll-like receptor 9 agonist adjuvant (HBsAg-1018) compared to a licensed hepatitis B vaccine in healthy adults 40-70 years of age. *Vaccine* 2013; 31: 5300-5.
12. Halperin SA, Dobson S, McNeil S, et al: Comparison of the safety and immunogenicity of hepatitis B virus surface antigen co-administered with an immunostimulatory phosphorothioate oligonucleotide and a licensed hepatitis B vaccine in healthy young adults. *Vaccine* 2006; 24: 20-6.
13. Kroger AT, Duchin J, Vázquez M: General best practice guidelines for immunization: best practices guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf>. Accessed November 15, 2019.
14. Heplisav-B package insert. <https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm584762.pdf>. Accessed November 15, 2019.
15. Food and Drug Administration: Heplisav-B. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/heplisav-b>. Accessed November 15, 2019.