



Četiri desetljeća cijepljenja protiv hepatitisa B: od univerzalne imunizacije do novih generacija cjepiva i izazova mutantnih varijanti

Four decades of hepatitis B vaccination: from universal immunization to new vaccine generations and challenges of mutant variants

Marija Špelić

Zdravstvena ustanova Ljekarne Župančić, Hrvatska

Ključne riječi:

hepatitis B cjepivo
učinkovitost
sigurnost
CpG-1018
imunizacija

Keywords:

hepatitis B vaccine
efficacy
safety
CpG-1018
immunization

Primljeno: 15-3-2026

Received: 15-3-2026

Prihvaćeno: 20-6-2026

Accepted: 20-6-2026

✉ Adresa autora:

Marija Špelić, univ. mag. pharm.,
ZU Ljekarne Župančić;
e-mail: zoreticmarija0610@gmail.com

Sažetak

Hepatitis B virus (HBV) predstavlja značajan globalni javnozdravstveni problem. Infekcija virusom hepatitisa B glavni je uzrok kronične bolesti jetre i vodeći uzrok hepatocelularnog karcinoma. Primarna prevencija HBV infekcije temelji se na učinkovitom i sigurnom cijepljenju, kojim se ujedno sprječava i infekcija hepatitisa D virusom. HBV cjepivo koristi se već dulje od četrdeset godina, stoga ovaj pregledni rad nastoji prikazati dostupne znanstvene dokaze o učinkovitosti i sigurnosti cjepiva protiv hepatitisa B, s posebnim osvrtom na rezultate sustavnih pregleda i metaanaliza, također uključujući aktualne smjernice za cijepljenje u općoj populaciji i rizičnim skupinama, postojeće spoznaje o trajanju imunosnog odgovora na cjepivo kao i kliničkoj i ekonomskoj dobrobiti cijepljenja.

Summary

Hepatitis B virus (HBV) infection represents a significant global public health problem. HBV infection is a major cause of chronic liver disease and the leading cause of hepatocellular carcinoma. Primary prevention of HBV infection is based on effective and safe vaccination, which also prevents hepatitis D virus infection. The hepatitis B vaccine has been in use for more than forty years. Therefore, this review aims to present the available scientific evidence on the efficacy and safety of hepatitis B vaccination, with particular emphasis on findings from systematic reviews and meta-analyses, including current vaccination guidelines for the general population and high-risk groups, existing knowledge regarding the duration of vaccine-induced immune response, as well as the clinical and economic benefits of hepatitis B vaccination.

Uvod

Hepatitis B virusna je infekcija jetre koja se prenosi parenteralnim, seksualnim i perinatalnim putem te može dovesti do akutne ili kronične bolesti jetre (engl. *chronic liver disease* - CLD). Kronična HBV infekcija značajan je uzrok ciroze jetre i hepatocelularnog karcinoma. Otprilike 254 milijuna ljudi živi s kroničnom HBV infekcijom, što dovodi do 1 100 000 smrtnih slučajeva godišnje.^[1]

HBV je dvolančani DNA virus koji pripada porodici *Hepadnaviridae*, primarno je mjesto replikacije virusa u hepatocitima gdje virusni genom ostaje u obliku episoma u jezgri (engl. *covalently closed circular DNA* - cccDNA) i može integrirati u genom domaći-

na u bilo kojoj fazi kronične infekcije. Identificirani su genotipovi A-H i dva dodatna moguća genotipa, I-J. Postoje četiri serotipa, adw, ayw, ayr i adr, koji svi dijele zajedničku determinantu „a“, na koju djeluju neutralizirajuća antitijela (anti-HBs), što objašnjava široku zaštitu koju pruža HBV cjepivo.^[2] HBV je patogen koji se prenosi krvlju i tjelesnim tekućinama. U siromašnim zemljama najčešći je tzv. vertikalni prijenos s majke na dijete (engl. *mother-to-child transmission* - MTCT) tijekom poroda, dok je u bogatim zemljama češći prijenos seksualnim putem ili injektiranjem droga.^[3]

Početna je infekcija najčešće asimptomatska, osobito ako je stečena vertikalno. Oko 30–50% odraslih

može razviti žuticu, dok se akutno zatajenje jetre javlja u 1/100 slučajeva. Razvoj kronične infekcije ovisi o dobi, javlja se u >90% dojenčadi, u 30% djece mlađe od pet godina i u manje od 10% odraslih. Procjenjuje se da je 25% osoba s kroničnom infekcijom u riziku za razvoj ciroze. Kada se razvije ciroza, rizik od hepatocelularnog karcinoma (engl. *hepatocellular carcinoma* - HCC) iznosi 2–4% godišnje^[4]. Značajna je činjenica da se oko 20% HCC-a razvija bez prisutnosti ciroze. Stoga je cjepivo protiv hepatitisa B (HBV cjepivo) jedno od najznačajnijih postignuća u javnom zdravstvu jer djeluje kao prvo cjepivo koje dokazano sprječava nastanak hepatocelularnog karcinoma (HCC) povezanog s virusnom infekcijom.^[5]

Unatoč napretku u antivirusnoj terapiji, kojom možemo dobro kontrolirati, ali ne i eliminirati virus, prevencija putem cijepljenja ima ključnu ulogu u kontroli bolesti. Od uvođenja prvog cjepiva 1980-ih, strategije imunizacije evoluirale su prema univerzalnom cijepljenju dojenčadi i ciljanom cijepljenju rizičnih skupina odraslih. Cilj je ovog preglednog rada ustanoviti kako varijabilnosti u imunološkom odgovoru, pojave mutanata koji izbjegavaju cjepivo te slabljenje titra protutijela (anti-HBs) tijekom vremena utječu na učinkovitost i sigurnost cjepiva te koje su prednosti suvremenih formulacija u tom smislu.

TABLICA 1. USPOREDBA CIJEPLJENJA I PRIRODNE INFEKCIJE HBV-OM (TABLIČNI PRIKAZ IZVEDEN PREMA PODATCIMA IZ STUDIJE PAPAETHODORIDIS GV, CHAN HL, HANSEN BE, JANSSEN HL, LAMPERTICO P. RISK OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN CHRONIC HEPATITIS B: ASSESSMENT AND MODIFICATION WITH CURRENT ANTIVIRAL THERAPY. J HEPATOL. 2015;62(4):956-67.)

TABLE 1. COMPARISON OF HEPATITIS B VACCINATION AND NATURAL HBV INFECTION (TABLE ADAPTED FROM DATA REPORTED BY PAPAETHODORIDIS GV, CHAN HL, HANSEN BE, JANSSEN HL, LAMPERTICO P. RISK OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN CHRONIC HEPATITIS B: ASSESSMENT AND MODIFICATION WITH CURRENT ANTIVIRAL THERAPY. J HEPATOL. 2015;62(4):956-67.)

Parametar	Cijepljenje	Prirodna infekcija HBV-om
Rizik od zatajenja jetre	0%	Visok u akutnoj fazi (fulminatni hepatitis)
Rizik od raka jetre (HCC)	Nema	Do 25% kod kroničnih bolesnika
Ozbiljnje nuspojave	< 0,0001% (anafilaksija)	Visoka smrtnost kod kronične bolesti
Trajanje zaštite	> 30 godina	Nema (moguća reinfekcija drugim sojevima)

Metode

Ovaj pregledni rad temelji se na strukturiranom pregledu literature. Pretražene su baze *PubMed*, *Scopus* i *Web of Science* za razdoblje od 2020. do 2025. godine koristeći ključne riječi: *hepatitis B vaccine, efficacy, safety, CpG-1018, immunization*. Uključeni su sustavni pregledi, metaanalize, randomizirana klinička istraživanja i relevantne kohortne studije na engleskom jeziku. Dodatno su analizirane smjernice međunarodnih organizacija (*World Health Organization* (WHO), *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP)).

Rezultati i rasprava

Univerzalno cijepljenje najučinkovitija je metoda prevencije horizontalnog i vertikalnog prijenosa virusa. Cijepljenje protiv hepatitisa B preporučuje se kao dio obveznog programa imunizacije, s primjenom prve doze odmah nakon rođenja radi sprječavanja perinatalnog prijenosa virusa ili u ranoj dojenačkoj dobi. Posebno se preporučuje cijepljenje rizičnih skupina, uključujući zdravstvene djelatnike, osobe na hemodijalizi, bolesnike s kroničnim bolestima jetre i osobe izložene krvi ili tjelesnim tekućinama, osobe koje injektiraju droge, trudnice bez imuniteta te putnike u endemska područja. Novorođenčad HBsAg (hepatitis B) pozitivnih majki (sve trudnice se obvezno testiraju) cijepi se protiv hepatitisa B uz primjenu imunoglobulina, u rodilištu odmah po rođenju, prema postekspozicijskoj shemi.^[6] Prema kalendaru cijepljenja u Hrvatskoj se prvo cijepljenje provodi s dva mjeseca starosti primjenom kombiniranog cjepiva protiv difterije, tetanusa, hripavca, poliomijelitisa, hepatitisa B i Hib-a (DTaP-IPV-HepB-HiB) (tzv. „6 u 1“). Nastavak je docjepljivanje prema shemi kombiniranog cjepiva u drugoj godini života te se zatim u prvom razredu osnovne škole provjerava cijeplni status i nadoknađuju eventualno propuštene doze cjepiva.

Tajvan, kao povijesno hiperendemsko područje, bio je prvi u svijetu koji je 1984. godine uveo univerzalno cijepljenje novorođenčadi. Razumijevanje dugoročne učinkovitosti ovog programa od presudne je važnosti za globalne strategije eliminacije HBV-a. Dok konvencionalna klinička ispitivanja prate seroprotekciju, ova studija pruža dokaze trenutne realne situacije o sposobnosti cjepiva da prevenira najteže kliničke ishode tijekom četiri desetljeća. Chiang i suradnici proveli su opsežnu kohortnu studiju koja je koristila podatke iz Nacionalnog registra raka i Nacionalnog registra umrlih u Tajvanu. Analiza je obuhvatila osobe u dobi od 5 do 39 godina, podijeljene u kohorte pre-

ma godini rođenja: prije cijepljenja (1979. – 1983.), tijekom postupnog uvođenja i nakon potpune implementacije univerzalnog programa. Primijenjena je „age-period-cohort“ analiza kako bi se izolirao učinak cijepljenja na smrtnost od CLD-a i incidenciju HCC-a. Studija je analizirala utjecaj nacionalnog programa cijepljenja protiv hepatitisa B, uvedenog 1984. godine, te programa antivirusnog liječenja, uvedenog 2003. godine, na smanjenje učestalosti završnog stadija bolesti jetre u Tajvanu tijekom razdoblja od 1979. do 2018. godine.^[7]

Rezultati pokazuju snažnu korelaciju između cijepljenja i smanjenja tereta bolesti. Smrtnost od CLD-a i incidencija HCC-a značajno su se smanjile u kohortama rođenim nakon 1984. godine. Primjerice, stopa incidencije HCC-a u kohorti 1975.–1979. iznosila je 10,37 na 100 000 osoba-godina, dok je u kohorti 2000.–2004. pala na gotovo zanemarive razine. Ovi podatci dodatno potvrđuju da je HBV cjepivo prvo cjepivo koje dokazano sprječava nastanak karcinoma povezanog s virusnom infekcijom. Prije cijepljenja, HBV je bio glavni uzrok HCC-a i ciroze u Tajvanu. Nakon uvođenja neonatalnog cijepljenja, učestalost kronične HBV infekcije i HCC-a u mladih generacija naglo je pala. Udio pacijenata s HCC-om koji su HBV-pozitivni pao je s 83% (rođeni 1980.–1984.) na 56% (rođeni 2000.–2004.). Pad incidencije HCC-a od preko 90% u cijepljenim kohortama demonstrira vrhunsku imunoprofilaktičku učinkovitost. Ograničenja studije uključuju nemogućnost individualnog praćenja statusa cijepljenja (analiza na razini kohorte), no populacijski trend je jasan. Program antivirusne terapije iz 2003. omogućio je široku dostupnost antivirusnog liječenja bolesnika s HBV i HCV infekcijom. Nakon 2004. bilježi se konzistentan pad svih pokazatelja završnog stadija bolesti jetre (engl. *end stage liver disease*, ESLD) u svim dobnim skupinama.^[7]

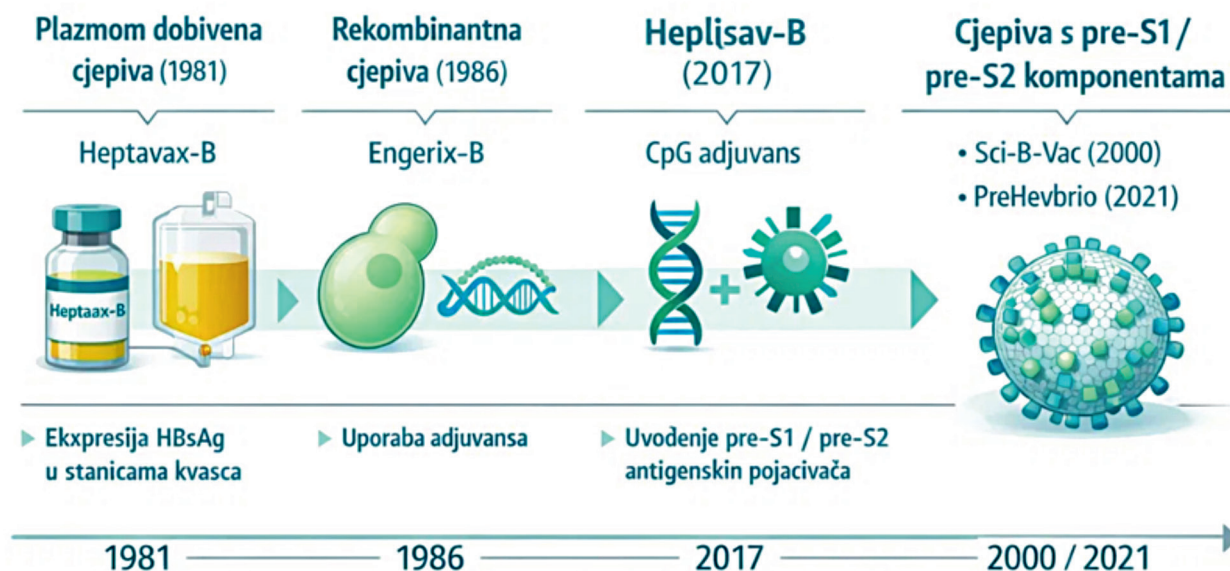
Tajvan je prvi u svijetu uveo oba programa na nacionalnoj razini. Rezultati pokazuju da kombinacija univerzalnog cijepljenja i dostupne antivirusne terapije može gotovo eliminirati virusom uzrokovane bolesti jetre. Autori procjenjuju da bi Tajvan mogao u potpunosti kontrolirati virusno inducirani ESLD do 2034. godine.^[7] Preporuka za globalno zdravstvo jest nastavak univerzalnoga neonatalnog cijepljenja uz uvođenje antivirusne terapije za HBsAg (engl. *hepatitis B surface antigen* – HBsAg) pozitivne majke s visokim virusnim opterećenjem kako bi se dodatno smanjila stopa neuspjeha imunoprofilakse.

Tijekom četiri desetljeća tehnologije proizvodnje cjepiva su se usavršavale, od prvih cjepiva izvedenih iz humane plazme pa do rekombinantnih cjepiva treće generacije s naprednim adjuvansima (poput CpG

1018) koji značajno poboljšavaju seroprotekciju u starijih osoba i imunokompromitiranih pacijenata.^[8]

Koncept razvoja HBV cjepiva korištenjem HBsAg izoliranog iz ljudske plazme predložili su Blumberg i Milman 1969. godine, a prvo cjepivo izolirano iz plazme *Heptavax-B* proizvedeno je i odobreno 1981. godine od strane FDA (engl. *Food and Drug Administration* - FDA). Takva je vrsta cjepiva bila prezahtjevna za proizvodnju te je novim postupcima ekspresije HBsAg u stanicama kvasca 1986. godine nastalo prvo rekombinantno cjepivo u Europi *Engerix-B* ili *HepB-Eng*. Rekombinantna cjepiva uspješno su se koristila gotovo četiri desetljeća, a sigurnost, učinkovitost i trajanje zaštitnog titra dokazano je brojnim studijama. HBV cjepivo inducira stvaranje protutijela protiv površinskog antigena virusa (engl. *hepatitis B surface antibody* - anti-HBs). Seroprotektivna razina anti-HBs ≥ 10 mIU/mL postiže se u više od 90% imunokompetentnih osoba nakon osnovnog ciklusa cijepljenja od tri doze, ali postoje iznimke.^[2] Glavni je izazov ostalo postizanje adekvatne i trajne seroprotekcije u određenim populacijama, poput starijih i imunokompromitiranih osoba te pacijenata s kroničnom bubrežnom bolešću. Kako bi se poboljšale stope seroprotekcije u ovim populacijama i smanjio broj potrebnih doza, razvijena su dva cjepiva treće generacije, *Heplisav-B* (*HepB-CpG*) i *PreHevbrio* (izvorno licencirano kao *Sci-B-Vac*).^[9]

Heplisav-B sadrži mali protein S zajedno s novim citozin-fosfogvanidinom (engl. *cytosine-phosphate-guanine* - CpG) koji je imunostimulacijski adjuvans (CpG 1018), a dobio je regulatorno odobrenje u SAD-u 2017. godine. Dvodozni režim cijepljenja cjepivom *Heplisav-B* povezan je s bržom i dugotrajnijom seroprotekcijom u usporedbi s konvencionalnim rekombinantnim cjepivima, posebno u populacijama s niskim stopama odgovora.^[9] *Heplisav-B* postiže stopu seroprotekcije od 95,4% u usporedbi s 81,3% kod tradicionalnih cjepiva, uz brži imunološki odgovor. Superiornost HepB-CpG cjepiva pripisuje se upotrebi sintetičkih oligodeoksinukleotida koji stimuliraju urođeni imunološki sustav putem TLR9 receptora (engl. *toll-like receptor 9* - TLR9), čime se potiče snažniji humoralni odgovor. To je od presudne važnosti za tzv. „*non-respondere*“ odnosno osobe koje ne odgovaraju na cijepljenje i pacijente s oštećenim imunološkim sustavom. Glavna implikacija ovih nalaza jest preporuka univerzalne primjene kod odraslih od 18 i više godina, što bi moglo povećati procijepljenost zbog jednostavnijeg protokola. Primjenjuje se u samo dvije doze u razmaku od mjesec dana (0, 1 mjesec).^[10] Ograničenja uključuju nedostatak podataka za trudnice i pacijente na hemodijalizi u trenutnim randomiziranim kontroliranim istraživanjima, što nalaže daljnja istraživanja u tim specifičnim sku-



SLIKA 1. VREMENSKA LINIJA RAZVOJA HBV CJEPIVA (SLIKA IZVEDENA NA TEMELJU PODATAKA IZ STUDIJE MIRONOVA M, GHANY MG. HEPATITIS B VACCINE: FOUR DECADES ON. VACCINES (BASEL). 2024;12(4):439.)

FIGURE 1. TIMELINE OF HEPATITIS B VACCINE DEVELOPMENT (FIGURE CREATED BASED ON DATA FROM THE STUDY BY MIRONOVA M, GHANY MG. HEPATITIS B VACCINE: FOUR DECADES ON. VACCINES (BASEL). 2024;12(4):439.)

pinama. HepB-CpG je postigao značajno višu razinu seroprotekcije u svim ispitivanjima. Kod pacijenata s dijabetesom tipa 2 stopa odgovora bila je 90,0% za HepB-CpG u usporedbi s 65,1% za *Engerix-B*. Dvodozni režim *Heplisav-B* završava se u jednom mjesecu, dok standardni režim zahtijeva šest mjeseci za maksimalni učinak. Učestalost ozbiljnih nuspojava bila je 3,9% za HepB-CpG naspram 4,8% za kontrolnu skupinu. Nije utvrđena statistički značajna razlika u autoimunim poremećajima ili smrti između skupina.^[10]

U multicentričnoj, prospektivnoj studiji faze 3 (engl. *AIDS Clinical Trials Group* - ACTG 5379) Marks i suradnici procijenili su imunogenost i sigurnost cjepiva HepB-CpG (*Heplisav-B*) s inovativnim adjuvansom (agonist Toll-like receptora 9) kod odraslih osoba s HIV-om (engl. *human immunodeficiency virus* - HIV) koje prethodno nisu cijepljene protiv hepatitisa B.^[11] Rezultati su pokazali iznimnu učinkovitost: 100% sudionika postiglo je seroprotektivnu razinu anti-HBs antitijela nakon trodoznog režima (0, 4 i 24 tjedna). Čak i nakon prvih dviju doza, seroprotekcija je iznosila 98,5%. Sigurnosni profil bio je povoljan, zabilježene su samo lokalne nuspojave (bol na mjestu primjene kod 73% ispitanika), ozbiljni štetni događaji povezani s cjepivom nisu detektirani, niti je zabilježen negativan utjecaj na broj CD4+ stanica ili virusno opterećenje HIV-om. Ovi nalazi sugeriraju da HepB-CpG predstavlja superiornu strategiju za imunizaciju imunokompromitirane populacije, osiguravajući imunološki odgovor koji nadvladava imunološku disfunkciju

povezanu s HIV-om. Osobe koje žive s HIV-om (engl. *people living with HIV* - PLWH) imaju značajno veći rizik od kronične infekcije virusom hepatitisa B (HBV) koji u ovoj populaciji brže progredira prema cirozi i hepatocelularnom karcinomu. Tradicionalna cjepiva protiv HBV-a s aluminijskim adjuvansom često pokazuju suboptimalnu učinkovitost kod HIV-pozitivnih osoba, uz niske stope serokonverzije.^[11] Korištenje novih adjuvansa, poput CpG 1018 koji izravno stimulira urođeni imunološki sustav, otvara mogućnost za postizanje trajne i visoke razine zaštite kod ovih imunološki kompromitiranih pacijenata. Rezultati studije predstavljaju paradigmu u cijepljenju visokorizičnih skupina. Postizanje stopostotne seroprotekcije kod HIV-pozitivne populacije, koja je povijesno smatrana „teškom za cijepljenje“, izravna je posljedica moćnog CpG adjuvansa. Visoki vršni titar (engl. *geometric mean titer*, GMT > 1900) ključan je jer izravno korelira s trajanjem mjerljivih antitijela, a uzevši u obzir stopu snižavanja antitijela, očekuje se da će ovi pacijenti zadržati zaštitne razine desetljećima. Ograničenje studije je mali uzorak i nedostatak izravne usporedne skupine sa standardnim cjepivom u ovom radu, no usporedba s povijesnim podacima (gdje su stope bile 35–70%) jasno ukazuje na superiornost HepB-CpG.^[11]

PreHevbrio (trivalentno cjepivo) pokazuje stopu od 91,4% u odnosu na 76,5% kod monovalentnih cjepiva, što je osobito izraženo u osoba starijih od 50 godina. **PreHevbrio** sadrži mali protein S i poboljšani je dodavanjem velikih (pre-S1) i srednjih (pre-S2) proteina

te je odobren 2021. godine. Dvostruka doza cjepiva *Heplisav-B* povezana je s bržom i dugotrajnijom seroprotekcijom u usporedbi s konvencionalnim rekombinantnim cjepivima, osobito u populacijama s niskim stopama odgovora. Istraživanja koja su uključila tri doze cjepiva *PreHevbrio* pokazala su da stope seroprotekcije nisu manje vrijedne u usporedbi s konvencionalnim rekombinantnim cjepivima u općoj odrasloj populaciji. Jedna studija pacijenata s upalnim bolestima crijeva izvijestila je o višim stopama seroprotekcije u usporedbi s monoantigenkim cjepivima.^[9]

Iako su trenutna cjepiva učinkovita, potreba za dvjema ili trima dozama i dalje predstavlja prepreku za primjenu i širu upotrebu, zbog čega se trenutna istraživanja usmjeravaju na razvoj cjepiva koja su imunogenija koristeći nove adjuvanse, čime se povećavaju stope seroprotekcije. Značajan imunološki odgovor zabilježen je kod cjepiva s feritinskim nanočesticama preS1, koje ima potencijal za korištenje i kao profilaktičko i kao terapijsko cjepivo.^[12] Nanočestična formulacija pokazala je superiornost u odnosu na monomerni protein preS1, postižući značajno jači odgovor humoralnog imuniteta. Specifično ciljanje SIGNR1+ stanica rezultiralo je 10 do 100 puta većom produkcijom antitijela u usporedbi s konvencionalnim adjuvansima. Rezultati ove studije upućuju na to da precizna isporuka antigena specifičnim subpopulacijama APC stanica (engl. *antigen-presenting cell* - APC) (dendritičke stanice i makrofagi) može zaobići humoralnu toleranciju u kroničnoj infekciji. Za razliku od prethodnih pokušaja terapijskog cijepljenja, dualno ciljanje pomoću nanočestica omogućuje sinkroniziranu aktivaciju B i T-stanica.^[12]

Drugi je pristup korištenje čestica sličnih HBsAg virusu (engl. *virus-like particle* - VLP) kao biomodela za sintezu silika-adjuvantiranog nanocjepiva temeljenog na VLP-ovima (VLP@Silica), koje može potaknuti i humoralni i stanični imunološki odgovor. Uspjeh cjepiva protiv COVID-19 potaknuo je daljnja istraživanja mRNA (engl. *messenger RNA* - mRNA) cjepiva za hepatitis B. Iako su se u početku razvijala kao obećavajuća terapijska cjepiva, mRNA cjepiva mogu izazvati snažniji imunološki odgovor i mogu se koristiti za profilaksu.

Nove strategije istraživanja cjepiva fokusiraju se na nove metode isporuke (adenovirusi ili kvasci kao vektori). Analiza Farhad i suradnika pokazuje da adenovirusni vektori značajno nadmašuju konvencionalna cjepiva u indukciji specifičnog T-staničnog odgovora na HBV antigene. Primjena rekombinantnih adenovirusa rezultira visokom razinom ekspresije transgena u jetri, što je u korelaciji sa smanjenjem razine HBsAg i HBV DNA u serumu. Sigurnosni podatci ukazuju

na prolazne nuspojave poput povišene temperature i lokalne boli, dok se rizik od integracijske mutageneze smatra minimalnim jer Ad genomi ostaju episomalni^[8]. Preporuka za buduća istraživanja leži u fokusu na kombiniranim (heterolognim) „*prime-boost*“ režimima koji kombiniraju DNA (engl. *deoxyribonucleic acid* - DNA), mRNA ili proteinska cjepiva s Ad-vektorima.

Osim na metode isporuke, u fokusu istraživanja su i alternativni putevi primjene (intranazalna ili intradermalna). Intranazalno cjepivo sadrži i HBsAg i hepatitis B jezgreni antigen (engl. *hepatitis B core antigen* - HBcAg), te je u svrhu povećanja viskoznosti dodan karboksil-vinil polimer (engl. *Carboxyl Vinyl Polymer Nasal Vaccine* - CVP-NASVAC). Ovo je cjepivo pokazalo sposobnost poticanja proizvodnje anti-HBs i anti-HBc (engl. *hepatitis B core antibody* - anti-HBc), a dovelo je i do značajnog povećanja HBs i HBc-specifičnih citotoksičnih T-limfocitnih odgovora nakon primjene CVP-NASVAC u osoba koje nisu reagirale na prethodna rekombinantna cjepiva protiv hepatitisa B. Drugi je pristup flaster s mikroiglicama. Ovo je također obećavajuća metoda primjene koja ne zahtijeva hladni lanac i pogodna je za korištenje u područjima gdje su zdravstveni resursi ograničeni, a pokazalo se da izaziva snažniji imunološki odgovor nego tradicionalna intramuskularna primjena.^[2]

Iako razina antitijela (anti-HBs) s vremenom pada, to ne znači gubitak zaštite. Studije s dugim razdobljem praćenja (poput one iz Tajvana) pokazuju da zaštita traje najmanje 30 do 35 godina nakon primarne serije cijepljenja. Čak i kada titar antitijela padne ispod zaštitne razine (<10 mIU/mL), imunološki sustav zadržava staničnu memoriju (memorijske B-stanice i T-stanice). Pri ponovnom kontaktu s virusom te stanice brzo reagiraju i podižu razinu antitijela, sprječavajući kroničnu infekciju. U studiji provedenoj na zdravstvenim djelatnicima cijepljenim u odrasloj dobi pokazalo se da približno 18–26% osoba nakon više desetljeća ima titar antitijela ispod zaštitne granice. Međutim, nakon primjene jedne *booster* doze, 87–95% tih osoba razvilo je snažan i brz skok antitijela, što dokazuje postojanje trajne imunološke memorije.^[13] Provedena je prospektivna studija na 159 zdravstvenih djelatnika NIH-a (engl. *National Institutes of Health*). Ispitanici su testirani na HBsAg, anti-HBc i kvantitativni anti-HBs. Sudionici s nižim titrom (<12 mIU/mL) primili su jednu *booster* dozu (20 µg HBsAg), a serološki odgovor praćen je u intervalima od 1, 7 i 21 dan. Statistička analiza obuhvatila je utjecaj dobi, spola i vremena od primarnog cijepljenja na postojanost antitijela. Podatci ukazuju na visoku stopu dugotrajne imunoprotekcije. Vrijeme proteklo od cijepljenja nije bilo statistički značajno povezano s vjerojatnošću gubitka antitijela

TABLICA 2. USPOREDBA ZNAČAJKI REKOMBINANTNIH I NOVIH GENERACIJA CJEPIVA (TABLIČNI PRIKAZ IZVEDEN PREMA STUDIJI VESIKARI T, FINN A, VAN DAMME P, LEROUX-ROELS I, LEROUX-ROELS G, SEGALL N I SUR. IMMUNOGENICITY AND SAFETY OF A 3-ANTIGEN HEPATITIS B VACCINE VS A SINGLE-ANTIGEN HEPATITIS B VACCINE: A PHASE 3 RANDOMIZED CLINICAL TRIAL. JAMA NETW OPEN. 2021;4(10):E2128652.)

TABLE 2. COMPARISON OF THE CHARACTERISTICS OF RECOMBINANT AND NEXT-GENERATION HEPATITIS B VACCINES (TABLE ADAPTED FROM THE STUDY BY VESIKARI T, FINN A, VAN DAMME P, LEROUX-ROELS I, LEROUX-ROELS G, SEGALL N ET AL. IMMUNOGENICITY AND SAFETY OF A 3-ANTIGEN HEPATITIS B VACCINE VS A SINGLE-ANTIGEN HEPATITIS B VACCINE: A PHASE 3 RANDOMIZED CLINICAL TRIAL. JAMA NETW OPEN. 2021;4(10):E2128652.)

Karakteristika	Rekombinantna cjepiva (npr. Engerix-B)	Nova cjepiva (Heplisav-B)	Nova cjepiva (PreHevbrio)
Antigeni	Samo S-antigen	Samo S-antigen	nS, Pre-S1, Pre-S2
Adjuvans	Aluminijev hidroksid	CpG 1018 (TLR9 agonist)	Aluminijev hidroksid
Režim doziranja	3 doze (0, 1, 6 mj.)	2 doze (0, 1 mj.)	3 doze (0, 1, 6 mj.)
Seroprotekcija (odrasli)	80–90%	>95%	>90% (visoka kod starijih)
Ciljna populacija	Djeca, zdravi odrasli	Odrasli, dijabetičari, non-responderi	Stariji, imunokompromitirani

($p = 0,53$). Tri četvrtine ispitanika (75%) zadržalo je mjerljivu zaštitu desetljećima nakon cijepljenja. Među onima s inicijalnim titrom <12 mIU/mL, njih 94% je pokazalo snažan porast antitijela (medijan 375 mIU/mL) nakon *booster*a, većinom već unutar sedam dana. Nisu zabilježeni ozbiljni štetni događaji niti sistemske komplikacije povezane s revakcinacijom. Ovo istraživanje potvrđuje da smanjenje detektabilnih anti-HBs antitijela kod odraslih cijepljenih osoba ne korelira nužno s gubitkom zaštite od HBV infekcije. Brzi anamnestički odgovor kod gotovo svih ispitanika sugerira da je stanična memorija, a ne trenutni titar, primarni medijator dugotrajne zaštite. Ograničenje studije je nedostatak podataka o vršnom titru (engl. *peak titer*) odmah nakon primarne, što bi omogućilo preciznije predviđanje stope snižavanja razine antitijela. Preporuka je da se kod imunokompetentnih odraslih osoba koje su završile standardnu seriju cijepljenja ne provodi rutinsko cijepljenje čak ni kada su razine anti-HBs niske. Kod djece cijepljene pri rođenju seroprotekcija je gotovo 100% neposredno nakon cijepljenja, a dugoročno praćenje kroz 35 godina u Tajvanu potvrdilo je učinkovitost zaštite unatoč padu titra antitijela u odrasloj dobi.^[7] Trenutačni znanstveni konsenzus (WHO, CDC, ACIP), poduprt krovnim pregledom^[14], navodi da zdravim osobama rutinske *booster* doze nisu preporučljive jer je imunološka memorija očuvana desetljećima. Docijepljivanje ili praćenje titra preporučuje se isključivo visokorizičnim skupinama, kao što su pacijenti na hemodijalizi, imunokompromitirane

osobe i zdravstveni djelatnici koji su imali dokumentirani ubodni incident, a titar im je nizak. Iako titar protutijela pada kod 50–70% osoba nakon 15–30 godina, imunološka memorija ostaje očuvana u većine, što dokazuje brz odgovor na *booster* dozu u ~90% imunokompetentnih osoba.

HBV cjepivo stvara antiHBs protutijela koja prepoznaju vrlo specifičan dio površinskog antigena virusa, tzv. „adeterminantu“ (aminokiseline 124–147). Ako se taj dio antigena promijeni mutacijom, protutijela ga više ne prepoznaju dovoljno dobro, što omogućuje virusu da izbjegne zaštitu cjepiva. Većina se mutacija koje utječu na cjepivo nalazi u velikoj hidrofilnoj regiji, posebno u adeterminanti. Najpoznatija je G145R mutacija koja mijenja ključni dio antigena pa ga protutijela nastala cijepljenjem više ne mogu učinkovito neutralizirati. Ona je prvi put opisana kod cijepljene djece koja su ipak razvila infekciju. Ovo je klasičan primjer varijante mutacije koja je odgovorna na rezistenciju na cjepivo. Postoje i druge mutacije u adeterminanti koje smanjuju učinkovitost cjepiva (T116N, P120S/E, I/T126A/N/I/S i sl.). Sve one mogu promijeniti trodimenzionalni oblik HBsAg-a, smanjiti vezanje neutralizirajućih protutijela i omogućiti virusu da ugrozi domaćina unatoč cijepljenju. Mutacije koje nastaju kao rezistencija na antivirusne lijekove mogu istovremeno mijenjati HBsAg (pr. rtA181T u polimerazi). Ove varijante nisu primarno odgovorne za rezistenciju na cjepivo, ali mijenjaju antigen i time mogu utjecati na zaštitu. Iako mutacije postoje, rizik infekcije kod cijepljenih osoba i dalje je vrlo

nizak. „*Escape mutanti*“ češće se pojavljuju u područjima s visokom endemičnošću, kod osoba s imunosupresijom ili osoba izloženih dugotrajnoj antivirusnoj terapiji. Dakle, cjepivo i dalje štiti većinu ljudi, ali mutacije predstavljaju izazov za dijagnostiku i specifične rizične skupine.^[15] Pojava ovih mutacija i bolje razumijevanje njihovih mehanizama otvaraju nove mogućnosti razvoja cjepiva, uključujući uvođenje mutantnih antigena u buduće formulacije cjepiva.

Cjepiva protiv hepatitisa B imaju povoljan sigurnosni profil. Najčešće nuspojave su blage i prolazne, dok su ozbiljne nuspojave izuzetno rijetke. Nuspojave koje se najčešće javljaju jesu lokalna bol na mjestu primjene i blagi sustavni simptomi. Metaanalize i sustavni pregledi nisu pokazali povećan rizik od ozbiljnih neželjenih događaja, uključujući autoimune i neurološke bolesti. Postmarketinški nadzor dodatno potvrđuje povoljan omjer koristi i rizika cjepiva. Opsežne studije opovrgnule su povezanost cjepiva s multiplom sklerozom i autoimunim poremećajima.

Studija Halla i suradnika predstavila je model omjera troška i koristi (engl. *cost-utility*) primijenjen na kohortu odraslih osoba koje nisu prethodno cijepljene niti inficirane. Podatci o učinkovitosti cjepiva i vjerojatnosti progresije bolesti jetre prikupljeni su iz literature i nadzornih sustava. Model je simulirao ishode tijekom životnog vijeka kohorte, uspoređujući univerzalnu preporuku s trenutnim smjernicama. Parametri učinkovitosti uključivali su postizanje zaštitne razine protutijela (seroprotekcija) i smanjenje broja akutnih infekcija, dok su ishodi mjereni kroz kvalitetne godine života (engl. *quality-adjusted life year - QALY*). Univerzalna strategija cijepljenja rezultirala bi s 1,598 spriječenih infekcija na 100 000 cijepljenih odraslih osoba. U usporedbi s prethodnim preporukama, ovaj pristup sprječava dodatnih 318 infekcija na 100 000 osoba. Model je pokazao visoku osjetljivost na dob pri cijepljenju i procijenjeni rizik od infekcije, ali je ostao troškovno isplativ (ili čak donosio uštede) u gotovo svim scenarijima. Sigurnost cjepiva je potvrđena kao stabilan parametar s minimalnim utjecajem nuspojava na ukupnu troškovnu isplativost. Rezultati ukazuju na to da je prelazak na univerzalno cijepljenje odraslih ključan za prevladavanje stagnacije u kontroli HBV infekcije. Glavno ograničenje trenutnog sustava jest stigmatizacija i neuspjeh pružatelja usluga u identifikaciji rizičnih skupina. Imunološki gledano, univerzalno cijepljenje eliminira potrebu za testiranjem prije cijepljenja u populacijama s niskom prevalencijom, što pojednostavljuje klinički rad i povećava obuhvat. Preporučuje se implementacija univerzalnih smjernica za sve odrasle osobe do 59 godina, uz naglasak na sigurnost i dugotrajnu zaštitu koju cjepivo pruža.^[16]

Zaključak

HBV cjepivo predstavlja jedno od najznačajnijih postignuća u javnom zdravstvu, djelujući kao prvo „cjepivo protiv raka“ zbog svoje sposobnosti da spriječi HCC. Tijekom četiri desetljeća tehnologije su napredovale od cjepiva izvedenih iz plazme do rekombinantnih cjepiva treće generacije s naprednim adjuvansima poput CpG 1018, koji značajno poboljšavaju seroprotekciju kod starijih osoba i imunokompromitiranih pacijenata. Unatoč visokoj učinkovitosti (95–100% u djece i zdravih odraslih), globalni izazovi ostaju u obliku suboptimalnog obuhvata dozom pri rođenju (*birth dose*) i potrebe za specifičnim protokolima kod populacija s oslabljenim imunološkim odgovorom. HBV cjepivo osigurava visoku i dugotrajnu zaštitu od HBV infekcije te ima izuzetno povoljan sigurnosni profil. Nedavna metaanaliza potvrdila je da univerzalni i ciljani programi imunizacije značajno smanjuju rizik od HBV infekcije, uz povećanu seroprotekciju pri primjeni novih adjuvansa bez porasta ozbiljnih nuspojava.^[3] U rizičnim skupinama, poput osoba koje injektiraju droge, učinkovitost cjepiva niža je nego u općoj populaciji, što upućuje na potrebu prilagođenih strategija cijepljenja.^[10] Dugoročne studije potvrđuju postojanje imunosne memorije i trajnu zaštitu unatoč padu razine protutijela.^[5] Posebno je značajno saznanje da trajanje zaštite nadmašuje trajanje mjerljivih antitijela u serumu, što eliminira potrebu za rutinskim *booster* dozama kod opće populacije. Iako se pojavljuju mutantni oblici virusa (npr. s-gen mutanti), trenutna cjepiva i dalje pružaju adekvatnu križnu zaštitu. Preporuka za buduće zdravstvene strategije jest globalno održavanje visokog obuhvata cijepljenja pri rođenju (*birth dose*) kako bi se osigurala potpuna eliminacija HBV-a.

LITERATURA

- [1] Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries. WHO: Geneva; 2024. Dostupno na: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240091672> [Pristupljeno 12. veljače 2026.]
- [2] Mironova M, Ghany MG. Hepatitis B Vaccine: Four Decades On. *Vaccines* (Basel). 2024;12(4):439.
- [3] Sausen DG, Shechter O, Bietsch W, Shi Z, Miller SM, Gallo ES i sur. Hepatitis B and Hepatitis D Viruses: A Comprehensive Update with an Immunological Focus. *Int J Mol Sci*. 2022;23(24):15973.
- [4] Nelson NP, Easterbrook PJ, McMahon BJ. Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection and Impact of Vaccination on Disease. *Clin Liver Dis*. 2016;20(4):607–28.
- [5] Papatheodoridis GV, Chan HL, Hansen BE, Janssen HL, Lampertico P. Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: assessment and modification with current antiviral therapy. *J Hepatol*. 2015;62(4):956–67.

- [6] Zavod za javno zdravstvo Dubrovačko-neretvanske županije. Kalendar kontinuiranog cijepljenja u Hrvatskoj u 2025. godini. Dubrovnik: ZZJZDNZ; 2025. Dostupno na: <https://www.zzjzdnz.hr/hr/usluge/cijepljenje/kalendar-cijepljenja> [Pristupljeno 12. veljače 2026.]
- [7] Chiang CJ, Jhuang JR, Yang YW, Zhuang BZ, You SL, Lee WC i sur. Association of Nationwide Hepatitis B Vaccination and Antiviral Therapy Programs With End-Stage Liver Disease Burden in Taiwan. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2222367.
- [8] Farhad T, Neves K, Arbuthnot P, Maepa MB. Adenoviral Vectors: Potential as Anti-HBV Vaccines and Therapeutics. *Genes (Basel)*. 2023;14(2):439.
- [9] Vesikari T, Finn A, van Damme P, Leroux-Roels I, Leroux-Roels G, Segall N i sur. Immunogenicity and Safety of a 3-Antigen Hepatitis B Vaccine vs a Single-Antigen Hepatitis B Vaccine: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2021;4(10):e2128652.
- [10] Schillie S, Harris A, Link-Gelles R, Romero J, Ward J, Nelson N. 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(15):455–8.
- [11] Marks KM, Kang M, Umbleja T, Avihingsanon A, Sugandhavesa P, Cox AL i sur. Immunogenicity and Safety of Hepatitis B Virus (HBV) Vaccine With a Toll-Like Receptor 9 Agonist Adjuvant in HBV Vaccine-Naïve People With Human Immunodeficiency Virus *Clin Infect Dis*. 2023;77(3):414–8.
- [12] Wang W, Zhou X, Bian Y, Wang S, Chai Q, Guo Z i sur. Dual-targeting nanoparticle vaccine elicits a therapeutic antibody response against chronic hepatitis B. *Nat Nanotechnol*. 2020;15(5):406–16.
- [13] Gara N, Abdalla A, Rivera E, Zhao X, Werner JM, Liang TJ i sur. Durability of antibody response against hepatitis B virus in healthcare workers vaccinated as adults. *Hepatology*. 2015; 62(4):1106–13.
- [14] Qiu J, Zhang S, Feng Y, Su X, Cai J, Chen S i sur. Efficacy and safety of hepatitis B vaccine: An umbrella review of metaanalyses. *Expert Rev Vaccines*. 2024;23:69–81.
- [15] Caligiuri P, Cerruti R, Icardi G, Bruzzone B. Overview of hepatitis B virus mutations and their implications in the management of infection. *World J Gastroenterol*. 2016;22(1):145–54.
- [16] Hall EW, Weng MK, Harris AM, Schillie S, Nelson NP, Ortega-Sanchez IR i sur. Assessing the Cost-Utility of Universal Hepatitis B Vaccination Among Adults. *J Infect Dis*. 2022;226(6):1041–51.