

ЗНАЧАЈ СТАРОСТИ И ПОЛА ЗА ИЗОСТАНАК ИМУНОГ ОДГОВОРА НА ВАКЦИНАЦИЈУ ПРОТИВ ХЕПАТИТИСА Б

Илија РОСИЋ¹, Сеад МАЛИЋЕВИЋ², Снежана МЕДИЋ³

¹Sanofi Pasteur, Београд; ²Фудбалски клуб „Партизан”, Београд;

³Завод за јавно здравље, Сремска Митровица

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Сероепидемиолошка истраживања после примене вакцине против хепатитиса Б су показала да се код чак 15% вакцинисаних здравих особа не створи имуни одговор на вакцине које се данас примењују.

Циљ рада Циљ истраживања је био да се испита имуногеност вакцине против хепатитиса Б код одраслих испитаника у Србији, сврстаних, за потребе истраживања, у различите старосне групе.

Метод рада У истраживање су укључена 154 одрасла испитаника. Имунизација је извршена применом рекомбинантне гљивичне вакцине која је добијена генетским инжењерингом (вакцина *Euvax B*, произвођач LG, дистрибутер *Sanofi Pasteur*). Сви испитаници су у три наврата примили по 1 ml вакцине против хепатитиса Б интрамускуларно у делтоидни мишић, и то одмах, месец дана и шест месеци после прве вакцине.

Резултати Одговора на вакцину није било код 3,13% испитаника старих до 29 година, код 6,25% испитаника старих 30-39 година и код 19,23% испитаника старијих од 40 година. Релативни ризик налаза „без одговора” био је два пута већи код испитаника старих између 30 и 39 година у односу на испитанике до 29 година, више од шест пута већи за испитанике старије од 40 година у односу на испитанике до 29 година и више од три пута већи за особе старије од 40 година у односу на групу испитаника од 30 до 39 година. Налаз „без имуног одговора” био је чешћи код испитаних мушкараца него код жена.

Закључак Имуни одговор у односу на старосне групе био је статистички значајно различит ($p < 0,001$), а између старосног доба испитаника и имуног одговора постоји статистички значајна корелација ($C=0,473$; $p < 0,001$). Налаз „без одговора” био је чешћи код особа мушког пола, али без статистички значајне разлике ($p > 0,05$).

Кључне речи: вакцина; хепатитис Б; имуни одговор; „без одговора”

УВОД

Инфекција вирусом хепатитиса Б се и даље сматра глобалном опасношћу и поред тога што су многе земље у свету увођењем вакцине у програм имунизације значајно смањиле инциденцију хепатитиса Б, нарочито код оних група становништва код којих постоји повећан ризик од ове инфекције [1].

Процењује се да у свету има више од 300 милиона хроничних носилаца вируса (што чини око 5% становништва на планети Земљи), а да је инфекцију вирусом хепатитиса Б доживело више од две милијарде људи. Код хроничних носилаца вирус хепатитиса Б има склоност да доведе до хроничног хепатитиса, цирозе јетре, примарног карцинома јетре и суперинфекције делта агенсом, па је одговоран за најмање 1,5 милиона смртних исхода годишње [2]. Србија се убраја у земље са средњом преваленцијом инфекције хепатитисом Б [3].

Имуногеност, ефикасност и безбедност вакцине против хепатитиса Б потврђене су у многим студијама, а истраживања су показала да она доводи до сероконверзије код више од 90% одраслих прималаца млађих од 40 година. Сероепидемиолошка истраживања после примене вакцине против хепатитиса Б су показала да се код чак 15% вакцинисаних здравих особа не створи имуни одговор на вакцине које се данас примењују [4].

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања је био да се испита имуногеност вакцине против хепатитиса Б код одраслих особа у Србији, сврстаних, за потребе истраживања, у различите старосне групе. Утврђивани су: висина имуног одговора код вакцинисаних испитаника, преваленција здравих имунокомпетентних особа код којих се није створио имуни одговор на примењену вакцину и ризик од изостанка имуног одговора у односу на старост и пол вакцинисаних испитаника.

МЕТОД РАДА

Истраживање је обухватило 154 одрасла испитаника (од којих 32 мушког, а 122 женског пола), који су сврстани у три старосне групе (Табела 1). Критеријум

ТАБЕЛА 1. Старост испитаника.
TABLE 1. Age of subjects.

Старост (године) Age (years)	Број испитаника (%) Number of subjects (%)
≤29	96 (62.3)
30-39	32 (20.8)
≥40	26 (16.9)
Укупно / Total	154 (100.0)
\bar{X}	37.7
SD	16.5
Min-Max	22-80

ми за укључење испитаника у ову студију били су: узраст преко 18 година, писани пристанак на вакцинацију и испитивање после ње и лекарски преглед пре вакцинације. Критеријуми за искључење испитаника из студије били су: ранија вакцинација против хепатитиса Б, имуносупримиране особе, примаоци имуноглобулина, крви или производа крви у последњих шест месеци, алергија на гљивице квасца, хроничне болести, акутна болест.

Вакцинација

Вакцинација је обављена у Београду од јануара 2000. до јануара 2003. године (36 месеци), после информисања испитаника о истраживању и њиховог пристанка на вакцинисање и тестирање после примене вакцине. Имунизација испитаника је извршена рекомбинантном гљивичном вакцином добијеном генетским инжењерингом (вакцина *Euvax B*, произвођач *LG*, дистрибутер *Sanofi Pasteur*). Сви испитаници су у три наврата примили по 1 ml вакцине против хепатитиса Б (20 mg рекомбинантне ДНК) интрамускуларно у делтоидни мишић, према следећој схеми: прва доза одмах, друга доза тачно месец дана после прве дозе, трећа доза тачно шест месеци после прве дозе.

Испитивање узорка крви

Узорци крви од 5 ml узимани су венепункцијом осам недеља од завршене вакцинације. Узорци су центрифугирани и чувани на -20°C ради испитивања серума на постојање анти-*HBs* антитела. Испитивање анти-*HBs* антитела обављено је у лабораторији за серолошку дијагностику тадашњег Градског завода за заштиту здравља у Београду (данас Градски завод за јавно здравље), методом микро-*ELISA*, са китовима *Boeringer*. Анти-*HBs* титар је изражен у *mIU/ml*.

Прихваћено је да је заштита после вакцинације вакцином против хепатитиса Б постигнута када је титар анти-*HBs* антитела већи од 10 *mIU/ml*. Они испитаници код којих је титар био мањи од 10 *mIU/ml* означени су као тзв. нонреспондери на вакцину. „Респондери” су били они чији је титар био у распону 10-100 *mIU/ml*. Висок титар су имали сви испитаници чији је титар био између 100 и 2000 *mIU/ml*, док су они са титром већим од 2000 *mIU/ml* имали веома висок ниво имуног одговора.

Обрада резултата

У обради резултата истраживања коришћени су статистички методи. У првој етапи статистичке обраде резултата формирана је база података, а затим је извршено сређивање, граписање и табелирање резул-

тата према испитиваним обележјима. Од дескриптивних статистичких параметара, за ниво анализираних обележја израчунати су: аритметичка средина (\bar{X}) са мерама дисперзије – стандардном девијацијом (*SD*) и стандардном грешком (*SE*), 95-процентни интервал поверења (95% *CI*) и распореди релативних фреквенција. За утврђивање статистичке значајности и корелације коришћени су Пирсонов (*Pearson*) χ^2 -тест и коефицијент контингенције *C*.

Најзначајнији показатељи у оваквим истраживањима су релативни ризик (*relative risk* – *RR*) и унакрсни однос (*odds ratio* – *OR*). Релативни ризик представља ризик оболевања међу изложеним испитаницима подељен одговарајућим ризиком међу неизложеним особама. Унакрсни однос је одличан показатељ у студијама пресека и најбоља оцена релативног ризика. Он представља однос између могућности да је болесник изложен ризику и могућности да је контролни испитаник изложен ризику.

РЕЗУЛТАТИ

Расподела испитаника у односу на имуни одговор приказана је у табели 2.

Анализом вредности релативног ризика и унакрсног односа за испитиване старосне групе (Табела 3) може се уочити да је релативни ризик за налаз „без одговора” био два пута већи код испитаника старих 30-39 година у односу на испитанике до 29 година,

ТАБЕЛА 2. Имуни одговор испитаника у односу на старосно доба.
TABLE 2. Immune response in relation to age.

Старост (године) Age (years)	Број испитаника Number of subjects	Имуни одговор Immune response		
		Без одговора No response	>2000 <i>mIU/ml</i>	<2000 <i>mIU/ml</i>
≤29	96	3 (3.13%)	77 (80.21%)	16 (16.67%)
30-39	32	2 (6.25%)	8 (25.00%)	22 (68.75%)
≥40	26	5 (19.23%)	10 (38.46%)	11 (42.31%)
Укупно Total	154	10 (6.49%)	95 (61.69%)	49 (31.82%)

$$\chi^2=44.313; DF=4; p<0.001; C=0.473$$

ТАБЕЛА 3. Вредности релативног ризика (*RR*) и унакрсног односа (*OR*) за изостанак имуног одговора у испитиваним старосним групама.

TABLE 3. Values of relative risk (*RR*) and odds ratio (*OR*) for the absence of immune response in relation to age.

Група Group	Старост (године) Age (years)	Број испитаника Number of subjects	Без одговора No response	<i>RR</i>	<i>OR</i>
A	≤29	96	3 (3.13%)	2.00	2.07
	30-39	32	2 (6.25%)		
B	≤29	96	3 (3.13%)	6.15	7.38
	≥40	26	5 (19.23%)		
C	30-39	32	2 (6.25%)	3.08	3.57
	≥40	26	5 (19.23%)		

ТАБЕЛА 4. Имуни одговор испитаника у односу на пол.
TABLE 4. Immune response in relation to gender.

Пол испитаника Gender of subjects	Број испитаника Number of subjects	Имуни одговор Immune response		
		Без одговора No response	>2000 mIU/ml	<2000 mIU/ml
Мушки Male	32	4 (12.50%)	1 (3.12%)	27 (84.38%)
Женски Female	122	6 (4.92%)	1 (0.82%)	115 (94.26%)
Укупно Total	154	10 (6.49%)	2 (1.30%)	142 (92.21%)

$\chi^2=3.550$; $DF=4$; $p>0.05$; $C=0.150$

ТАБЕЛА 5. Вредности релативног ризика (RR) и унакрсног односа (OR) за налаз „без одговора“ у односу на пол.

TABLE 5. Values of relative risk (RR) and odds ratio (OR) for “no response” in relation to gender.

Пол испитаника Gender of subjects	Број испитаника Number of subjects	Без одговора No response	RR	OR
Мушки Male	32	4 (12.50%)	2.54	2.76
Женски Female	122	6 (4.92%)		

6,15 пута већи за испитанике старије од 40 година у односу на најмлађу групу и 3,08 пута већи за испитанике старије од 40 у односу на испитанике старе између 30 и 39 година.

Налаз „без имуног одговора“ (нема антитета), међу половима испитаника, чешће је забележен код мушкараца него код жена (12,50% према 4,92%), али између испитаника мушког и женског пола није било статистички значајне разлике у дистрибуцији одговора ($\chi^2=3,550$; $p>0,05$) (Табела 4).

Вредност релативног ризика за налаз „без одговора“ код испитаника мушког пола био је 2,54 пута већи него код жена, али, због релативно велике разлике у броју испитаника мушког и женског пола (32 према 122), овај налаз би требало проверити на релевантном броју испитаника оба пола (Табела 5).

ДИСКУСИЈА

Процена имуногености великог броја вакцина које се данас примењују углавном се врши мерењем висине титра антитета у серуму, који гарантује извесни степен заштите против узрочника болести против којих се особа вакцинише [2]. Кад је у питању вакцинација против хепатитиса Б, доступни подаци говоре о томе да се ниво антитета створених као одговор на вакцину смањује временом, али зато имуна меморија, тј. анамнестички имуни одговор, остаје. Особе код којих се смањује ниво антитета су и даље заштићене против клиничке и хроничне болести. Болести које се јаве после вакцинације најчешће су у вези са другим узроцима и нису везане за вакцину [5].

За особе вакцинисане против хепатитиса Б код којих је створен имуни одговор на ову вакцину од најмање 10 mIU/ml сматра се да су заштићене од акутне и хроничне инфекције вирусом хепатитиса Б. Уколико се вакцинисана особа изложи вирусу хепатитиса Б, јавља се имуни одговор који спречава природну инфекцију. Доказ за то је повећање количине антитета који се пре примене тзв. бустер-дозе налазе испод заштитног нивоа, као и мали проценат инфекција вирусом хепатитиса Б код вакцинисаних особа [2].

У нашем истраживању имуни одговор се створио код 93,5% свих испитаника вакцинисаних против хепатитиса Б. Посматрано по старосним групама, имуни одговор на вакцину се створио код чак 96,9% испитаника старих до 29 година, 93,7% испитаника старих између 30 и 39 година, односно код 80,8% испитаника старијих од 40 година, што је у складу с резултатима других сероепидемиолошких истраживања.

Схема са три дозе вакцине против хепатитиса Б доводи до стварања имунитета код око 95% новорођенчади, деце и адолесцената и више од 90% одраслих особа које су млађе од 40 година. После 40. године имуногеност вакцине се смањује на ниво испод 90%, а у старосном добу до 60. године код само 65-75% вакцинисаних особа ствара се заштитни титар [2]. Канадски истраживачи су у свом сероепидемиолошком истраживању забележили да код деце старије од две године и адолесцената постоји највиши имуни одговор (99%), да је он код деце узраста до две године 95-99%, а код одраслих особа у следећем интервалу: старост 20-29 година – 95%, 30-39 година – 90%, 40-49 година – 86%, 50-59 година – 71%, више од 60 година – до 70% [4]. Хусеин (Hussain) и сарадници [6] су анализирали ниво титра после примењене вакцине против хепатитиса Б код 307 одраслих испитаника просечне старости од 33,5±9,4 године. Месец дана после треће дозе вакцине тестови крви су показали да су код 96,5% особа постигнути заштитни анти-НВс титрови.

Ако се анализирају нумеричке вредности имуног одговора (изражене у mIU/ml) у односу на старосно доба испитаника наше студије, уочава се да су просечне вредности овог одговора биле највеће у старосној групи до 29 година, док је у осталим групама висина титра била нижа. Ове разлике нису биле статистички значајне, али су показале да се ниво титра антитета и проценат сероконверзије смањују са годинама. Ови резултати подржавају хипотезу да се са старењем смањује могућност стварања антитета после вакцинације.

Истраживања су показала да је имунитет после вакцинације кад је у питању вакцина против хепатитиса Б старосно специфична. Код 5-10% здравих имунокомпетентних особа ипак се не створи имуни одговор на вакцину. Сматра се да је изостанак имуног одговора повезан с различитим HLA-DR алелима и оштећеним Т-помоћноћелијским имунином одговором. Такође су установљене различите HBSAg вари-

јанте, што може имати утицаја на вакцинацију и рутинску проверу крви и њених производа, ткива и органа за трансплантацију [7]. Изостанак имуног одговора или слаб имуни одговор на вакцинацију против хепатитиса Б може се уочити само код малог процента особа вакцинисаних по уобичајеној схеми вакцинације, што има искључиво генетску позадину. Различите генетске детерминанте утичу на имуни одговор на површински антиген хепатитиса Б, а утврђено је да је код тзв. нонреспондера нижи ниво цитокина после вакцинације него код „респондера” [8, 9].

У нашем истраживању имуни одговор у односу на старосне групе био је статистички значајно различит ($p < 0,001$), а између старосног доба испитаника и имуног одговора постоји знатна и статистички значајна корелација ($C=0,473$; $p < 0,001$). Процент вакцинисаних испитаника нашег истраживања код којих није постигнут имуни одговор се постепено повећавао како су старили, па је највећи био у групи испитаника старијих од 40 година (код чак 19,23% испитаника није се створио имуни одговор на вакцину).

Релативни ризик од изостанка имуног одговора се повећава на 1,76 код одраслих испитаника старијих од 40 година. Осим старости, пушење, мушки пол, гојазност, инфекција с *HIV*, генетски фактори, начин примене вакцине (примена вакцине у глутеусни у односу на делтоидни мишић) и хроничне болести могу умањити имуни одговор на вакцину [5, 10].

Резултати нашег истраживања показују да је релативни ризик за изостанак имуног одговора код вакцинисаних испитаника старих између 30 и 39 година у односу на испитанике до 29 година био два пута већи, док је релативни ризик за особе старије од 40 година био више од шест пута већи него код млађих испитаника. Ови резултати показују да треба размотрити потребу за увођењем рутинског испитивања имунитета после вакцинације против хепатитиса Б код особа старијих од 40 година ради евентуалне примене тзв. бустер-доза код „нореспондера” или слабих „респондера”. Наиме, неке студије показују да се ниво антитела међу „нореспондерима” може повећати на 1000 *mIU/ml* после примене бустер-дозе вакцине против хепатитиса Б [11].

У студији Салама (*Sallam*) и сарадника [12], која је укључила 170 одраслих испитаника, уочено је смањење нивоа заштитног титра и процента сероконверзије са старењем, а утврђена је и његова повезаност с лошијим социоекономским статусом. Међутим, доказано је и да се тај имуни одговор временом постепено смањује и да је дужина очекиваног имуног одговора у јакој корелацији с вредношћу постигнутог титра [13, 15]. Утицај пола на имуни одговор после вакцинације против хепатитиса Б је и даље споран. У студији Хусеина и сарадника [4] уочено је да се код жена добровољаца ствара бољи имуни одговор после примене вакцине него код испитаника мушког пола ($p < 0,001$). Истраживање „нореспондера” и фактора ризика за изостанак имуног одговора на вакцину против хепа-

титиса Б показала су да су униваријантном анализом три чиниоца доказана као значајна. То су: позитивни анти-*HBs*, мушки пол и старост преко 40 година [14]. Неки истраживачи су доказали да је постојање високог титра анти-*HBs* антитела 15 година после вакцинације у корелацији с јачином имуног одговора после вакцинације, мушким полом и старијом животном доби. Наиме, код деце вакцинисане између шестог месеца и четврте године по рођењу забележени су нижи титрови антитела после 15 година него код деце старијег узраста и одраслих особа [15].

Иако је у нашем истраживању проценат „нореспондера” био већи код вакцинисаних мушкараца него код жена (12,50% према 4,92%), а имуни одговор био бољи код вакцинисаних испитаника, није постојала статистички значајна разлика у дистрибуцији имуног одговора. Због разлика у броју испитаника мушког и женског пола у нашем истраживању, веће вредности релативног ризика за изостанак имуног одговора код вакцинисаних мушкараца, мушки пол се не може убројати у факторе ризика за слабији имуни одговор на вакцину против хепатитиса Б. Ипак, овај налаз би требало проверити на релевантним узорцима испитаника оба пола.

ЗАКЉУЧАК

Имуни одговор у односу на старосне групе био је статистички значајно различит ($p < 0,001$), а између старосног доба испитаника и имуног одговора постоји статистички значајна корелација ($C=0,473$; $p < 0,001$). Релативни ризик за налаз „без одговора” за испитанике старе између 30 и 39 година био је два пута већи од релативног ризика забележеног код испитаника млађих од 29 година, док је за испитанике старије од 40 година релативни ризик био је више од шест пута већи у односу на млађе особе. Такође, налаз „без одговора” чешће је бележен код особа мушког пола него код жена, али без статистички значајне разлике ($p > 0,05$).

ЗАХВАЛНИЦА

Захваљујемо др сц. Миладину Врбаском, директору Представништва фармацеутске куће *Sanofi Pasteur* у Београду, на несебичној стручној помоћи и обезбеђењу материјалних средстава за израду рада. Захваљујемо и прим. др Томиславу Радуловићу, специјалисти епидемиологије, на доприносу у помоћи и писању рада.

ЛИТЕРАТУРА

- Božić M, Delić D, Nikolić P. Hepatitis. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1998. p.43-147.
- Plotkin SA. Immunologic correlates of protection induced by

- vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:63-75.
3. Drezgić Lj, Veličković Z, Petrović M, Spasić M, Tasić G. Mogućnost i značaj prevencije virusnog hepatitisa B. *Acta Fac Med Naiss* 1998; 15(1):41-5.
 4. Kanada ZS, Zhang J, Tepper M, et al. Enhanced surveillance of acute hepatitis B and acute hepatitis C in four health regions in Canada 1998-1999. *Can J Infect Dis* 2001; 12(6):357-63.
 5. Hollinger FB. Factors influencing the immune response to hepatitis B vaccine, booster dose guidelines and vaccine protocol recommendations. *Am J Med* 1989; 87(3A):36S-40S.
 6. Hussain Z, Ali SS, Hussain SA, Raish M, Sharma DR, Kar P. Evaluation of immunogenicity and reactogenicity of recombinant DNA hepatitis B vaccine produced in India. *World J Gastroenterol* 2005; 11(45):7165-8.
 7. Zuckerman JN. Protective efficacy, immunotherapeutic potential and safety of hepatitis B vaccination. *J Med Virol* 2006; 78(2): 169-77.
 8. Höhler T, Reuss E, Evers N, et al. Differential genetic determination of immune responsiveness to hepatitis B surface antigen and to hepatitis A virus: A vaccination study in twins. *Lancet* 2002; 360:991-5.
 9. Yamashiki M, Kosaka Y, Kondo I, Nomoto M. Impaired cytokine production by peripheral T lymphocytes in low responders to hepatitis B vaccination. *Clin Sci* 1997; 92(5):527-8.
 10. van der Wielen M, van Damme P, Chlibek R, Smetana J, von Sonnenburg F. Hepatitis A/B vaccination of adults over 40 years old: Comparison of three vaccine regimens and effect of influencing factors. *Vaccine* 2006; 24(26):5509-15.
 11. Kuhail S, El-Khodary R, Ahmed F. Evaluation of the routine hepatitis B immunization programme in Palestine, 1996. *Eastern Mediterranean Health Journal* 2000; 6(5-6):864-9.
 12. Sallam TA, Alghsham HM, Ablohom AA, et al. Immune response to hepatitis B vaccine among children in Yemen. *Saudi Med J* 2005; 26(2):281-4.
 13. Greenberg DP. Pediatric experience with recombinant hepatitis B vaccines and relevant safety and immunogenicity studies. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12(5):438-45.
 14. Yen YH, Chen CH, Wang JH, Lee CM, Changchien CS. Study of hepatitis B (HB) vaccine non-responsiveness among health care workers from an endemic area (Taiwan). *Liver Int* 2005; 25(6):1162-8.
 15. McMahon BJ, Bruden DL, Petersen KM, et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccination: Results of a 15-year follow-up. *Ann Intern Med* 2005; 142:333-41.

THE SIGNIFICANCE OF AGE AND SEX FOR THE ABSENCE OF IMMUNE RESPONSE TO HEPATITIS B VACCINATION

Ilija ROSIĆ¹, Sead MALIĆEVIĆ², Snežana MEDIĆ³

¹Sanofi Pasteur, Belgrade; ²Football Club "Partizan", Belgrade; ³Public Health Institute, Sremska Mitrovica

INTRODUCTION Seroepidemiological investigations after the administration of hepatitis B vaccine have shown that even 15% of vaccinated healthy persons do not generate immune response to the vaccines currently in use.

OBJECTIVE The aim of the research is to test the immunogenicity of hepatitis B vaccine in different age groups on the adult vaccinated population sample in Serbia.

METHOD The tested general population sample consisted of 154 adult subjects. Immunization was done using the recombinant fungal vaccine obtained by genetic engineering (Euvax B vaccine, manufacturer LG, distributor Sanofi Pasteur). All tested subjects in the research received 1 ml of hepatitis B vaccine administered intramuscularly into the deltoid muscle by 0, 1, 6 schedule.

RESULTS In the tested sample, 3.13% of persons aged up to 29 years, 6.25% aged 30-35 year and 19.23% of the tested persons aged 40 years and older had no immune response. The relative risk of "no response" findings was twice higher in the group aged 30-39 as compared to the population aged up to 29 years. The detected risk was six times higher for the population of 40 years and older in comparison to the population aged up to 29 years. Also, the relative risk of "no response" findings for the population of 40 years and older

was more than three times higher than for the group aged 30-39. Absent immune response in relation to sex was found to be higher in male subjects.

CONCLUSION The rates of "no response" finding was the following: 3.13% in the group aged up to 29 years, 6.25% in the group aged 30-39, as well as in the group aged 40 years and older (19.23%). Immune response in relation to age groups was statistically significantly different ($p < 0.001$), while there was a statistically significant correlation ($C = 0.473$; $p < 0.001$) between the age of the subjects and the immune response. In relation to sex, the "no response" finding was found to be increased in the males, but without any statistically significant difference ($p > 0.05$).

Key words: vaccine; hepatitis B; immune response; "no response"

Ilija ROSIĆ
Sanofi Pasteur
Trg Nikole Pašića 9, 11000 Beograd
Tel.: 011 3037 414
Faks: 011 3034 645
E-mail: ilija.rosic@sanofipasteur.com