

Kết quả tồn lưu kháng thể kháng vi rút H5N1 sau 18 tháng tiêm vắc xin IVACFLU-A/H5N1 và một số yếu tố liên quan trên nhóm tình nguyện tại Ninh Hòa

The residual H5N1 antibody results and epidemiological characteristics involved on the volunteer group in Ninh Hoa district

Lê Văn Bé^{1*}, Viên Chinh Chiến¹, Dương Hữu Thái¹,
Vũ Thị Thu Hương¹, Huỳnh Tấn Lộc³,
Trần Ngọc Nhơn¹, Tôn Nữ Quỳnh Châu¹,
Tạ Nguyễn Tường Vân¹, Phù Quốc Việt² và cs.

Lê Văn Bé¹, Viên Chinh Chiến¹, Dương Hữu Thái¹,
Vu Thị Thu Hương¹, Huỳnh Tấn Lộc³,
Trần Ngọc Nhơn¹, Tôn Nữ Quỳnh Châu¹,
Ta Nguyen Tuong Van¹, Phu Quoc Viet² et al..

TÓM TẮT

Nghiên cứu mô tả theo dõi dọc không đối chứng trên 185 đối tượng đã được tiêm 2 mũi vắc xin IVACFLU-A/H5N1 liều 15 μ g cách nhau 21 ngày nhằm xác định tồn lưu của kháng thể kháng vi rút cúm A/H5N1 và một số yếu tố dịch tễ liên quan, kết quả cho thấy: 18 tháng sau tiêm vắc xin IVACFLU-A/H5N1 tỷ lệ có kháng thể bảo vệ (hiệu giá $\geq 1/40$) tồn lưu đạt 61,6%; GMTs của nhóm tiêm đạt 49,2 HAI. Chưa ghi nhận sự khác biệt về tuổi, giới và các đặc điểm dịch tễ học liên quan đến tồn lưu kháng thể kháng H5N1 sau tiêm vắc xin IVACFLU-A/H5N1. Nghiên cứu vẫn đang tiếp tục thực hiện đến thời điểm 36 tháng sau tiêm

Từ khóa: *IVACFLU-A/H5N1 vắc xin; Kháng thể H5N1 tồn lưu.*

ABSTRACT

Non-controlled longitudinal study were carry on 185 subjects who received 2 doses of 15 μ g IVACFLU-A / H5N1 vaccine 21 days apart to determine persistent of antibody-H5N1 and some Epidemiological characteristics involved, the results showed that: 18 months after IVACFLU-A / H5N1 vaccination, the rate of antibody protection (titre $\geq 1/40$) still reached 61.6%; GMTs of the injection group reached 49.2. No statically differences on age, gender and epidemiological characteristics related persistent of anti-H5N1 antibody after vaccination. The research is still ongoing until 36 months after vaccination.

Key words: *Residual H5N1 antibodies; IVACFLU-A/H5N1 vaccine*

* Tác giả: Lê Văn Bé
Điện thoại: 0903 501529 Email: ivaclevanbe@gmail.com
¹ Viện Vắc xin và Sinh phẩm Y tế (IVAC)
² Sở Y tế Khánh Hòa
³ Trung tâm Y tế thị xã Ninh Hòa

¹ Institute of Vaccines and Medical Biological
² Medical Service Khanh Hoa Province.
³ Medical Center Ninh Hoa City.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh cúm là một trong những bệnh truyền nhiễm nghiêm trọng đối với sức khỏe cộng đồng từng gây ra những thảm họa toàn cầu điển hình là vụ đại dịch cúm A/H1N1 năm 1917-1918 giết chết 10-50 triệu người hay dịch cúm A/H2N2 năm 1957-1958: 1-4 triệu người tử vong ở mọi lứa tuổi... Theo thông báo của WHO, hàng năm có khoảng 5-10% người trưởng thành và 20-30% trẻ em bị mắc bệnh cúm, từ 250.000-500.000 ca tử vong trên toàn thế giới mỗi năm và chi phí toàn cầu hàng năm cho bệnh cúm khoảng 84,1 tỷ đô la [10]. Từ năm 1997, vi rút cúm gia cầm A/H5N1 xuất hiện ở Hồng Kong và đến 2003 đã bùng nổ dịch trên diện rộng ở gia cầm và gây bệnh cho người, theo WHO đã có 844 trường hợp nhiễm cúm A/H5N1 trong đó 449 ca tử vong, Việt Nam ghi nhận 127 trường hợp mắc, 64 trường hợp tử vong (chiếm tỷ lệ 50,4%). Số ca tử vong do H5N1 tại Việt Nam thứ 3 thế giới chỉ sau Ai Cập và Indonesia [1].

Vắc xin vẫn là biện pháp hữu hiệu nhất trong dự phòng bệnh Cúm, đặc biệt là Cúm đại dịch như H5N1. Năm 2006, Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) đã triển khai Kế hoạch Hành động Toàn cầu (GAP) nhằm giải quyết vấn đề thiếu vắc xin cúm và GAP đã hỗ trợ sản xuất vắc xin cúm tại 14 quốc gia trong đó có Việt Nam [11]. Với sự giúp đỡ của WHO, BARDA và PATH, Viện Vắc xin và Sinh phẩm Y tế (IVAC) đã sản xuất thành công vắc xin cúm A/H5N1 từ 2014 và hoàn thành thử nghiệm lâm sàng 3 giai đoạn trên 1005 đối tượng, với mẫu nền (trước khi tiêm) 100% các đối tượng đều không có kháng thể kháng H5N1, sau tiêm 2 mũi liều 15 µg cách nhau 21 ngày, ngày 42 lấy máu kiểm tra đáp ứng miễn dịch, kết quả cho thấy vắc xin có khả năng sinh đáp ứng miễn dịch rất cao, tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh (seroconversion) đạt 75,8% [3].

Đối với Quốc tế, một nghiên cứu cho thấy 6 tháng sau tiêm vắc xin H5N1 có tá chất ASO3, tỷ lệ còn kháng thể bảo vệ là 76,7% [6], sau tiêm 2 năm tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh còn 30,9% (vắc xin có tá chất) và 8,3% với vắc xin không tá chất [7]. Trong các báo cáo về nhiễm H5N1 tự nhiên cho

I. INTRODUCTION

Influenza is one of the serious infectious diseases for public health that has caused global disasters, typically the A/H1N1 pandemic of 1917-1918 that killed 10-50 million people or the A/H2N2 pandemic of 1957-1958: 1-4 million people died of all ages. According to WHO, about 5-10% of adults and 20-30% of children contract flu every year, 250.000-500.000 deaths worldwide each year, and the annual global cost of influenza is approximately \$84.1 billion [10]. Since 1997, the avian influenza A/H5N1 virus was found in Hong Kong and this pandemic caused a large outbreak in poultry and a humans disease in 2003, WHO reported that there were 844 cases of influenza A/H5N1 infection including 449 deaths, Vietnam recorded 127 cases, 64 deaths (50.4%). The Vietnamese H5N1 death cases are third highest in the world following Egypt and Indonesia [1].

Vaccines are still the most effective way in preventing influenza, especially pandemic flu like H5N1. In 2006, the World Health Organization (WHO) launched the Global Action Plan (GAP) to address the lack of influenza vaccines and the GAP supported influenza vaccine production in 14 countries including Vietnam [11]. With the help of WHO, BARDA and PATH, the Institute of Vaccines and Medical Biologicals (IVAC) has successfully produced the influenza A/H5N1 vaccine since 2014 and completed three clinical trial phases on 1005 subjects, with 100% of background blood (before injection) did not detect anti-H5N1 antibodies, after 21 days of the 2nd dose of vaccine (15 µg) taking blood to check the immune response at day 42, the results showed that the immune response was very high, the seroconversion rate was 75.8% [3].

A international study showed that the rate of protective antibodies was 76.7% after getting ASO3-adjuvanted H5N1 vaccine 6 months later [6], the seroconversion rate was 30.9% (with adjuvanted vaccine) and 8.3% with non- adjuvanted vaccine 2 years later [7]. The spontaneous H5N1 infection reports show that 56.5% are still positive antibodies

thấy sau 1 năm vẫn còn 56,5% kháng thể dương tính và với bệnh nhân nặng sau 2 năm vẫn còn tồn lưu kháng thể [9]. Đối với vắc xin sử dụng tá chất nhôm, đa phần các công bố trên PUBMED vẫn chỉ dừng ở theo dõi sau TNLS (thường đánh giá miễn dịch sau 42 ngày kể từ khi tiêm mũi 1).

Kết quả trong các thử nghiệm lâm sàng vắc xin IVACFLU-A/H5N1 (có tá chất Hydroxyte nhôm) cũng mới chỉ dừng ở 42 ngày sau tiêm mũi 1, vậy kháng thể kháng H5N1 sau tiêm sẽ tồn lưu bao lâu? Đó chính là lý do chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu xác định sự tồn lưu của kháng thể kháng vi rút H5N1 trên những người đã được tiêm 2 mũi vắc xin IVACFLU A/H5N1 và một số yếu tố liên quan đến sự tồn lưu đó. Trong bài báo này, chúng tôi xin thông báo kết quả nghiên cứu bước đầu sau 18 tháng theo dõi.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Tiêu chí tuyển chọn là các tình nguyện viên đã tham gia và hoàn thành thử nghiệm lâm sàng vắc xin cúm IVACFLU-A/H5N1 giai đoạn 3 (đã tiêm đủ 2 liều vắc xin (15µg HA/liều + 0,6 mg Al(OH)₃) cách nhau 21 ngày) vào tháng 5 ... năm 2017 tại thị xã Ninh Hòa, tỉnh Khánh Hòa.

Tiêu chí loại trừ là những đối tượng có tiêu chuẩn trên nhưng từ chối tham gia nghiên cứu hoặc có lý do bất khả kháng không thể tham gia nghiên cứu (đi xa, bệnh nặng đang nằm viện hoặc điều trị dài ngày...) và những đối tượng bị loại ngẫu nhiên khi chọn mẫu.

2. Phương pháp

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu tiền cứu không đối chứng.

2.2. Cỡ mẫu: Cỡ mẫu của toàn đề tài là 362 đối tượng đã tiêm vắc xin năm 2016 & 2017 (dựa trên tính toán thống kê về lực mẫu) trong đó cỡ mẫu của năm 2017 là 185 đối tượng.

2.3. Chọn mẫu: Tiến hành bốc thăm ngẫu nhiên đơn 210 đối tượng trong tổng số 300 đối tượng đã được tiêm vắc xin IVACFLU-A/H5N1 năm 2017 tại Ninh Hòa để tuyển được 185 đối

ater 1 year, and the critically ill patients still have residual antibodies after 2 years [9]. For vaccines using aluminum adjuvants, most of publications on PUBMED stop at post-clinical trial follow-up (usually checking the immune response after 42 days from the first dose).

The clinical trial results of the IVACFLU-A/H5N1 vaccine (with aluminum hydroxyte adjuvant) were only stopped at 42 days from the first dose, the question raised how long will the anti-H5N1 antibodies persist after vaccination? That is the reason why we conducted this study with the goal of determining the persistence of anti-H5N1 virus antibodies in people who have received 2 doses of IVACFLU A/H5N1 vaccine and some factors related to the residual antibodies. In this paper, we would like to announce the initial study results after 18 months of follow-up.

II. OBJECTIVES AND METHODS

1. Objectives

Selection criteria are volunteers who have participated in and completed the phase 3 IVACFLU-A/H5N1 influenza vaccine clinical trial (have received 2 full doses of vaccine (15 µg HA/dose + 0.6 mg Al(OH)₃) 21 days apart) in May 2017 in Ninh Hoa town, Khanh Hoa province.

Exclusion criteria are subjects who meet the above criteria but refuse to participate in the study or have a compelling reason that cannot participate in the study (travelling away, serious illness being hospitalized or receiving long-term treatment, etc.) and subjects were randomly excluded from sampling.

2. Method

2.1. Study Design: An uncontrolled prospective study.

2.2. Sample size: The sample size was 362 persons who were vaccinated in 2016 & 2017 (based on statistical calculations of sample force) including 185 samples were collected in 2017.

2.3. Sampling: Conducting a simple random draw of 210 subjects from 300 subjects who were

tượng tham gia nghiên cứu.

2.4. Thời gian nghiên cứu: Thời điểm lấy mẫu là tháng 11 năm 2018 tương ứng với thời gian theo dõi 18 tháng sau tiêm.

2.5. Nội dung nghiên cứu và kỹ thuật sử dụng

Nội dung 1: Hoạt động điều tra thu thập số liệu

Phương pháp áp dụng là điều tra phỏng vấn theo bảng câu hỏi soạn sẵn kết hợp với khám lâm sàng và lấy máu tại thực địa cho từng đối tượng nghiên cứu.

Nội dung 2: Xác định kháng thể H5N1 tồn lưu trong đối tượng nghiên cứu

Mẫu máu sau khi thu được tại thực địa sẽ được vận chuyển về IVAC để ly tâm, chiết huyết thanh (trong vòng 12h) và làm xét nghiệm xác định kháng thể bằng phương pháp ức chế ngưng kết hồng cầu (HAI).

III. KẾT QUẢ

Bảng 1:
Thông tin chung về đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm dịch tễ của 185 đối tượng nghiên cứu đã tiêm 2 mũi vắc xin cúm IVACFLU-A/H5N1 tháng 5/2017	Số lượng	Tỷ lệ %
Giới (n=185)		
Nam	82	44,3
Nữ	103	55,7
Tuổi (n=185) *		
18-40	92	49,7
41-60	93	50,3
Giết mổ gia cầm (n=185)		
Có	14	7,6
Không	171	92,4
Phơi nhiễm với gia cầm (n=185)		
Có	118	63,8
Không	67	36,2
Mức độ phơi nhiễm với gia cầm (n=185)		

vaccinated with IVACFLU-A/H5N1 vaccine in 2017 at Ninh Hoa then recruiting 185 persons to participate in the study.

2.4. Study time: Sampling time was November 2018 corresponding to the follow-up period of 18 months after vaccination.

2.5. Research contents and techniques

Content 1: Investigation activities to collect data

The applied method is an interview survey according to a prepared questionnaire combined with clinical examination and collecting samples in the field.

Content 2: Determination of residual H5N1 antibodies in research subjects

The samples that collected in the field, would be transported to IVAC for centrifugation, serum extraction (within 12 hours) and testing the antibody by Hemagglutinin Inhibition (HAI).

III. RESULT

Table 1: General information about research subjects

Epidemiological characteristics of 185 persons who received 2 doses of influenza vaccine IVACFLU-A/H5N1 in May 2017	Quantity	Percentage %
Gender (n=185)		
Male	82	44,3
Female	103	55,7
Age (n=185) *		
18-40	92	49,7
41-60	93	50,3
Poultry slaughter (n=185)		
Yes	14	7,6
No	171	92,4
Poultry exposure (n=185)		
Yes	118	63,8
No	67	36,2
Level of poultry exposure (n=185)		

Ít (1-3 ngày/tháng)	31	16,8
Vừa (1-3 ngày/tuần)	4	2,2
Nhiều (>3 ngày/tuần)	83	44,9
Bị cảm cúm trong 18 tháng qua (n=185)		
Có	47	25,4
Không	138	74,6
Mức độ cảm cúm (n=185)		
Nhẹ (<3 ngày)	25	13,5
Vừa (3-5 ngày)	15	8,1
Nhiều (>5 ngày)	7	3,8
Bị bệnh trong 18 tháng qua (n=185)		
Có	14	7,6
Không	171	92,4

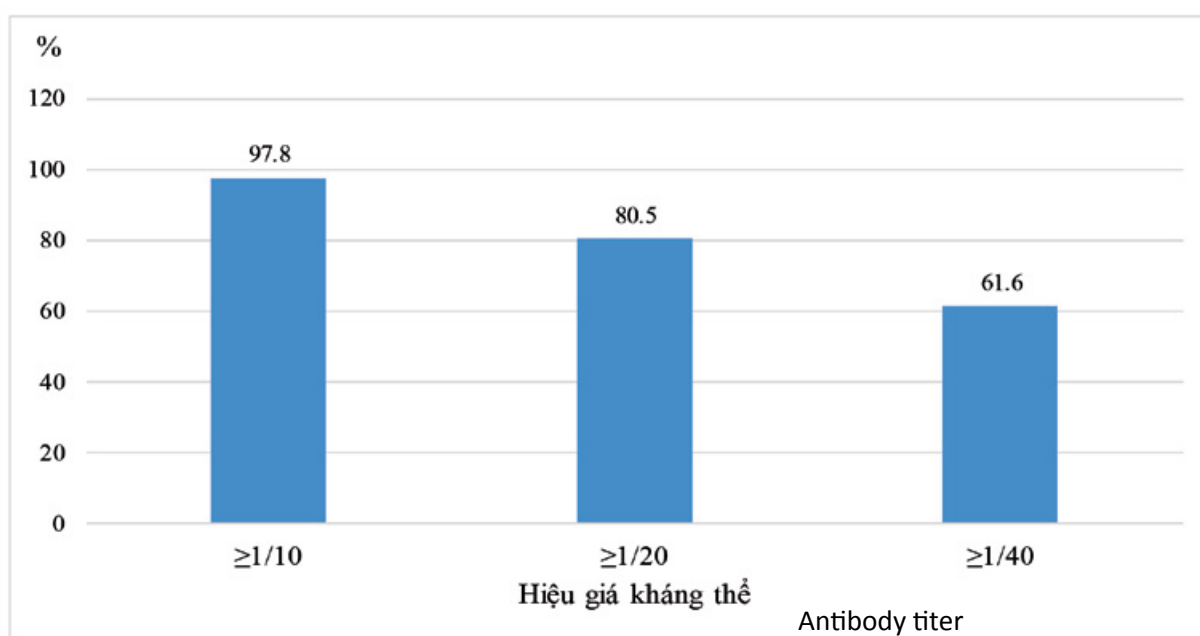
* Tuổi được tính theo tuổi khi tham gia TNLS năm 2017

Bình thường các đối tượng không có kháng thể kháng H5N1 nên hiệu giá HAI là <10 (thường xác định =5). Do đó khi hiệu giá kháng thể HAI ≥ 10 chứng tỏ có kháng thể HAI tồn lưu. Kết quả XN 185 mẫu huyết thanh, thống kê theo ngưỡng hiệu giá HAI ở mức 1/10, 1/20, 1/40 được trình bày ở hình 1.

Mildly (1-3 days/month)	31	16,8
Moderately (1-3 days/week)	4	2,2
Seriously (>3 days/week)	83	44,9
Get flu in the past 18 months (n=185)		
Yes	47	25,4
No	138	74,6
Level of flu (n=185)		
Mildly (<3 ngày)	25	13,5
Moderately (3-5 ngày)	15	8,1
Seriously (>5 ngày)	7	3,8
Get sick in the past 18 months (n=185)		
Yes	14	7,6
No	171	92,4

* Age is calculated since participating clinical trial in 2017.

Normally, the HAI titre is <10 (usually determined =5) with people who do not have anti-H5N1 antibodies. Therefore, the HAI antibody titre ≥ 10 indicates that still persist a residual HAI antibody. According to the statistic of 185 results, the threshold of HAI titres at 1/10, 1/20, 1/40 are showed in Figure 1.



Hình 1. Kết quả tỷ lệ % tồn lưu kháng thể sau 18 tháng theo các ngưỡng hiệu giá kháng thể HAI
Figure 1. The percentage of residual antibody after 18 months following the HAI antibody titres

Bảng 2: Kết quả các mức kháng thể tồn lưu theo tuổi và giới
Table 2: Results of residual antibody levels by age and gender

Hiệu giá kháng thể HAI Phân nhóm Antibody titre HAI Subgroup	≥1/10		≥1/20		≥1/40	
	Số lượng Quantity	Tỷ lệ % Percentage %	Số lượng Quantity	Tỷ lệ % Percentage %	Số lượng Quantity	Tỷ lệ % Percentage %
Giới						
Nam (n=82) Male (n=82)	81	98,8	65	79,3	45	54,9
Nữ (n=103) Female (n=103)	100	97,1	84	81,6	69	67,0
χ^2	0,619		0,152		2,832	
p	0,631		0,697		0,092	
Nhóm tuổi Age group						
18-40 tuổi (n=92) 18-40 years old (n=92)	91	98,9	74	80,4	58	63,0
41-60 tuổi (n=93) 41-60 years old (n=93)	90	96,8	75	80,6	56	60,2
χ^2	1,000		0,001		0,156	
p	0,621		0,971		0,692	

Bảng 3: GMT của hiệu giá kháng thể HAI tồn lưu theo tuổi và giới
Table 3: GMT of residual HAI antibody titers by age and gender

Tuổi Age	Giới Gender	GMTsau 18 tháng (CI95%) GMT after 18 months (CI95%)	Hiệu giá KT (Thấp nhất - Cao nhất) Antibody titre (Lowest - Highest)	GMT theo nhóm tuổi (CI95%) GMT of age group (CI95%)	GMT Chung (CI95%) General GMT (CI95%)
18-40	Nam Male	42,95 (24,2 - 61,7)	10 - 320	46,99 (34,0 - 60,0)	49,2 (38,2 - 60,2)
	Nữ Female	50,84 (33,0 - 68,7)	7 - 226		
41-60	Nam Male	64,49 (36,3 - 92,7)	7 - 320	51,45 (34,0 - 68,9)	
	Nữ Female	43,70 (22,0 - 65,4)	5 - 320		

Bảng 4. Kết quả các mức kháng thể tồn lưu theo một số đặc điểm dịch tễ học
Table 4. Results of residual antibody levels by epidemiological characteristics

Hiệu giá kháng thể HAI Phân nhóm	n	≥1/10		≥1/20		≥1/40	
		Số lượng Quantity	Tỷ lệ % Percentage %	Số lượng Quantity	Tỷ lệ % Percentage %	Số lượng Quantity	Tỷ lệ % Percentage %
Giết mổ gia cầm Poultry slaughter							
Có Yes	14	14	100,0	10	71,4	8	57,1
Không No	171	167	97,7	139	81,3	106	62,0
χ^2		0,335		0,802		0,128	
p		1,000		0,479		0,720	

Phơi nhiễm với gia cầm Poultry exposure							
Có Yes	118	114	96,6	97	82,2	72	61,0
Không No	67	67	100,0	52	77,6	42	62,7
χ^2		2,321		0,575		0,050	
p		0,298		0,448		0,822	
Mức độ phơi nhiễm với gia cầm Level of Poultry exposure							
Ít (1-3 ngày/tháng) Mildly (1-3 days/month)	31	30	96,8	26	83,9	20	64,5
Vừa (1-3 ngày/tuần) Moderately (1-3 days/week)	4	4	100,0	4	100,0	4	100,0
Nhiều (>3 ngày/tuần) Seriously (>3 days/week)	83	80	96,4	67	80,7	48	57,8
χ^2		0,156		1,049		3,069	
p		1,000		0,906		0,258	
Bị cảm cúm trong 18 tháng qua Sick for the past 18 months							
Có Yes	47	47	100,0	44	93,6	36	76,6
Không No	138	134	97,1	105	76,1	78	56,5
χ^2		1,392		6,874		5,974	
p		0,574		0,009		0,015	
Mức độ cảm cúm Level of flu	47						
Nhẹ (<3 ngày) Mildly(<3 days)	25	25	100,0	23	92,0	18	72,0
Vừa (3-5 ngày) Moderately (3-5 days)	15	15	100,0	14	93,3	12	80,0
Nhiều (>5 ngày) Seriously (>5 days)	7	7	100,0	7	100,0	6	85,7
χ^2		0,00		0,589		0,716	
p		1,0		1,000		0,806	
Bị bệnh trong 18 tháng qua Flu for the past 18 months							
Có Yes	14	14	100,0	11	78,6	9	64,3
Không No	171	167	97,7	138	80,7	105	61,4
χ^2		0,335		0,037		0,045	
p		1,000		0,738		0,831	

IV. BÀN LUẬN

Kết quả thu được tại bảng 1 cho thấy tính đại diện cao so với quần thể nghiên cứu gốc, cụ thể về độ tuổi của quần thể gốc về tuổi là 1:1, về giới là 58,6% nữ và 41,4% nam thì trong kết quả này về tuổi 18-40 là 49,7% & 41-60 là 50,3%; về giới nữ là 55,7% và nam là 44,3%, tỷ lệ này cũng khá tương đồng với các nghiên cứu ngoài nước [6] [7]. Cũng theo kết quả bảng 1 thì tỷ lệ đối tượng thường giết mổ gia cầm rất ít chỉ 7,6% nhưng có

IV. DISCUSSION

The results obtained in Table 1 show that it is highly representative compared to the original study population, specifically, the original population age is 1:1, 58.6% female and 41.4% men, in this result: 49.7% for 18-40 years old and 50.3% for 41-60 years old; women is 55.7% and men is 44.3%, this rate is quite similar with international studies [6][7]. According to the results of Table 1, the percentage of slaughtered

phơi nhiễm với gia cầm là 63,8% và thường xuyên phơi nhiễm với gia cầm là 44,9%. Sau 18 tháng theo dõi, chúng tôi ghi nhận tỷ lệ bị cảm cúm là 25,4% chủ yếu là mức độ nhẹ (13,5%) còn mức độ nặng chỉ chiếm 3,8% trong tổng số nghiên cứu, tỷ lệ này thấp hơn hẳn so với một công bố của Nauy về tỷ lệ bị cảm thông thường ở trẻ em 2 lần/năm trở lên là 48% [4]. Sau 18 tháng chỉ ghi nhận 14 trường hợp phải nhập viện chiếm 7,6%, chủ yếu là các bệnh ngoại khoa, tiêu hóa, không có trường hợp nào do Cúm.

Kết quả theo dõi tồn lưu kháng thể kháng H5N1 (hình 1) cho thấy tỷ lệ có hiệu giá kháng thể ở ngưỡng $\geq 1/10$ là 97,8% (CI95% : 95,7-99,9%); ngưỡng $\geq 1/20$ là 80,5% (CI95% : 74,9-86,2%) và ngưỡng $\geq 1/40$ là 61,6% (CI95% (54,6-68,6%). Do thử nghiệm lâm sàng của nhóm đối tượng này không tiến hành xét nghiệm kháng thể trước và sau tiêm (vì là pha 3) nên không thể có một tham chiếu tuyệt đối về sự chênh lệch tỷ lệ có kháng thể theo các ngưỡng một cách chính xác, tuy nhiên trong kết quả khảo sát kháng thể nền năm 2016 trên 300 đối tượng tại Ninh Hòa cho thấy tỷ lệ có kháng thể nền theo các ngưỡng $\geq 1/10$; $\geq 1/20$ và $\geq 1/40$ (mức kháng thể bảo vệ) lần lượt là 11,3% ; 1,33% và 0% [3] do vậy chúng ta có thể ngoại suy tỷ lệ tồn lưu kháng thể do vắc xin 18 tháng sau tiêm lần lượt theo các ngưỡng $\geq 1/10$; $\geq 1/20$ và $\geq 1/40$ là 86,5%; 79,2% và 61,6%. Đây thực sự là một kết quả rất quan trọng vì tỷ lệ có kháng thể bảo vệ (seroprotection) vẫn duy trì ở ngưỡng rất cao trong cộng đồng (61,6%). Tương tự, tỷ lệ có chuyển đổi huyết thanh (seroconversion) là chỉ số có hiệu giá kháng thể tăng gấp 4 lần, khá tương đồng với chỉ số có hiệu giá $\geq 1/20$ (vì 83,3% quần thể có chỉ số hiệu giá huyết thanh ≤ 5) vẫn còn ở mức 80,5% (giá trị tuyệt đối) hay 63,8% (giá trị tương đối khi ngoại suy loại bỏ theo dữ liệu nền). Hai chỉ số này cho thấy tồn lưu kháng thể kháng H5N1 sau 18 tháng vẫn rất cao, có khả năng bảo vệ cộng đồng trước đại dịch, điều quan trọng hơn là cho thấy sự khác biệt giữa kháng thể kháng vi rút H5N1 sau tiêm vắc xin IVACFLU-A/H5N1 có

poultry people was very small, only 7.6%, but had exposure to poultry was 63.8% and frequently exposed to poultry was 44.9%. After 18 months of follow-up, we recorded that the rate of flu was 25.4%, mainly mild (13.5%) and severe was 3.8% of the study. This is much lower than Norwegian publication on the rate of common cold in children 2 times/year (48%) [4]. After 18 months, only 14 cases of hospitalization were recorded, accounting for 7.6%, mainly for surgical and digestive diseases, no cases of influenza.

The residual H5N1 antibody results (Figure 1) showed that the rate of antibody titres : $\geq 1/10$ was 97.8% (CI95%: 95.7-99.9%); $\geq 1/20$ was 80.5% (CI95%: 74.9-86.2%) and $\geq 1/40$ was 61.6% (CI95% (54.6-68.6%). The clinical trial of this population did not conduct antibody testing for pre- and post-vaccination (because it is phase 3), so did not have an absolute reference for the difference in antibody thresholds. However, the survey in 2016 for 300 antibody testing in Ninh Hoa showed that the rate of background antibody at thresholds $\geq 1/10$; $\geq 1/20$ and $\geq 1/40$ (antibody protection level) were 11.3% ; 1.33% and 0% respectively [3], so we can extrapolate the residual antibody of vaccine antibodies after 18 months according to thresholds $\geq 1/10$, $\geq 1/20$ and $\geq 1/40$ were 86.5%; 79.2% and 61.6%. This is a very important result because the percentage of protective antibodies (seroprotection) was still very high in the community (61.6%). Similarly, the rate of seroconversion is a 4-fold increase in antibody titer, is quite similar with a titer of $\geq 1/20$ (83.3% of the population has serum titre ≤ 5) remained at 80.5% (absolute value) or 63.8% (relative value when extrapolated out of background data). These two indicators show that the persistence of anti-H5N1 antibodies after 18 months is still very high, capable of protecting the community before the pandemic, more importantly, showing the difference between anti-H5N1 virus antibodies after IVACFLU-A/H5N1 vaccination which has a much longer shelf life than the antibodies against H1N1; H3N2 and influenza

thời gian tồn lưu dài hơn rất nhiều so với các kháng thể kháng vi rút H1N1;H3N2 và cúm B trong vắc xin cúm mùa thông thường chỉ tồn lưu khoảng 6 -12 tháng [10] và phải tiêm nhắc lại hàng năm.

Đây là công bố đầu tiên ở Việt Nam nên không có tài liệu trong nước để tham chiếu. Tài liệu quốc tế cũng rất hiếm nhất là với vắc xin H5N1 dùng tá chất nhôm, các công bố hầu hết đều dừng ở thời gian theo dõi thử nghiệm lâm sàng. Tham chiếu với vắc xin H5N1 dùng tá chất ASO3 sau 6 tháng tỷ lệ còn kháng thể bảo vệ là 76,7% [6] thì tỷ lệ của chúng tôi thấp hơn (61,6%) nhưng thời gian theo dõi của chúng tôi dài hơn. So sánh về tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh của vắc xin H5N1 dùng tá chất ASO3 sau 2 năm tỷ lệ còn 30,9% [7] thì tỷ lệ của chúng tôi cao hơn (63,8%) song theo dõi của chúng tôi hiện đang ngắn hơn. Tuy nhiên, qua những tham chiếu trên đây cho thấy rằng kháng thể kháng H5N1 sau tiêm vắc xin H5N1 dùng tá chất nhôm hay ASO3 đều cho tồn lưu kháng thể bảo vệ và chuyển đổi huyết thanh khá dài, hơn hẳn vắc xin cúm mùa và cần theo dõi tiếp để xác định thêm thời gian tồn lưu của dòng kháng thể này.

Bảng 2 cho thấy tỷ lệ có kháng thể bảo vệ ở nữ (67,0%) cao hơn ở nam (54,9%) song sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$. Các tỷ lệ theo các hiệu giá khác nhau còn lại cho thấy sự tương đồng về giới và tuổi, p đều $>0,05$. Nói các khác không có sự khác biệt về giới và tuổi đối với tỷ lệ kháng thể tồn lưu ở cả 3 ngưỡng HAI $\geq 1/10$; $\geq 1/20$ và $\geq 1/40$. Hiện cũng chưa có nghiên cứu nào cung cấp thông tin về mối liên quan này.

Bảng 3 cho thấy Sau 18 tháng hiệu giá kháng thể HAI trung bình nhân (GMTs) của nhóm nghiên cứu là 49,2 (CI 95%: 38,2 – 60,2) gấp 8 lần nếu so với GMTs của quần thể tại Ninh Hòa chưa tiêm vắc xin (5,58) [3] và thấp hơn 1 chút so với kết quả ngày 43 sau tiêm tại Ninh Hòa (62,65- CI95% : 52,1-73,34)[3] với $p>0,05$. GMTs trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả theo dõi sau 6 tháng của tác

B viruses in regular seasonal influenza vaccines – normally the residual antibody are 6-12 months [10] and must booster injections every year.

This is the first publication in Vietnam, so there are no domestic documents for reference. International documents are also very rare, especially with the H5N1 vaccine using aluminum adjuvants, most of the publications stop at the time of clinical trial follow-up. Referring to H5N1 vaccine using adjuvant ASO3 after 6 months, the rate of protective antibodies is 76.7% [6], our rate is lower (61.6%) but our follow-up time longer. Comparing the seroconversion rate of H5N1 vaccine using ASO3 adjuvant after 2 years, the rate is 30.9% [7], our rate is higher (63.8%) but our follow-up is now shorter. However, through the above references, it is shown that anti-H5N1 antibodies after vaccination with H5N1 using aluminum adjuvants or ASO3 have quite long protective antibody retention and seroconversion, much better than seasonal influenza vaccines and further follow-up is required for determining the retention time of this antibody.

Table 2 shows that the rate of protective antibodies in women (67.0%) is higher than in men (54.9%) but the difference is not statistically significant with $p>0.05$. The proportions according to the remaining different titres show similarity in terms of gender and age, both $p > 0.05$. In other words, there was no difference in gender and age for the percentage of residual antibodies at all 3 thresholds HAI $\geq 1/10$; $\geq 1/20$ and $\geq 1/40$. There are currently no studies that provide information on this association.

Table 3 shows that after 18 months, the mean HAI antibody titers (GMTs) of the study group were 49.2 (95% CI: 38.2 – 60.2), 8 times higher than the GMTs of the population at Ninh Hoa has not been vaccinated (5,58) [3] and is slightly lower than the result on day 43 after vaccination in Ninh Hoa (62.65- CI95% : 52.1-73.34)[3] with $p>0.05$. GMTs in our study are similar to the results of follow-up after 6 months of Oliver (56.3- CI95%:47-67.5)

giả Oliver (56,3- CI95%:47-67,5) [6], cao hơn so với kết quả theo dõi sau của Gillard sau 12 tháng (25,7- CI95%:19,3- 34,3) và 24 tháng (18,4 - CI95%:14,2 – 23,8)[7]. Kết quả bảng 3 cũng cho thấy GMTs ở nhóm tuổi trẻ (46,99) thấp hơn nhóm lớn tuổi(51,45) và trong nhóm trẻ thì GMTs của nam (42,95) thấp hơn nữ (50,84) song trong nhóm lớn tuổi thì GMTs của nam (64,49) lại cao hơn nữ (43,7), tuy nhiên tất cả các sự khác biệt này đều không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

Bảng 4 cho thấy không có sự liên quan giữa các yếu tố như giết mổ, phơi nhiễm với gia cầm, mức độ cảm cúm và tình trạng bệnh lý với các tỷ lệ có hiệu giá kháng thể theo các ngưỡng nồng độ khác nhau, $p>0,05$. Riêng tình trạng bị cảm cúm trong 18 tháng qua có sự liên quan giữa tình trạng bị cảm cúm với những hiệu giá kháng thể cao ($\geq 1/20$) với $p<0,05$. Nói cách khác người bị cảm cúm cao hơn có tỷ lệ hiệu giá kháng thể cao hơn nhóm không bị cảm cúm với $p<0,05$, vậy liệu tình trạng cảm cúm có ảnh hưởng đến hiệu giá của kháng thể H5N1 hay không thì cần có nghiên cứu sâu hơn.

V. KẾT LUẬN

18 tháng sau tiêm vắc xin IVACFLU-A/H5N1 tỷ lệ có kháng thể bảo vệ (hiệu giá $\geq 1/40$) vẫn đạt 61,6%; GMTs của nhóm tiêm đạt 49,2.

Chưa ghi nhận sự khác biệt về tuổi, giới và các đặc điểm dịch tễ học liên quan đến tồn lưu kháng thể kháng H5N1.

Lời cảm ơn:

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn sự quan tâm giúp đỡ của UBND, Sở KHCN, Sở Y tế tỉnh Khánh Hòa đã ủng hộ kinh phí và tạo mọi điều kiện để thực hiện nghiên cứu này. Chúng tôi cũng cảm ơn UBND, TTYT, phòng y tế thị xã Ninh Hòa và UBND, Trạm y tế các xã Ninh Bình, Ninh Đa, Ninh Quang cùng các cán bộ Y tế địa phương đã trực tiếp huy động cộng đồng và tham gia nghiên cứu thực địa để đề tài hoàn thành tốt đẹp.

[6], higher than the results of Gillard's follow-up after 12 months (25.7- CI95%:19.3- 34.3) and 24 months (18.4 - CI95%:14.2 - 23.8)[7]. The results of Table 3 also show that GMTs in the young age group (46.99) are lower than in the older group (51.45) and in the young group, GMTs of men (42.95) are lower than those of women (50.84). In the older group, GMTs of men (64.49) are higher than women (43.7), however all these differences are not statistically significant ($p>0.05$).

Table 4 shows that there is no association between factors such as slaughter, exposure to poultry, level of influenza and disease status with antibody titres according to different concentration thresholds, $p>0.05$. Particularly, the sick in the past 18 months was associated between flu status with high antibody titers ($\geq 1/20$), $p<0.05$. In other words, the rate of antibody titers in flu people was higher than the group without flu, $p<0.05$, so whether flu status affects the titer of H5N1 antibodies or not, more in-depth research is needed.

V. CONCLUSION

1) 18 months after IVACFLU-A/H5N1 vaccination, the rate of protective antibodies (titre 1/40) still reached 61.6%; GMTs of the vaccination group reached 49.2.

2) No differences in age, sex and epidemiological characteristics related to the residual H5N1 antibodies.

Grateful:

We would like to thank the People's Committee, Department of Science and Technology, Health service Department of Khanh Hoa for their financial support and creating all conditions to carry out this study. We also thank the People's Committee, the health center, the health department of Ninh Hoa, and the People's Committee, the health station of Ninh Binh, Ninh Da, and Ninh Quang communes and local health officials who directly mobilized the community and participated in the field to complete the project successfully.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cục Y tế dự phòng – Bộ Y tế, Báo cáo chuẩn bị cho cuộc họp Ban Chỉ đạo quốc gia phòng chống đại dịch cúm ở người ngày 28/01/2015
2. Thẩm Chí Dũng, Vũ Sinh Nam, Phạm Ngọc Đình, Lê Quỳnh Mai, Lương Minh Tân & Nguyễn Lê Khánh Hằng, Các yếu tố liên quan tới tình trạng có dấu ấn kháng thể kháng vi rút cúm A/H5N1 ở người buôn bán và giết mổ gia cầm, thủy cầm tại một số tỉnh miền Bắc, Việt Nam. Tạp chí Y học dự phòng, tập XXII, số 7(134), trang 51-57, 2012.
3. IVAC, Báo cáo kết quả ‘Thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 2/3, mù kép, ngẫu nhiên, có đối chứng để đánh giá tính an toàn và tính sinh miễn dịch của vắc xin cúm A/H5N1 bất hoạt (IVACFLU-A/H5N1) do IVAC sản xuất, thử trên người trưởng thành, khỏe mạnh ở Việt Nam, Báo cáo nghiệm thu cấp bộ tháng 6/2018 (tài liệu lưu hành nội bộ).
4. Bruce Arroll, (2011), Common cold , BMJ Clin Evid 2011: 1510 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3275147/>)

REFERENCES

1. Department of Preventive Medicine – Ministry of Health, Preparation report for the meeting of the National Steering Committee for Human Influenza Prevention and Control on January 28, 2015
2. Tham Chi Dung, Vu Sinh Nam, Pham Ngoc Dinh, Le Quynh Mai, Luong Minh Tan & Nguyen Le Khanh Hang, Factors related to the status of antibody markers against influenza A/H5N1 virus in traders sale and slaughter of poultry and waterfowl in some northern provinces, Vietnam. Journal of Preventive Medicine, Volume XXII, No. 7(134), pp. 51-57, 2012.
3. IVAC, Results Report ‘Phase 2/3, double-blind, randomized, controlled clinical trial to evaluate the safety and immunogenicity of the inactivated influenza A/H5N1 vaccine (IVACFLU) -A/H5N1) produced by IVAC, tested on healthy adults in Vietnam, Ministerial acceptance report June 2018 (internal circulation document).
4. Bruce Arroll, (2011), Common cold , BMJ Clin Evid 2011: 1510 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3275147/>)

5. Mariana Baz, Catherine J Luke, Xing Cheng, Hong Jin, and Kanta Subbarao (2013), H5N1 vaccines in humans, Virus Res. 2013 December 5; 178(1), pp 23.
6. Olivier Godeauxa, Patricia Izurietaa, Miguel Madariagab, Mamadou Draméc, Ping Lic, David W. Vaughnda (2015), Immunogenicity and safety of AS03A-adjuvanted H5N1 influenzavaccine prepared from bulk antigen after stockpiling for 4 years , Vaccine 33 (2015) 2189–2195.
7. Gillard et al. (2014), Long-term outcome of the humoral and cellular immune response of an H5N1 adjuvanted influenza vaccine in elderly persons: 2-year follow-up of a randomised open-label study. Trials 2014 15:419.
8. Phan TL, Ho VT, Vu MH, Nguyen TN, Duong HT, Holt R, Wahid R, Donnelly J, Flores J. Clinical testing of an inactivated influenza A/H5N1 vaccine candidate in a double-blinded, placebo-controlled, randomized trial in healthy adults in Vietnam. Vaccine. 2016 Oct 26;34(45):5449-5456.
9. Philippe Buchy, Sirenda Vong, Simon Chu, Jean-Michel Garcia, Tran Tinh Hien, Vo Minh Hien, Mey Channa, Do Quang Ha, Nguyen Van Vinh Chau, Cameron Simmons, Jeremy J. Farrar, Malik Peiris and Menno D. de Jong: Kinetics of Neutralizing Antibodies in Patients Naturally Infected by H5N1 Virus PLoS One. 2010; 5(5):
10. WHO (2015). Manual for estimating disease burden associated with Seasonal Influenza, WHO 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland ISBN 978 92 4 154930 1, 2015, pp 8-14
11. WHO Immunization, Vaccines and Biologicals. Global action pandemic influenza action plan to increase vaccine supply. Geneva, World Health Organization, 2006.