

Studijní materiál důchodce č. 32

Březen 2000

Vakcíny proti VH-A

Směrnice Světové zdravotnické organizace

(Hepatitis A vaccines. WHO position paper)

Weekly epidemiological record, Vol.75, 2000, č.5, s.37-44

Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

Světová zdravotnická organizace (SZO), prostřednictvím svého odboru vakcín a biologických preparátů, vždy poskytuje informace a doporučení k vakcínám, zařazeným do Programu rozšířené imunizace (EPI). Na základě svého mandátu přijal nyní odbor širší normativní úkoly a vydává sérii pravidelně aktualizovaných směrnic k používání vakcín a jejich kombinací proti celosvětově závažným infekcím. Tyto směrnice se především zabývají vakcínami, užívanými k hromadnému očkování. Očkování jednotlivců, jak je většinou provádí soukromí lékaři, může být užitečným doplňkem národních očkovacích programů, ale směrnice se tímto očkováním blíže nezabývají.

Směrnice shrnují základní informace o příslušné nemoci a o vakcínách proti ní a obsahují současné stanovisko SZO na využití vakcín k hromadnému očkování. Směrnice jsou posuzovány řadou expertů SZO i jiných a jsou určeny především představitelům Ministerstev zdravotnictví a osobám pověřeným řízením imunizace. Mohou však zajímat i nadnárodní sponzory, výrobce vakcín, celou lékařskou obec a odborné sdělovací prostředky.

Souhrn a závěry

Virová hepatitida typu A (VH-A) je akutní, obvykle spontánně se hojící onemocnění jater, vyvolané virem hepatitidy A (HAV). HAV se šíří mezi lidmi především fekálně-orální cestou. Incidence VH-A úzce souvisí se socioekonomickou situací. Serologické přehledy prokazují prevalenci anti-HAV v populaci různých zemí od 15% až k téměř 100%. Odhaduje se, že každý rok onemocní VH-A asi 1,5 milionu lidí. U malých dětí probíhá infekce HAV obvykle asymptomaticky, zatímco zjevná onemocnění jsou častější u dospělých. Po prožití nákazy HAV vzniká doživotní imunita. V oblastech malého výskytu VH-A onemocní zpravidla jen jednotlivci s rizikovým chováním, nebo vznikají jen malé epidemie. V endemických oblastech s vysokou incidencí infekce HAV prožije většina osob její asymptomatickou formu již v dětství a onemocnění VH-A je neobvyklé. V oblastech s malým a středním výskytem VH-A bývá onemocnění dospělých častější a může představovat větší zdravotnický i ekonomický problém.

V současnosti jsou ve světě používány 4 inaktivované vakcíny proti VH-A. Všechny jsou bezpečné a účinné, navozují dlouhou ochranu. Žádná však není schválena k očkování dětí mladších jednoho roku.

Hledisko veřejného zdravotnictví

Lidé jsou jediným rezervoárem HAV. K přenosu viru dochází nejčastěji při těsném styku s infikovanou osobou a při požití

kontaminovaných potravin či vody. Virus je vylučován ve stolici osob se zjevnou i se skrytou formou nákazy. Za vhodných podmínek může HAV přežívat v zevním prostředí několik měsíců. K přenosu HAV může ojediněle dojít i krví.

Průměrná inkubační doba VH-A je 28 dnů, s rozpětím od 15-50 dnů. Asi za 10-12 dnů po nákaze lze virus prokázat v krvi a ve stolici. Nejvyšší nakažlivost infikované osoby trvá obvykle od 14.-21. dne po nákaze do týdne po začátku nemoci.

Po nákaze vznikají protilátky anti-HAV, proto séroprevalenci lze užít jako ukazatel přenosu infekce v dané populaci. Nejnižší prevalenci anti-HAV mají Skandinávci (okolo 15%). V jiných evropských státech, v Austrálii, Japonsku a USA, má anti-HAV asi 40-70% dospělých. V rozvojových zemích mají prakticky všichni dospělí serologické markery prožité infekce HAV

Riziko vzniku klinických potíží po nákaze HAV přímo souvisí s věkem. U dětí mladších 6 let probíhá infekce HAV obvykle bezpříznakově a jen u 10% se objeví ikterus. U starších dětí a dospělých vyvolá HAV zpravidla onemocnění, ikterus má více než 70 procent nemocných. V endemických oblastech je infekce HAV charakterizována asymptomatickým průběhem u dětí s ojedinělým onemocněním hepatitidou.

V praxi lze svět členit na oblasti malé, střední a vysoké endemicity infekce HAV. Ale i v rámci jediné země mohou být velké regionální odchylky. V oblastech malé endemicity onemocní nejčastěji mladiství a dospělí z rizikových skupin (homosexuálové, injekční toxikomani), cestovatelé do oblastí s vyšším výskytem infekce HAV a některé populační skupiny (např. příslušníci sekt). V oblastech s nízkou endemicitou náhodně vznikají epidemie s přenosem HAV potravinami a vodou.

V oblastech střední endemicity je běžný interhumánní přenos HAV v celé populaci, často s cyklickým výskytem epidemií. Nákaze HAV unikne řada malých dětí, ale setkají se s ní v pozdějším životě, kdy už probíhá jako onemocnění. Většina nemocných v těchto oblastech patří mezi mladistvé a mladé dospělé. Ve vysoce endemických oblastech, kde celoživotní riziko akvirace nákazy HAV převyšuje 90 %, se infikují již malé děti, u nichž je průběh infekce asymptomatický. Onemocnění VH-A je zde vzácné.

V zemích přecházejících z rozvojového do průmyslového stádia endemicita infekce HAV pozvolna klesá a narůstají problémy s nemocnými VH-A.

I když se VH-A obvykle spontánně zhojí a zřídka končí smrtí může mít počet nemocných značný ekonomický dopad, zvláště v oblastech se střední endemicitou. V USA, zemi s poměrně malou endemicitou VH-A, vedl propočet nákladů na léčbu a pracovní absenci při VH-A za rok 1989, k částce zhruba 200 milionů USD.

Původce nákazy a její průběh

HAV patří spolu s lidskými enteroviry a rinoviry do čeledě Pikornavirů. Je jediným druhem rodu Hepatovirů. HAV nemá zevní obal, měří v průměru 27-28nm a morfologicky se neliší od ostatních pikornavirů. RNK-genom obklopují čtyři strukturální proteiny. Neutralizační anti-HAV se hlavně vážou na 2 z těchto pro-

- 3 -

teinů. Byl by nalezeno 6 genotypů HAV, serologicky nelze prokázat odlišnosti v místech vazby neutralizačních anti-HAV. Virus je poměrně stabilní při nízké hodnotě

pH a nevelké teplotě. Je však inaktivován vysokou teplotou (téměř okamžitě při 85⁰C), či formalinem a chlorem.

Virus není sám o sobě cytopatický. Poškození buněk vyvolává buněčná imunitní reakce.

Klinický průběh VH-A nelze odlišit od jiných typů akutní VH. K typickým příznakům nemoci patří horečka, slabost, nechutenství, nevolnost a žaludeční potíže, později tmavá moč a ikterus. Závažnost průběhu nemoci a její smrtnost stoupá u starších osob. Rekonvalescence po VH-A může být pomalá, může ji provázet únava, slabost a nechutenství. Ke komplikacím VH-A patří relapsy hepatitidy, cholestatická nebo fulminantní hepatitida. Fulminantní průběh bývá asi u 0,01% nemocných. Dochází při něm k rychlému rozvratu jaterních funkcí s velmi vysokou smrtností. Chronická VH-A neexistuje. V současnosti není znám žádný lék specificky působící na HAV.

Etiologická diagnóza se opírá o průkaz IgM anti-HAV v séru. Průkaz viru či jeho antigenů ve stolici je v rutinní diagnostice sotva použitelný.

Imunitní reakce

Ochranné protilátky vznikají po prožití nákazy a persistují po celý život. Význam anti-HAV pro imunitu byl prokázán na základě ochrany před onemocněním VH-A po pasivní imunizaci imunoglobulinem ze séra osob, které prožily infekci VH-A. Není znám význam slizniční imunity při infekci HAV.

Opodstatnění vakcinace

I když se VH-A zpravidla spontánně a bez závažných následků zhojí a má nízkou letalitu, může člověka důkladně potrápiti. Navíc přímé i nepřímé zdravotnické náklady, včetně nákladů na epidemiologická opatření, mohou být pro společnost velmi zatěžující. V USA prokázala analýza prospěšnosti vynaložených nákladů, že programy imunizace velkých populačních skupin mohou v některých případech vést k úsporám. Výsledky této analýzy však mohou v závislosti na nákladnosti léčby, vakcíny a její aplikace, být v různých zemích značně odlišné.

Z dlouhodobé perspektivy snižuje stoupající životní úroveň šíření VH-A. Zásahu na tom má zejména lepší sanitace a zdravotní výchova. Bohužel, v některých oblastech světa stoupá životní úroveň jen pomalu. Není žádný specifický lék proti VH-A a nelze reálně očekávat, že podání antivirotika předčí aplikaci vhodné vakcíny. Imunoglobulin lze užít k pre- a poexpoziční profylaxi, např. krátce před návštěvou endemické oblasti, nebo hned po možné expozici HAV. Pasivní imunizace imunoglobulinem však chrání jen krátkou dobu (3-5 měsíců) a při srovnání s dlouhodobou imunitou po očkování je i poměrně drahá.

V současnosti se vyrábí několik vakcín proti VH-A, které jsou velmi účinné a vedou k dlouhodobé ochraně dospělých i dětí starších jednoho roku. V zemích, kde onemocnění VH-A je zá-

važný zdravotnický problém, představuje očkování asi nejlepší způsob kontroly této infekce.

Rozhodnutí o pravidelném očkování proti VH-A musí předcházet pečlivá analýza epidemiologických údajů a prospěšnosti nákladů vynaložených na takové očkování. Součástí rozhodování je zvážení dopadu VH-A na zdraví populace v porovnání

zdravotního dopadu jiných, očkováním preventabilních nemocí, včetně VH-B, zarděnek, žluté zimnice a nemocí vyvolávaných typem b *Haemophilus influenzae*.

Vakcíny proti VH-A

Techniky kultivace HAV na buněčné kultuře umožnily získávat množství viru postačující k přípravě vakcín. Bylo vyvinuto několik inaktivovaných, nebo živých atenuovaných vakcín. V mezinárodním měřítku jsou však dostupné jen 4 inaktivované vakcíny proti VH-A. Všechny mají podobný ochranný efekt i výskyt nežádoucích reakcí. Základní očkování spočívá v parenterální aplikaci dvou dávek vakcíny s intervalem 6-18 měsíců. Množství vakcíny, očkovací schema, doporučený věk očkovance, popřípadě rozdíly mezi vakcínami pro děti nebo dospělé, uvádí výrobci různě. Žádná vakcína nebyla licenzována pro děti mladší jednoho roku.

Tři vakcíny obsahují HAV kultivovaný na lidských fibroblastech. Po lýze buněk a purifikaci lyzátu je HAV inaktivován formalinem a navázán na adjuvans, představované aluminium hydroxidem. Jedna vakcína neobsahuje prezervans, ve dvou dalších je jako prezervans přídavek 2-fenoloxyetanolu.

Čtvrtá vakcína je vyráběna z purifikovaného HAV, kultivovaného na infikované kultuře lidských diploidních buněk a inaktivovaného formalinem. Virus je pak navázán na biodegradabilní fosfolipidové váčky o velikosti 150 nm, opatřené výběžky hemaglutininu a neuraminidázy viru chřipky. Tyto virosomy mají aktivovat virem chřipky již sensibilizované, protilátky předkládající buňky a také makrofágy. Tím by mělo dojít u většiny očkovaných k rychlé postvakcinační proliferaci B- a T-buněk.

V roce 1996 byla licenzována smíšená vakcína pro děti, obsahující inaktivovanou vakcínu proti VH-A a rekombinantní vakcínu proti VH-B. Několik států tak očkuje jednorocní a starší děti. Základní očkování smíšenou vakcínou sestává ze 3 dávek ve schématu 0, 1 a 6 měsíců.

Všechny vakcíny proti VH-A jsou vysoce imunogenní. Po podání jediné dávky vznikne do měsíce téměř u 100% dospělých ochranná hladina protilátek. Podobné výsledky má očkování dětí a mladistvých jak v rozvojových, tak ve vyspělých státech. Protekční účinek vakcíny proti onemocnění VH-A byl ověřen ve dvou velkých studiích. U téměř 40.000 thajských dětí ve věku 1-16 let dosáhl protekční efekt (PE) po aplikaci dvou dávek v intervalu 1 měsíce 94 % (interval spolehlivosti 82-99%). Mezi asi 1000 dětí ve věku 2-16 let, žijících v americké populační skupině s vysokou endemicitou VH-A, byl PE jedné dávky vakcíny 100% (IS 87-100%).

I když jedna dávka vakcíny vede při nejmenším ke krátkodobé ochraně, výrobci nyní doporučují k dosažení dlouhodobé ochrany podat dvě dávky vakcíny. Ve studiích hodnotících trvání ochrany

- 5 -

po dvou a více dávkách vakcíny proti VH-A mělo 99-100% očkovaných ochranou hladinu anti-HAV ještě za 5-8 let po očkování. Model napodobující pokles hladiny protilátek v čase ukázal, že ochrana trvá přinejmenším 20 let a je asi doživotní.

Ke zhodnocení dlouhodobého trvání imunity je třeba v rámci surveillance sledovat očkovance ve studiích a stanovit případnou potřebu přeočkování. Zejména to platí pro oblasti s malým výskytem VH-A, kde nedochází k přirozenému promořování populace.

Dnes již byly očkovány miliony lidí proti VH-A. Dnešní vakcíny jsou snášeny bez potíží a nebyla prokázána statisticky významná souvislost jejich aplikace se závažnými reakcemi. Kontraindikací očkování proti VH-A je známá alergie na jakoukoli složku vakcíny. Vakcíny proti VH-A lze podávat současně se všemi ostatními vakcínami zařazenými do EPI, nebo obvykle podávaných před cestou do zahraničí. Nezdá se, že by současná aplikace očkovací látky a IGG významně ovlivnila tvorbu ochranných protilátek.

Požadavky SZO na všechny nové vakcíny

Vakcíny určené k širokému užití by měly

- splňovat kvalitativní požadavky, kladené SZO na vakcíny,
- být bezpečné a měly by významně ovlivňovat výskyt dané nemoci ve všech cílových skupinách populace,
- mít očkovací schema snadno přizpůsobitelné národním očkovacím programům kojenců a malých dětí,
- významně nenarušovat imunitní odpověď na jiné, současně podávané vakcíny,
- odpovídat obvyklým technickým podmínkám chladového řetězce a skladování,
- mít cenu přiměřenou různým trhům.

Požadavky SZO na vakcíny proti VH-A

Všechny současné vakcíny proti VH-A jsou kvalitní a odpovídají požadavkům SZO. Nelze však jimi očkovat děti mladší jednoho roku. Efekt u těchto dětí je proměnlivý v důsledku interference s pasivně získanými mateřskými protilátkami. I když po 2. dávce vakcíny, podané za 6-18 měsíců po první dávce, vzniká dlouhodobá imunita, lze vysokého stupně ochrany nabýt již po jedné dávce. Probíhají studie sledující trvání ochrany po jedné dávce vakcíny.

Příprava národního programu očkování proti VH-A musí vycházet z pečlivé analýzy prospěšnosti vynaložených nákladů a využitelnosti jiných postupů prevence VH-A, stejně jako ze zvažování pravděpodobného pozdního efektu prevence, dosažené při různém stupni proočkovanosti populace.

V zemích s vysokou endemicitou VH-A jsou nákazy HAV vystaveny prakticky všechny osoby dříve, než dosáhnou 10 let. Onemocnění VH-A je zde málo závažným zdravotnickým problémem, proto úsilí o široké očkování proti VH-A je zbytečné.

Ve vyspělých státech s nízkou endemicitou VH-A a s vysokým podílem nemocných ve specifických rizikových skupinách, lze do-

- 6 -

poručit očkování těchto skupin. Patří do nich toxiko-

mani s injekční aplikací drog, homosexuálové, osoby cestující do endemických oblastí VH-A a některé etnické i náboženské skupiny. Je však třeba říci, že očkování zaměřené jen na tyto rizikové skupiny velmi málo ovlivní celonárodní incidenci VH-A.

V oblastech střední endemicity, kde k přenosu dochází v celé populaci hlavně interpersonálním stykem, často i v periodicky se opakujících epidemiích, lze kontroly VH-A dosáhnout širokým vakcinačním programem.

Zásady pro očkování v epidemii VH-A vychází z epidemiologie této nákazy v dané populaci a z možností rychlé realizace širokého očkování. Využití vakcinace k potlačení epidemie bylo nejméně úspěšné v menších, ohraničených komunitách, bylo-li očkování zahájeno na počátku epidemie a je-li dosaženo vysoké procenta očkovanosti několika věkových skupin. Vakcinaci je třeba doplnit zdravotní výchovou a zlepšením sanitace.

I když škody vyvolávané VH-A jsou v řadě zemí značné, mělo by rozhodnutí o zařazení vakcinace proti VH-A mezi rutinní očkování dětí být učiněno s ohledem na všechny dostupné možnosti imunizace. K nim patří očkování proti VH-B, typu *Haemophilus influenzae*, zarděnkám a žluté zimnici, v blízké budoucnosti též aplikace vakcíny proti pneumokokovým infekcím. Každé z uvedených očkování má mnohem větší vliv na veřejné zdraví než očkování proti VH-A.

Poznámka překladatele

Náš stát se řadí k zemím se střední endemicitou VH-A, s občasnými většími či menšími epidemiemi a s cyklicky se měnící incidencí VH-A. Promořenost naší populace je zřetelná až u osob starších čtyřiceti let. Největší zásluhu na této promořenosti má naše největší epidemie VH-A z r. 1979. K přenosu došlo nejspíše alimentární cestou (jahodové nanuky?), ale daleko více nákaz dětí proběhlo asymptomaticky. Ve 2. a 3. vlně epidemie se uplatnil především interhumánní přenos v rodinách a kolektivech. Měli jsme tehdy jen omezenou možnost profylaxe VH-A pomocí N-15, částečně dováženého ze SSSR a téměř žádnou možnost specifické diagnostiky VH-A. Vyšetření jaterních testů (SGOT a SGPT) byla překotně zaváděna i v laboratořích, nemajících žádné zkušenosti s těmito testy. K tomu nedostatek skla, chemikálií i personálu vedl ke spoléhání na klinický obraz VH-A. Ale k této epidemii se ještě jednou vrátím ve svém Epi-tálu. Byla to tehdy pro nás všechny (a pro mne zvláště) těžká doba.

Pozorný čtenář si jistě uvědomil, že rozsah vakcinace proti VH-A u nás odpovídá zásadám SZO. Očkují se (kombinovanou vakcínou VH-A a VH-B) injekční toxikomani a někde i někteří homosexuálové. Je to však jistě jen zlomek těch, kteří by měli být očkováni. Imunizace před cestou do endemické oblasti závisí na ochotě cestujícího připlatit si za vakcínu proti VH-A, případně za kombinovanou vakcínu proti VH-A i VH-B. Potíž je s očkováním v epidemiích VH-A. Nejen pro jeho nákladnost, ale i pro pozdní rozhodnutí o očkování a zpravidla též pro nízkou úroveň sanitace a zdravotního uvědomění ohrožených populačních skupin. Většinou je tvořeno cikáni se známým, svérázným způsobem života. Ani zde se nedaří imunizovat všechny exponované osoby.