

VAKCINACE PROTI VHA

Kpt. MUDr. Roman PRYMULA, CSc., mjr. doc. MUDr. Jiří BERAN, CSc., plk. prof. MUDr. Miroslav ŠPLÍNO, DrSc.
Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně, Hradec Králové
(rektor: plk. prof. MUDr. Josef Fusek, DrSc.)

Virová hepatitida typu A je závažným onemocněním s celosvětovým rozšířením, ale poměrně výraznou endemicitou. Poprvé bylo toto onemocnění popsáno jako samostatná forma v roce 1988 Botkinem. Virový původ onemocnění byl prokázán až v roce 1937. Důležitým mezníkem z hlediska vývoje poznání o VHA se stal rok 1969, kdy se Deinhardtovi povedl přenos na marmosety. V roce 1973 pak následovala první izolace ze stolice Feinstonem a Purcellem.

Skutečnost, že se jedná o závažné onemocnění, potvrzují celosvětové náklady spojené s nemocností na VHA, které se pohybují kolem 1,5 až 3,0 miliardy USD za rok. V této souvislosti se jako klíčová jeví otázka možné prevence. První zmínky o efektivním použití gamaglobulinu pocházejí z roku 1945. Od té doby se gamaglobulin celosvětově masově používá jak v indikaci postexpozici, tak v indikaci preexpozici. Přes poměrně vysokou protektivitu, která se podle různých autorů pohybuje mezi 80 až 90 %, vyskytuje se i celá řada negativních faktorů, které stimulovaly vědecké týmy celého světa k práci na vývoji vakcíny.

Vývoj vakcíny proti virové hepatitidě typu A se datuje začátkem 80. let. Ačkoliv se zprvu zdálo, že příprava komerční vakcíny bude otázkou několika měsíců, maximálně let, obtíže s růstem na buněčných kulturách vedly k značnému zpoždění a první životaschopná vakcína spatřila světlo světa až v roce 1991, kdy byla připravena Purcellem.

Přestože v současné době již existuje několik komerčně vyráběných očkovacích látek proti VHA (např. čínská), my se soustředíme na očkovací látku Havrix firmy SmithKline Beecham pro její dostatečnou bezpečnost a vynikající protektivitu. Vlastní příprava vakcíny probíhá podle následujícího schématu:

Schéma přípravy vakcíny Havrix

1. Tři týdny růst na MRC-5 buněčných kulturách
2. Harvesting
3. Čištění ultrafiltrací a chromatografickými technikami
4. Inaktivace formaldehydem
5. Adsorpce na hydroxid hlinitý
6. Konzervace phenoxyethanolem

Havrix vakcína proti hepatitidě A je sterilní suspenze obsahující formaldehydem inaktivovaný virus hepatitidy A (kmen HM 175) adsorbovaný na aluminium

hydroxid. Virus je kultivovaný na MRC-5 kultuře lidských diploidních buněk. Havrix odpovídá požadavkům na biologické preparáty Světové zdravotnické organizace (4).

Havrix je vakcína proti VHA v České republice prozatím neregistrovaná, i když registrace je již před ukončením. Zatím je možno použití řešit formou mimořádného dovozu se souhlasem hlavního hygienika ČR. Očkovací látka je registrovaná ve více evropských zemích.

Obsah virového antigenu se zjišťuje ELISA-testem. Každá dávka obsahuje nejméně 720 ELISA jednotek virového antigenu v 1 ml (1). Virus je adsorbovaný na 0,5 mg aluminia ve formě aluminium hydroxidu.

Havrix vyvolává imunitu proti hepatitidě A (HAV) indukovaním tvorby specifických anti-HAV protilátek. Do současné doby bylo iniciováno celkem více než 80 studií v řadě zemí, které zahrnovaly desetitisíce subjektů, včetně kontrol. V těchto studiích bylo dosud administrováno více než 60 000 dávek HM 175 - derivované vakcíny proti hepatitidě A. Tyto extenzivní zkušenosti ukázaly, že vakcína je dobře tolerovaná, způsobuje pouze nezávažné, přechodné místní reakce. Frekvence nežádoucích účinků po aplikaci havrixu se snižuje při dalších dávkách vakcíny a současně není rozdílná od frekvence nežádoucích reakcí při aplikaci jiných purifikovaných antigenů adsorbovaných na aluminium hydroxid. Většina nežádoucích reakcí nepřetrvává déle než 24 hodin.

Studie současně ukazují, že k sérokonverzi došlo v 95,7-99 % případů jeden měsíc po první dávce vakcíny (2, 3, 6, 9), u opakované dávky je efekt 100% (6, 9).

Geometrický titr protilátek po první dávce byl 167, po druhé 465 a po třetí 4133 mIU/ml, přičemž hraniční je hodnota 20 mIU/ml (3), některé prameny uvádějí i hodnotu 10 mIU/ml (10). Průměrný titr anti-HAV protilátek vyvolaný havrixem je vyšší než titr dosažený pasivní imunizací při použití specifického anti-HAV sérového imunoglobulinu. V podskupině náhodně vybraných jedinců se ukázalo, že vakcínou indukované anti-HAV protilátky nebyly kvalitativně rozdílné od specifických sérových HAV imunoglobulinů.

Dávkovací schéma a imunogenicit

Při užití klasické očkovací látky Havrix 720 ELISA jednotek používáme obdobné dávkovací schéma jako u Engerixu-B proti virové hepatitidě B, kdy se

doporučují dvě dávky v rozmezí dvou až čtyř týdnů s následující booster dávkou s odstupem šesti měsíců až jednoho roku. Obdobné dávkovací schéma se používá při vakcinaci dětí, ovšem očkovací látkou Havrix 360 ELISA jednotek. V současné době již byla firmou připravena jednodávková očkovací látka Havrix 1440 ELISA jednotek, u níž po jediné primární dávce následuje booster dávka s odstupem šesti až dvanácti měsíců. Takto navozená protektivní hladina by měla podle všech předpokladů přetrvávat až 10 let s tím, že za minimální protektivní hladinu považujeme deset až dvacet mIU/ml.

Zvažovala se i možnost akutního navození dostatečné protektivní hladiny. V tomto případě se doporučuje použít dvou dávek Havrixu 720 ELISA jednotek a aplikovat současně 1 ml do každého ramene. Rovněž se testovala možnost současného podání gamaglobulinu a havrixu. Zkušenosti s tímto postupem však jsou nejednotné, neboť někteří autoři tvrdí, že schopnost vakcíny navodit dostatečný titr protilátek bude výrazně snížena, jiní tvrdí, že současná aplikace havrixu a specifického imunoglobulinu nemá vliv na intenzitu sérokonverze, ale může dojít ke snížení hladiny titru anti-HAV protilátek než při aplikaci vakcíny samotné (4). V případě jejich simultánního podávání by měly být imunoglobulin i vakcína aplikovány na dvě rozličná místa.

Rovněž je možno havrix podávat současně s vakcínou proti VHB (Engerix-B) a hladiny protilátek vykazují shodné hodnoty jako u podání nezávislého (1).

Havrix podáváme intramuskulárně, ale ne do gluteální oblasti, v dávce 1 ml (1, 2, 4, 5, 7, 8).

V současné době se vyskytují i případy použití havrixu v indikaci postexpozice. Ačkoliv neexistují signifikantní teoretické předpoklady, které by osvětlovaly tento jev, empiricky byla zjištěna až překvapivě dobrá účinnost. Asi nejdále zatím pokročil MUDr. V. Příkazský, CSc. na Slovensku, který je koordinátorem výzkumu firmy SmithKline Beecham.

Protože možnost použití očkovací látky Havrix postexpozice by znamenala historický průlom v profylaxi proti VHA a vedla by postupně k vytlačení normálního gamaglobulinu z této indikace, rozhodli jsme se i my přistoupit k obdobné studii, která by vedla ke zjištění rychlosti nástupu a výše protilátek proti původci této virové hepatitidy po očkování jedinou dávkou havrixu v porovnání s gamaglobulinem. Proto byla vytvořena katedrou vojenské epidemiologie ve spolupráci s ÚVZÚ, VZÚ, NRL pro virové hepatitidy a dr. Příkazským "Studie postexpozice očkování příslušníků armády ČR proti hepatitidě A očkovací látkou Havrix v průběhu let 1994 až 1995" s následujícím designem.

Design studie

1. Zjištění kontaktu prvního stupně (kontakty s nemocným na společné ložnici, při společném

stravování, společné práci nebo ze společné stráže v posledních dvou týdnech před začátkem klinického onemocnění). Pro tuto studii rozumíme kontaktem prvního stupně kombinaci dvou a více z výše uvedených (rizikových) faktorů.

Odebrání anamnézy epidemiologické, rodinné a osobní podle schématu a zápis do struktury databáze:

Pořadové číslo	Nástupní termín
Jméno, příjmení	Datum aplikace
Rodné číslo	Klinický průběh
Útvar	ALT
Jednotka	AST
Funkce	
Město	
Datum kontaktu	
Data vyšetření	

2. Odebrání nulového séra pro zjištění IgM a Ig total anti-HAV a tím zjištění imunních nebo nemocných osob od všech kontaktů prvního stupně.
3. Rozdělení kontaktů náhodným výběrem na dvě skupiny. Kontakty se setřídí dle abecedy a přiřadí se jim pořadová čísla. Ta se pak napsaná na papírku uloží do neprůhledného boxu, odkud budou postupně střídavě čísla přidělována do skupin, počínajíc první skupinou.
4. Aplikace jedné dávky havrixu v co nejkratší době (maximálně do 7. dne) od zjištění prvního nemocného u všech kontaktů prvního stupně náhodně zařazených do první skupiny v dávce 1 ml i. m. do musculus deltoideus. Celkem bude k dispozici 200 dávek očkovací látky, což by mělo stačit na přibližně 10 epidemických ohnisek.
5. Aplikace gamaglobulinu kontaktům druhé skupiny v dávce 0,02 ml/kg i. m. do musculus gluteus do 7. dne od kontaktu s prvním nemocným. Bude celkově k dispozici 200 dávek gamaglobulinu stejné šarže, u které bude znám obsah anti-HAV protilátek.
6. Odebrání prvního, druhého a třetího vzorku séra v časovém intervalu:
 - a) první vzorek - za týden po očkování,
 - b) druhý vzorek - za dva týdny po očkování,
 - c) třetí vzorek - za čtyři týdny po očkování.
 U kontaktů bude zjišťován screening ALT, AST. V případě positivity se provede kvantitativní stanovení ALT a AST. Celkem bude odebráno pro každý vzorek jednorázovou injekční stříkačkou 10 ml plné krve. 2 ml budou odděleny pro screening ALT, AST. 8 ml bude centrifugováno, sérum bude odděleno a do 24 hodin po odběru zamraženo na -20 °Celsia do doby vyšetření protilátek.
7. Zjištění dynamiky protilátek IgM a IgG anti-HAV z odebraných vzorků v Národní referenční laboratoři Státního zdravotního ústavu v Praze (1994-1995).
8. Zpracování výsledků do celkové zprávy, včetně tabulek a grafů.

Závěr

Zavedení inaktivované očkovací látky Havrix přináší efektivní možnost jejího použití jak v indikaci preexpozici u rizikových skupin, zejména cestovatelů do rizikových oblastí, včetně vojáků UNPROFOR, tak i postexpozici. Zatímco použití havrixu v této indikaci je detailně odzkoušeno a v mnoha státech se již rutinně provádí, využití havrixu jako postexpozici profylaxe proti VHA zůstává dosud na úrovni klinického kontrolovaného pokusu.

Souhrn

Práce ukazuje možnosti použití nové očkovací látky Havrix firmy SmithKline Beecham proti virové hepatitidě A.

Havrix vakcína proti hepatitidě A je sterilní suspenze obsahující formaldehydem inaktivovaný virus hepatitidy A (kmen HM 175) kultivovaný na MRC-5 kultuře lidských diploidních buněk a adsorbovaný na aluminium hydroxid. Každá dávka Havrixu 720 obsahuje nejméně 720 ELISA jednotek virusového antigenu v 1 ml. Virus je adsorbovaný na 0,5 mg aluminia ve formě aluminium hydroxidu.

Inaktivovaná očkovací látka Havrix přináší efektivní možnost jejího použití jak v indikaci preexpozici u rizikových skupin, tak i postexpozici. V závěru je předložen design studie postexpozicičního použití havrixu v AČR.

Literatura

1. AMBROSCH, F. et al.: Simultaneous vaccination against hepatitis A and B: results of a controlled study. *Vaccine*. 1992, 10, s. 142-145.
2. ANDRE, F. E. et al.: Clinical assessment of the safety and efficacy of an inactivated hepatitis A vaccine : rationale and summary of findings. *Vaccine*. 1992, 10, s. 160 - 168.
3. LEE, S. D. et al.: Immunogenicity of inactivated hepatitis A vaccine in children. *Gastroenterology*, Apr. 1993, 104, s. 1129-1132.
4. LEENTVAAR-KUIJPERS, A. et al.: Simultaneous passive and active immunization against hepatitis A. *Vaccine*. 1992, 10, s. 138-141.
5. MAO, J. S.: Development of live, attenuated hepatitis A vaccine (H2-strain). *Vaccine*. 8, 1990, 6, s. 523-4.
6. RIEDEMANN, S. et al.: Placebo-controlled efficacy study of hepatitis A vaccine in Valdivia, Chile. *Vaccine*. 1992, 10, s. 152-155.
7. STEFFEN, R.: *Reisemedizin*. Berlin - Heidelberg - New York, Springer 1984, s. 175.
8. TILZEY, A. J. et al.: Effect of hepatitis A vaccination schedules on immune response. *Vaccine*. 1992, 10, s. 121-123.
9. WINOKUR, P. L. - Stapleton, J. T.: Immunoglobulin prophylaxis for hepatitis A. *Clin. Infect. Dis.* 14, 1992, 2, s. 580-600.
10. ZAAIJER, H. L. et al.: Hepatitis A antibody titres after infection and immunization: implications for passive and active immunization. *J. Med. Virol.*, May 1993, 40, s. 22-27.

Klíčová slova: Vakcinace; Virová hepatitida A; Havrix.

Do redakce došlo 21. 10. 1994