

616.988.52:614.47

MIMOŘÁDNÉ OČKOVÁNÍ DĚTÍ PROTI VIROVÉ HEPATITIDĚ A

Mjr. doc. MUDr. Jiří BERAN, CSc., mjr. doc. MUDr. Roman PRYMULA, CSc.
Katedra vojenské epidemiologie Vojenské lékařské akademie J. E. Purkyně, Hradec Králové
(rektor: plk. doc. MUDr. Svatopluk Býma, CSc.)

Úvod

V druhé polovině července 1997 se Ministerstvo zdravotnictví České republiky rozhodlo, že bude preventivně očkovat proti virové hepatitidě A (VHA) děti ze záplavami postižených oblastí ve věkové skupině 2-15 let. V konečné fázi kalkulací se počítalo s investicí kolem 120 milionů Kč pro zajištění zdárného průběhu očkování. S tímto záměrem pak byli seznámeni čeští zástupci světových výrobců očkovací látky proti VHA.

V dalším vývoji situace se ukázala velkorysost jak USAID (Americká agentura pro mezinárodní rozvoj), která nakoupila vakcínu od firmy Merck (MSD), tak firmy SmithKline Beecham (SKB), která se rozhodla poskytnout určité množství vakcín zdarma.

Česká republika tak získala příslib bezplatného dodání dostatečného množství očkovací látky. Nejdříve dorazila do republiky 13. srpna 1997 první část dodávky (celkem 21 000 dávek pro 7000 dětí) pediatrické verze vakcíny HAVRIX™ (360 EL.U) od firmy SKB a 1450 dávek od belgické vlády. Firma MSD by měla prostřednictvím USAID postupně dodat celkem 140 000 dávek VAQTA™ (25 U).

V průběhu přípravné fáze vakcinace se nicméně ústy dvou významných představitelů resortu Ministerstva zdravotnictví ČR dostalo k veřejnosti několik informací, které by mohly být mylně interpretovány. Především šlo o výroky, že očkovací látka proti VHA dodaná americkou stranou je rekombinantní vakcínou a že není třeba očkovat děti do věku 2 let, protože jsou chráněny proti VHA mateřskými protilátkami.

Cílem tohoto sdělení je prezentace našich názorů a dosavadních zkušeností s tímto očkováním spolu s přesnou informací o použitých očkovacích látkách. Předpokládáme, že by toto sdělení mohlo být velmi užitečné pro všechny lékaře, kteří se denně setkávají s vakcinací proti VHA u dětí.

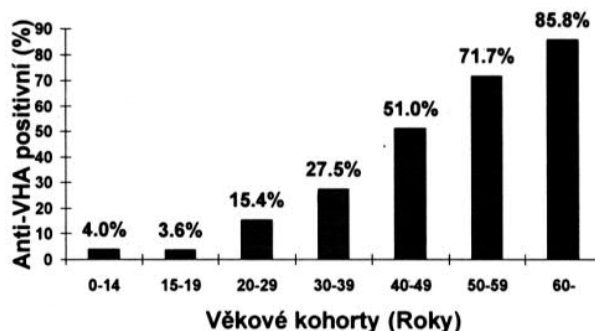
Důvody pro zavedení očkování proti VHA u dětí v oblastech postižených záplavami

Často se ve sdělovacích prostředcích spekulovalo o tom, o jaký typ očkování se jedná (pravidelné, zvláštní, mimořádné). Podle našeho názoru půjde v každém případě o očkování mimořádné, které nařizuje Hlavní hygienik ČR v případě nebezpečí epidemie nebo v případě důležitých zdravotních zájmů u veškerého obyvatelstva nebo určité skupiny osob.

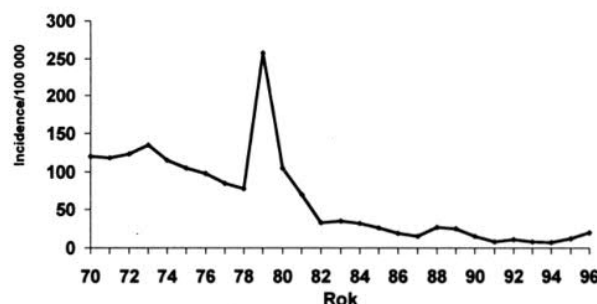
Hlavní důvody, které vedly Ministerstvo zdravotnictví ČR k vyhlášení tohoto mimořádného očkování, byly zhruba čtyři:

1. Nízká promořenost VHA v české populaci

Na základě sérologického přehledu, pro který byly odebrány vzorky sér na podzim roku 1996 a vyšetřeny na počátku roku 1997 Národní referenční laboratoří pro virové hepatitidy při Státním zdravotním ústavu v Praze, se zjistilo, že promořenost proti VHA je velmi nízká u nižších věkových skupin obyvatelstva, především pak u těch (graf 1), kteří neměli žádnou možnost přijít do kontaktu s kontaminovaným vehikulem v rámci rozsáhlé epidemie VHA, která probíhala v České republice v roce 1979 (graf 2) (5, 6).



Graf 1 Séroprevalence anti-VHA protilátek v české populaci z roku 1996 (data poskytnuta firmou SKB)



Graf 2 Incidence VHA v České republice (čerpáno z dat CEM SZÚ v Praze)

2. Aktuální snížení hygienického standardu

V oblastech postižených záplavami došlo k výraznému posílení možnosti přenosu VHA mezi obyvatelstvem. To bylo způsobeno především následujícími faktory:

- byl porušen systém odstraňování odpadních látek z domácností a odpadní hmoty ze stávajících

cích septiků a kanalizací byly vodou rozšířeny na rozsáhlé území;

- došlo k průsaku a kontaminaci vodních zdrojů patogenními agens, z nichž některá můžeme lehce diagnostikovat (bakteriální znečištění) a která nám signalizovala, že dochází k fekálnímu znečištění zdrojů pitné vody. Tyto důvody vedly k domněnce, že by voda mohla být kontaminována i virem VHA, který se ovšem velmi těžko prokazuje - na jeho přítomnost jsme upozorňováni především nepřímým průkazem bakteriálního znečištění;
- z objektivních důvodů byly porušeny základní hygienické návyky mezi postiženým obyvatelstvem.

Obdobné důvody jsou prezentovány i v zahraniční literatuře jako relevantní důvody pro zahájení vakcinace (19, 25).

3. Inaparentní průběh infekce u dětí

Přibližně 30 % hlášených případů VHA je u dětí do 15 let věku (9). Zvláště pak u dětí (na rozdíl od dospělých) se mohou objevovat těžko diagnostikovatelné nebo asymptomatické formy infekce a tyto děti pak mohou být z populačního hlediska „nebezpečným“ zdrojem infekce pro ostatní (11, 21). Tento fakt umožňuje lehké a nerozpoznané šíření infekce v rámci jednoho regionu a klinikům či epidemiologům se může opticky zdát, že nejvíce postiženou skupinou jsou právě dospělí, pro snadnou diagnózu onemocnění díky většinou plně vyjádřeným klinickým symptomům (11). Mezi nimi samozřejmě dominuje především žloutenka, která je varovným signálem a která vždy odstartuje řetěz adekvátních represivních protiepidemických opatření (izolace, observace, gamaglobulinizace atd.).

4. Lehké šíření VHA v kolektivu

Z literatury i z našich praktických zkušeností je známo, že virová hepatitida A se velmi dobře šíří v kolektivních zařízeních, jako jsou školky, školy, internátní zařízení či armádní útvary především z důvodu úzkého kontaktu všech osob (5, 6, 17, 22). Šíření v kolektivu s úzkými vazbami je velmi jednoduché zvláště proto, že ke vzniku onemocnění stačí malá infekční dávka viru VHA.

Tento důvod pro vakcinaci není zdůrazňován jen možným šířením ve školách po zahájení školního roku, ale především v současnosti existujícím provizorním ubytováním či nutným zvyšováním ubytovací kapacity, např. v azylových domech. Nezanedbatelným zdrojem infekce může být užší kontakt s rómskou populací, ve které je incidence VHA mnohem vyšší než v běžné populaci (20).

V současnosti se i v České republice diskutuje o otázce represivního postupu při řešení epidemie v kolektivních zařízeních a jedním ze závěrů je, že pokud nemůžeme zaručit udržení určitého hygienického standardu a tím vlastně přerušit cest přenosu (jesle, psychiatrická uzavřená oddělení),

je nutné namísto gamaglobulinu aplikovat očkovací látku proti virové hepatitidě A především pro její možný postexpoziční efekt (1, 3, 8, 11, 16, 20).

Mimořádné očkování vybrané skupiny osob

Vakcinace dětí ve věku 2-15 let v záplavami postižených oblastech je chápána v našem případě především jako očkování preexpoziční, které má preventivně zabránit rozvoji infekce u jednotlivých dětí.

Zároveň je možné předpokládat, že takto provedená imunizace bude mít i výrazný postexpoziční efekt. To znamená, že pokud v dětském kolektivu budou děti se skrytým onemocněním, dojde k přerušení cest přenosu, snížení vnímavosti populace a onemocnění se v této dětské populaci přestane šířit.

Je však nutné počítat z globálního hlediska také s částečně negativním dopadem vakcinace. Tato domněnka vychází z deterministického modelu infekce VHA zpracovaného Nigelem Gayem (10). Model předpokládá, že infekce VHA se bude podstatně lépe šířit v dospělé populaci, zvláště pak ve věkové skupině 18-30 let, která má rovněž nízkou promořenost virovou hepatitidou A. To je způsobeno zvýšenou silou infekce (force of infection) a vysokým ukazatelem efektivní reprodukce v rámci epidemie (effective reproductive number) u této relativně VHA nedotčené věkové skupiny. Opticky se nám potom bude zdát, že přibude infekčních onemocnění ve vyšších věkových kohortách, které je ovšem způsobeno zúžením populačního prostoru pro šíření infekce a v modelovém pojetí pak zvýšením kontaktů mezi zdroji infekce a vnímavými osobami.

Pro obdobný příklad nemusíme chodit daleko do historie a stačí si vzpomenout na vakcinaci proti Neisseria meningitidis typ C v roce 1993 na území severní Moravy, které mělo výrazně pozitivní efekt na sledovanou skupinu mladých lidí, nicméně mělo za následek přesunutí onemocnění a úmrtí do nejnižších věkových skupin a další distribuci této choroby do jiných částí České republiky, kde se podle prokázaných sérologických přehledů onemocnění předtím nevyskytovalo (14).

Pokud se budeme chtít seriózně zabývat otázkou, zda mají děti do 2 let věku dostatečný ochranný titr protilátek na minimální hladině 20 mIU/ml, musíme zvažovat několik faktorů, které tento fakt ovlivňují. Vzhledem k výsledkům sérologického přehledu předpokládáme, že přibližně 90 % dětí tyto protilátky nebude mít (průměrný věk českých matek je okolo 25 let). Mateřské protilátky mohou být dítěti předány pouze v tom případě, že je matka má ve své imunologické dispozici (tj. pokud prodělala infekci VHA).

Dalšími faktory, které ovlivňují délku mateřských protilátek, je doba od porodu a kojení. Nedá se

předpokládat, že protilátky budou přetrvávat déle než 4-6 měsíců po porodu. Při současném trendu kojení v České republice, které v průměru nepřesahuje několik měsíců, se dá předpokládat, že děti by po jednom roce věku neměly mít žádné mateřské protilátky.

Použité vakcíny pro mimořádné očkování

Při mimořádném očkování proti VHA u dětí ve věku od 2 do 15 let budou použity dvě vakcíny proti virové hepatitidě A, které byly dodány firmou Merck (vakcína VAQTA™) a firmou SmithKline Beecham (vakcína HAVRIX™). V obou případech jde o inaktivované vakcíny.

Příprava očkovacích látek

Obě inaktivované vakcíny proti VHA jsou připravovány metodami podobnými těm, které jsou použity pro inaktivovanou poliovakcínu (2, 18). Virus roste na buněčné kultuře lidských fibroblastů, je čištěn od buněčných lysátů ultrafiltrací nebo vylučovací gelovou chromatografií. Vakcíny jsou připraveny z odlišných kmenů viru, které jsou inaktivovány formalínem a jsou adsorbovány na aluminium hydroxid a v případě HAVRIX™ je ještě přidáván jako prezervans 2-phenoxyetanol. U HAVRIX™ je obsah antigenu u finálního produktu určen reaktivitou v kvantitativní imunoassay pro VHA antigen. Výsledná síla vakcíny je vyjádřena ELISA jednotkami EL.U (ELISA Units). Pro VAQTA™ je obsah antigenu v jednotkách U (units) VHA antigenu.

Skladování vakcín

Vakcíny proti virové hepatitidě A by měly být skladovány a zasílány při teplotě od +2 °C do +8 °C a neměly by být zmrazovány. Nicméně reaktogenita a imunogenita obou vakcín skladovaných při teplotě 37 °C do jednoho týdne není odlišná od vlastností vakcín skladovaných při doporučené teplotě (26).

Způsob a schéma aplikace, dávkování

Obě vakcíny by měly být aplikovány hluboko intramuskulárně, a proto se místo gluteální krajiny doporučuje deltový sval, v němž svalová hmota vždy výrazně převyšuje tloušťku tukové vrstvy.

Pro pediatrické použití má HAVRIX™ v České republice v současnosti licenci ve dvou formulacích, a to 360 EL.U/dávka v třídávkovém schématu pro děti ve věku 1-15 let a 720 EL.U/dávka v dvoudávkovém schématu pro osoby ve věku od 1 roku do 18 let.

VAQTA™ v ČR prozatím licenci nemá, ale dá se předpokládat, že budou schválena schémata používaná v USA. Ta jsou povolena prostřednictvím FDA pro pediatrickou praxi ve věku od 2 do 17 let, kdy se používá polovina dávky pro dospělé (25 U ve dvoudávkovém schématu) (tabulka 1).

Tabulka 1

Doporučené dávkování očkovacích látek HAVRIX™ a VAQTA™

(Zdroj: Registrační materiály HAVRIX™ pro SÚKL a MMWR, 1996, Vol. 45, No. RR-15:13)

Vakcína	Věk	Dávka	Objem	Počet dávek	Schéma aplikace (měsíce)
HAVRIX™	1-15	360 EL.U	0,5 ml	3	0, 1, 6
HAVRIX™	1-18	720 EL.U	0,5 ml	2	0, 6-12
VAQTA™*	2-17	25 U	0,5 ml	2	0, 6-18

*Předpokládané a pravděpodobně SÚKL schválené použití

Imunogenita u dětí a adolescentů

Devadesát procent dětí ve věku 1 roku do 17 let, u kterých je aplikován 360 EL.U HAVRIX™ ve schématu 0, 1, 6 měsíců, vytváří protektivní hladinu celkových anti-HAV protilátek po první dávce (4, 7, 15, 12). Za jeden měsíc po druhé dávce mají všechny osoby protektivní titr protilátek, který přetrvává až ke třetí dávce v 6. měsíci. Jeden měsíc po třetí dávce GMT narůstá přibližně desetkrát a přetrvává velmi dlouho.

U devadesáti devíti procent dětí a adolescentů ve věku 2 až 18 let, u kterých byl aplikován dvoudávkový HAVRIX™ (720 EL.U, 0, 6měsíční interval), můžeme nalézt protektivní titr protilátek po aplikaci první dávky (tabulka 2).

U dětí od 2 do 17 let je možno použít rozličná dvoudávková schémata s aplikací VAQTA™, která se odlišují především dobou mezi první a druhou dávkou vakcíny. VAQTA™ má podobné imunogenní vlastnosti jako HAVRIX™. Od 97 do 100 % dětí má protektivní hladinu protilátek jeden měsíc po první dávce a 100 % po aplikaci druhé dávky v měsíci 6, 12 nebo 18 (tabulka 3).

Imunogenita u dětí ve věku do 2 let

V současné době můžeme hodnotit imunogenitu vakcíny u dětí do 2 let, protože jsou k dispozici data z několika proběhlých klinických studií.

Podle těchto výsledků mělo 100 % dětí bez pasivně získaných mateřských protilátek, u kterých byla aplikována vakcína HAVRIX™ (360 EL. U) ve 2, 4 a 6 měsících života, průměrný protektivní titr protilátek (GMT) 794 ml U/ml již jeden měsíc po třetí dávce (23).

U dětí, které měly pasivně získané mateřské protilátky, byl GMT snížený.

V případě vakcíny VAQTA™ byla zkoušena rozličná schémata s různým obsahem antigenu (13, 25, 50 U), přesná data však zatím nejsou k dispozici.

Reaktogenita

Po aplikaci obou typů vakcín se mohou objevovat nežádoucí vedlejší reakce, ať už místní (za-

Tabulka 2

Výsledky imunogenity vakcíny HAVRIX™

(Zdroj: MMWR, 1996, Vol. 45, No. RR-15:15)

			% sérokonverze po první dávce					
Věk	Dávka	Schéma	15 dnů	1. měsíc	3. měsíc	6. měsíc	7. měsíc	15. měsíc
0-1	360 EL.U.	2, 4, 6*	-	-	-	-	100	100
GMT			-	-	-	-	794	231
1-17	360 EL.U.	0, 1, 6	-	95	100	100	100	100
GMT			-	179	433	308	3831	1069
2-18	720 EL.U.	0, 6	93	99	-	-	100	-
GMT			243	253	-	-	2576	-

*Měsíce fyzického života dětí

Tabulka 3

Výsledky imunogenity vakcíny VAQTA™

(Zdroj: MNWR, 1996, Vol. 45, No. RR-15:16)

			% sérokonverze po první dávce						
Věk	Dávka	Schéma	1. měsíc	6. měsíc	7. měsíc	12. měsíc	13. měsíc	18. měsíc	19. měsíc
2-17	25 U	0,6	98	97	100	-	-	-	-
GMT			37	69	6755	-	-	-	-
2-17	25 U	0,12	100	100	-	95	100	-	-
GMT			46	57	-	52	12 799	-	-
2-17	25 U	0,18	100	100	-	-	-	89	100
GMT			48	252	-	-	-	39	9792

rudnutí, otok a bolestivost v místě injekce), nebo celkové (zvýšená teplota, malátnost, únavnost). Ve většině případů mají charakter fyziologické nebo vystupňované fyziologické reakce typické po vakcinaci. Většinou jsou přechodné, mírné a velmi rychle vymizí.

V případě vakcíny HAVRIX™ jsme se o tom mohli přesvědčit i na našem území (Mladá Boleslav), kde v prosinci 1996 a lednu 1997 bylo aplikováno v dětské populaci přibližně 10 000 dávek vakcíny bez závažné nežádoucí reakce.

Kontraindikace

Vakcíny jsou kontraindikovány u jedinců, kteří jsou hypersenzitivní na jakoukoli součást vakcíny. Pokud se u některého z nich vystupňuje fyziologická reakce ihned po první dávce, je doporučeno vakcinaci neopakovat.

Mezi faktory, které snižují imunogenitu a tím i GMT obou popisovaných vakcín, patří především předcházející nebo současná aplikace gamaglobulinu (24). Podobné snížení je pozorováno u dětí, které pasívně získaly protilátky z důvodu předcházející infekce matky (23).

Simultánní aplikace s jinými vakcínami

Existuje jenom omezený počet dat ze studií, která ukazují, že současné podání vakcín proti VHA s vakcínami proti diftérii, polioviru (perorální nebo inaktivované), tetanu, tyfu, choleře a vzteklině nesnižují imunitní odpověď a není hlášena zvýšená frekvence nežádoucích reakcí (13).

Obdobné nálezy jsou zjišťovány při současném podání vakcín HAVRIX™ nebo VAQTA™ s očkovací látkou proti virové hepatitidě B.

Závěr

Obě vakcíny, které byly nabídnuty České republice zdarma pro očkování dětské populace v oblastech postižených záplavami, jsou naprosto srovnatelné, inaktivované, vysoce purifikované produkty splňující vysoký standard kladený na pediatrické vakcíny americkou FDA či patřičnou komisí EU.

Z tohoto důvodu nepředpokládáme, že by se měly objevit potíže se zhodnocením vakcíny VAQTA™ v našem Státním ústavu pro kontrolu léčiv v rámci mimořádného dovozu.

Nicméně mezi oběma vakcínami je možno nalézt drobné rozdíly, které je nutno při praktické realizaci očkování vzít v úvahu:

- HAVRIXTM má doložený postexpoziční efekt v rámci velkých epidemických vzplanutí.
- HAVRIXTM 360 EL.U/dávka je možno případně použít ve věkové kohortě pod dva roky věku, kde se nedá předpokládat schválení pro použití VAQTATM, protože předpokládáme, že SÚKL bude vycházet v časové tísní z informací a doporučení americké FDA.
- VAQTATM umožňuje v pediatrické praxi pouze dvoudávkové schéma. Zde bychom se přiklonili pro aplikaci druhé dávky za 9 měsíců po první, tj. v červnu 1998. Tím se vyhneme vakcinaci druhou dávkou v zimě a jarních měsících (očkování proti polio) a výrazně zvýšíme GMT ještě před zahájením letních prázdnin. Tato doba je totiž u dětí vždy spojována s nižším hygienickým standardem.

Ať již bude praktická realizace plánované vakcinace jakákoli, stále platí nabídka rektora Vojenské lékařské akademie na vyslání týmu 15 lékařů a 15 středních zdravotnických pracovníků, který by zdarma pomohl při očkování v postižených oblastech.

Souhrn

V druhé polovině července 1997 se Ministerstvo zdravotnictví České republiky rozhodlo, že bude preventivně očkovat proti virové hepatitidě A (VHA) děti ve věkové skupině 2-15 let v oblastech postižených záplavami.

Autoři sdělení prezentují své názory a dosavadní zkušenosti s tímto očkováním a podávají přesné informace o použitých očkovacích látkách.

Hlavními důvody, které vedly Ministerstvo zdravotnictví ČR k vyhlášení mimořádného očkování, byly zejména nízká promořenost VHA v české populaci, aktuální snížení hygienického standardu, inaparentní průběh infekce u dětí a snadné šíření VHA v kolektivu.

Při mimořádném očkování proti VHA u dětí ve věku od 2 do 15 let budou použity dvě vakcíny proti virové hepatitidě A, které byly dodány firmou Merck (vakcína VAQTATM) a firmou SmithKline Beecham (vakcína HAVRIXTM). V obou případech se jedná o inaktivované vakcíny.

Obě vakcíny jsou naprosto srovnatelné, inaktivované, vysoce purifikované produkty splňující vysoký standard kladený na pediatrické vakcíny americkou FDA či příslušnou komisí EU.

Literatura

1. ARCARI, C. et al.: An economic analysis of the use of hepatitis A vaccine to control community epidemics. *Clin. infect. Dis.*, 1996, 23, s. 911.

2. ARMSTRONG, M. E. et al.: Development of the formalin-inactivated hepatitis A vaccine, VAQTA from the live attenuated virus strain CR326F. *J. Hepatol.*, 1993, 18, S20 až 26.
3. AVERHOFF, F. et al.: Use of inactivated hepatitis A vaccine to interrupt a community-wide hepatitis A outbreak. In: Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). American Society for Microbiology, 1996, 176.
4. BALCAREK, K. B. et al.: Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in preschool children. *J. infect. Dis.*, 1995, 171 (suppl 1), S70-72.
5. BERAN, J. et al.: Seroprevalence anti-HAV protilátek u českých vojáků U.N. jednotek - návrh vakcinačního schématu proti VHA. *Epidem. Mikrobiol. Imunol.*, 1995, 44, s. 165-168.
6. BERAN, J. et al.: The Seroprevalence of the „Total“ anti-HAV antibody in the Czech Republic. In: 20 International Congress of Chemotherapy (CC), 1997, 67.
7. CLEMENS, R. et al.: Clinical experience with an inactivated hepatitis A vaccine. *J. infect. Dis.*, 1995, 171 (suppl 1), S44 až 49.
8. CRAIG, A. S. et al.: Use of hepatitis A vaccine to control a community-wide outbreak. *Clin. infect. Dis.*, 1996, 23, s. 911.
9. CDC. Hepatitis surveillance report no. 56. Atlanta: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, CDC, 1996.
10. GAY, N. J.: A model of long-term decline in the transmissibility of an infectious disease: Implications for the incidence of hepatitis A. *Int. J. Epidemiol.*, 1996, 25, č. 4, s. 854-862.
11. HADLER, S. C. et al.: Hepatitis A in day-care centers: a community-wide assessment. *N. Engl. J. Med.*, 1980, 302, s. 1222-1227.
12. HORNG, Y. C. et al.: Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in healthy children. *Pediatr. infect. Dis. J.*, 1993, 12, s. 359-362.
13. KRUPPENBACHER, J. et al.: Co-administration of an inactivated hepatitis A vaccine with other travellers vaccines: interference with the immune response. In: Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). American Society for Microbiology, 1994, 256.
14. MACHULA, F. - BALKOVSKÝ, B. - LIPOVSKÝ, A.: Epidemiologie meningokokových nákaz ve vojenských kolektivech na spádovém území VZÚ Plzeň v letech 1994-1995. *Epidem. Mikrobiol. Imunol.*, 1996, 45, s. 111-116.
15. McMAHON, B. J. et al.: Immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in Alaska native children and native and non-native adults. *J. infect. Dis.*, 1995, 171, s. 676-679.
16. McMAHON, B. J. et al.: A program to control an outbreak of hepatitis A in Alaska by using an inactivated hepatitis A vaccine. *Arch. pediatr. adolesc. Med.*, 1996, 150, s. 733 až 739.
17. NIU, M. T. et al.: Multistate outbreak of hepatitis A associated with frozen strawberries. *J. infect. Dis.*, 1992, 166, s. 518-524.
18. PEETERMANS, J.: Production, quality control and characterization of an inactivated hepatitis A vaccine. *Vaccine*, 1992 (suppl 1), S99-101.
19. POOLE, C. J. - SHAKESPEARE, A. T.: Should sewage workers and carers for people with learning disabilities be vaccinated against hepatitis A? *Brit. med. J.*, 1993, 306, s. 1102.
20. PRIKAZSKY, V. et al.: Interruption of an outbreak of hepatitis A in two villages by vaccination. *J. med. Virol.*, 1994, 44, s. 457-459.
21. ROSENBLUM, L. S. et al.: Hepatitis A outbreak in a neonatal intensive care unit: risk factors for transmission and evidence of prolonged viral excretion among preterm infants. *J. infect. Dis.*, 1991, 164, s. 476-482.
22. SHAPIRO, C. N. - HADLER, S. C.: Significance of hepatitis in children in day care. *Semin. pediatr. infect. Dis.*, 1990, 1, s. 270-279.
23. SHAPIRO, C. N. et al.: Effect of maternal antibody on immunogenicity of hepatitis A vaccine in infants. In: Interscience

- Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). American Society for Microbiology, 1995, 190.
24. SJOGREN, M. H. et al.: Immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine. *Ann. intern. Med.*, 1991, 114, s. 470 až 471.
25. SKINHOJ, P. et al.: Infectious liver diseases in three groups of Copenhagen workers: correlation of hepatitis A infection to sewage exposure. *Arch. environ. Health*, 1981, 36, s. 139-143.

26. WIEDERMANN, G. - AMBROSCH, F.: Immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine after exposure at 37 degrees C for 1 week. *Vaccine*, 1994, 12, s. 401-402.

Klíčová slova: Očkování; Virová hepatitida A; HAVRIXTM, VAQTATM.

Do redakce došlo 19. 8. 1997