

616.988.52A:616-036.22:356.33:614.47:355.1(437.1/2):355.357

SÉROPREVALENCE ANTI-HAV PROTILÁTEK U ČESKÝCH JEDNOTEK UNPROFOR NÁVRH VAKCINACE PROTI VHA

Mjr. doc. MUDr. Jiří BERAN, CSc., ¹mjr. MUDr. Petr DOUDA, kpt. doc. MUDr. Roman PRYMULA, CSc.,
plk. prof. MUDr. Miroslav ŠPLÍŇO, DrSc., ¹pplk. MUDr. Petr GÁL, Ing. Rudolf RYCHLÝ, CSc.
Katedra epidemiologie Vojenské lékařské akademie J. E. Purkyně, Hradec Králové
(rektor: plk. prof. MUDr. Josef Fusek, DrSc.)
¹Vojenský zdravotní ústav, České Budějovice
(ředitel: pplk. MUDr. Petr Gál)

Úvod

Virová hepatitida A vzniká infekcí virem hepatitidy A (6, 16, 22), který se řadí mezi picornaviry s jednovláknovou RNA a je většinou přenášen fekálně-orální cestou. Toto onemocnění je endemické především v rozvojových zemích a je vždy spojeno s nízkou úrovní hygienického standardu (8, 9). Česká republika se často ve statistikách vykazuje jako země s nízkou endemicitou. Pro ni je typická séroprevalence anti-HAV protilátek vyšší než 80 % ve věku nad 50 let (6, 11, 14, 18, 19, 26, 27).

Všichni pracovníci jednotek OSN, kteří pracují v ohniscích konfliktů, kde se objevuje nízká úroveň sanitace, jsou preventivně očkováni proti VHA. Očkování je možné provádět podle několika schémat, vždy podle toho, kolik času zbývá do odjezdu U. N. jednotky do místa působení.

V Armádě České republiky je jednotka vytvořena teprve 5 týdnů před odjezdem. Ve vysokém procentu (mezi 90 až 95 %) sem vstupují civilisté. Oba faktory jsou významnou limitací pro možné kompletní očkování proti virové hepatitidě A.

Dalším velmi významným omezením pro očkování je skutečnost, že jednotka v místě konfliktu

působí pouze po dobu 6 měsíců a původní civilisté se vrací zpět do civilu. Proto bude postačovat, aby v případném vakcinačním schématu přetrvával dostatečný titr protilátek (20 mIU) (21, 24) pro ochranu proti hepatitidě A po tuto dobu.

V případě našich kontingentů, které působily a působí na území bývalé Jugoslávie, se vakcinace proti VHA vakcínou Havrix dosud neprovádí.

Cíle

Prvním cílem studie bylo získat data o promořenosti VHA mezi českými vojáky U. N. jednotek před jejich odjezdem do místa působení. Protože mnozí z nich přicházejí do armády z civilu (v naší studii 92,8 %), nejsou výsledky vnitřně validní jen pro vyšetřovaný soubor, ale je možno některé poznatky o promořenosti aplikovat na běžnou mužskou populaci České republiky. Podle těchto výsledků můžeme usuzovat i na promořenost v ženské populaci naší země, protože dle dostupných literárních pramenů distribuce onemocnění není závislá na pohlaví (15, 19, 20).

Druhým cílem je určit vhodný vakcinační postup v závislosti na délce přípravy jednotky před odjezdem, promořenosti jednotky a dosavadních znalostech vakcinace. Ta musí být účelná, dostatečná a levná.

Metodika

Vzorky sér byly získávány náhodně (každý druhý) v průběhu vstupního vyšetření ve Vojenské nemocnici České Budějovice ještě před odjezdem vojáků. Počet vyšetřených v nemocnici kolísá podle roku vytvoření jednotky (1991-1994), protože především v posledních letech byla vyšetření prováděna i v jiných vojenských nemocnicích. Séra byla vyšetřována v průběhu prosince 1994 ve Vojenském zdravotním ústavu České Budějovice. Vyšetření byla prováděna metodou MEIA (Microparticle Enzyme Immunoassay) v plně automatizovaném systému IMx za použití vyšetřovacích setů HAVAB firmy Abbott. Ty jsou vhodné především pro zjištění přirozených protilátek (4). Pozitivní titr "totál" protilátek byl nastaven 35 mIU anti-HAV.

Vyšetřované osoby jsme rozdělili do čtyř věkových kategorií po deseti letech (20-29, 30-39, 40 až 49, 50-59), kde byla distribuce vzorků 23,3 %, 50,0 %, 25,0 %, 1,7% (tabulka 1). V těchto věkových kategoriích jsme zjišťovali počty anti-HAV pozitivních a negativních vzorků. Jejich poměrem pak byla určena séroprevalence anti-HAV protilátek v kohortách.

Celkem bylo získáno během čtyř let 667 vzorků sér, z nichž 19 muselo být vyřazeno pro malé množství (méně než 50 μ l) nebo hemolýzu. Celkem bylo tedy vyšetřováno 648 vzorků. Ty byly

získány v letech 1991-1994 (1991 - 65, 1992 - 296, 1993 - 265, 1994 - 22). Rozložení vzorků ukazuje schéma 1.

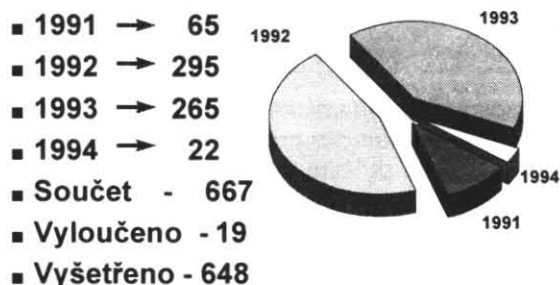


Schéma 1 Počty vzorků sér náhodně vybraných do studie v letech 1991-1994

Výsledky a diskuse

Přehled absolutních počtů vyšetřených vzorků ve věkových kohortách uvádí tabulka 1. Vyšetřením bylo určeno 249 vzorků pozitivních (38,4 %) a 399 vzorků negativních (61,6 %). Séroprevalence protilátek anti-HAV u českých vojáků U. N. jednotky uvádí poslední sloupec této tabulky, včetně zjištěných intervalů spolehlivosti. Ta narůstá od 27,8 % v první věkové kohortě až po 72,7 % v poslední věkové kohortě, tj. ve věku od 50 do 59 let věku (graf 1). To koresponduje s údaji v Německu a Holandsku (19, 23), kde byla séroprevalence zjišťována v identických věkových kohortách. Z tabulky 1 i grafu 1 je jasně vidět nárůst séroprevalence anti-HAV s věkem. Průměrná promořenost v jednotce byla 38,4 % a je téměř shodná s údaji v populaci USA (15, 20). Tyto výsledky byly zjištěny v průběhu studie NHANES II (National Health and Nutrition Examination Survey) v letech 1976-1980. Byl vybrán rozsáhlý reprezentativní soubor, kde celková prevalence anti-HAV byla kolem 38 %. V jednotlivých věkových kohortách postupně narůstala a v poslední (nad 50 let) dosahovala 74 % (15, 20).

Výsledky naší studie ukazují velmi nízkou promořenost v nižších věkových kategoriích. Promořenost neboli poměr pozitivních a negativních vzorků v celém souboru byl 1:1,4. Poměr negativních a pozitivních vzorků v jednotlivých věkových kohortách byl 1:0,3; 1:0,6; 1:1; 1:2,7.

Kromě doporučení OSN očkovat všechny pracovníky působící v oblasti válečných konfliktů proti hepatitidě A existují v našich podmínkách ještě další důvody. Především je to námi prokázaná velmi nízká séroprevalence anti-HAV hlavně v nižších věkových kategoriích. Muži přicházejí do jednotky především z civilu (92,8 %) a do služby nastupují 5 týdnů před odjezdem jednotky. Neexistuje tedy možnost aktivní imunizace klasickým schématem Havrix 3x720 EU (0, 1, 6 měsíců) (1,

Tabulka 1

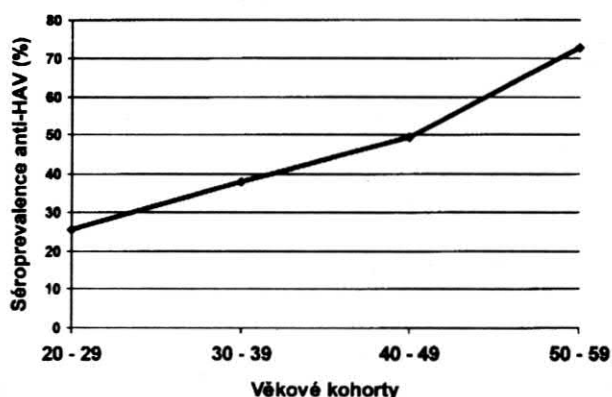
Počty vyšetřených vzorků sér na přítomnost „totál“ anti-HAV a séroprevalence ve věkových kohortách u českých vojáků UNPROFOR jednotek s uvedením intervalů spolehlivosti

Věková kohorta	Pozitivní anti-HAV	Negativní anti-HAV	Celkem vzorků	Podíl vzorků (%)	Séroprevalence (%) 95% CI
20-29	41	110	151	23,3	•27,8 (21,1-34,5)*
30-39	120	204	324	50,0	•37,9 (32,6-43,2)
40-49	80	82	162	25,0	•49,5 (41,8-57,2)*
50-59	8	3	11	1,7	72,7 (39,0-93,9)
Celkem	249	399	648	100,0	38,4 (34,7 - 42,1)

* Hodnota se statisticky významně (95% CI) odlišuje oproti průměrné hodnotě séroprevalence

• Hodnoty séroprevalence se statisticky významně (95% CI) odlišují mezi sebou

2, 3, 9, 22, 23, 27). Navíc je toto schéma velmi drahé. Kompletní očkování stojí v České republice přibližně 2400 Kč. Vojáci opouštějí jednotku po 6 měsících, a proto kompletní schéma vakcinace s protektivitou 10 let je zbytečné. Dále je nutné uvést, že jednotky UNPROFOR jsou skupinou s vysokým rizikem získání virové hepatitidy A (3, 7, 8, 9, 12, 13, 15, 17, 28).



Graf 1 Grafické znázornění séroprevalence „totál“ anti-HAV protilátek ve věkových kohortách u českých vojáků UNPROFOR

Při uvedení těchto argumentů je zřejmé, že očkování je nutno provádět. Otázkou je tedy, jak očkovat. Vzhledem k vysoké ceně jedné dávky vakcíny se vyplatí provést ihned po nástupu do jednotky v Českém Krumlově prevakcinační screening (25). V našich podmínkách jedno vyšetření stojí okolo 200 Kč. Proto pokud séroprevalence neklesne pod 20 %, vždy se ekonomicky vyplatí provést prevakcinační vyšetření „totál“ anti-HAV protilátek. To je prokazováno i jinými autory (25). Oba přístupy očkování (Havrix 2x720 EU, Havrix 1x1440 EU) podle dosavadních literárních údajů (3, 7, 8, 9, 10, 17, 20, 21, 24, 26) přináší séropozitivitu od 96 % do 100 % a dostatečně ochranný titr protilátek (minimálně 20 mIU) po celých 6 měsících služby.

V současné době bylo rozhodnuto přistoupit k vakcinaci Havrixem u českých U. N. jednotek. Prozatím bude použito schéma 2x720 EU, protože registrace Havrix 1440 nebyla prozatím v České republice ukončena.

I toto rozhodnutí, i když se zdá být na první pohled velmi jednoduché, bylo podrobeno diskusi. Nejprve jsme uvažovali, že provedeme dvoudávkové základní schéma s odstupem 14 dnů. Ale při konzultaci s odborníky na 19. ICC v Montrealu (Experts Meeting - Jay Keystone) jsme dospěli k závěru, že vzhledem ke krátké době přípravy vojáků bude lepší použít schéma Havrix 2x 720 EU v jeden den do obou ramen (m. deltoideus). Aplikace se provede po zjištění negativních anti-HAV osob v průběhu screeningového vyšetření. Postup totiž umožní přibližně 30denní pauzu, při které by mělo dojít až ke 100% sérokonverzi (9).

U vojáků, kteří se rozhodnou zůstat v armádě, bude základní schéma dokončeno booster dávkou po návratu z mise na území bývalé Jugoslávie.

Dle zpráv z výzkumného centra firmy SmithKline Beecham v Rixensartu se v současné době pracuje na kombinaci Havrix s očkovací látkou proti tyfu, kterou jsou jednotky OSN též očkovány. Tato kombinace je velmi výhodná a v budoucnosti by snížila počet aplikací u očkování před výjezdem.

Závěry

1. Séroprevalence anti-HAV protilátek na základě výsledků naší studie je v běžné české mužské populaci velmi nízká. Ve výše uvedených čtyřech věkových kohortách roste s věkem od 27,8 % v první věkové kohortě do 72,7 % v poslední věkové skupině.
2. Na základě výsledků séroprevalence anti-HAV protilátek ve studii, literárních údajů a limitujících faktorů očkování proti VHA byl doporučen postup dvoudávkového schématu při použití

vakcíny Havrix 720 EU v jednom dni do dvou aplikačních míst (m. deltoideus).

Souhrn

Virová hepatitida A je časté onemocnění především v rozvojových zemích. Všichni pracovníci a jednotky OSN jsou očkováni proti virové hepatitidě A (VHA) vakcínou Havrix. České jednotky, které působily a působí na území bývalé Jugoslávie, nejsou dosud očkovány proti této přenosné chorobě.

Autoři seznamují s výsledky studie, jejímž cílem bylo získat data o promořenosti VHA mezi českými vojáky jednotek UNPROFOR před jejich odjezdem do místa působení a na základě získaných výsledků stanovit vhodný vakcinační postup. Séra byla vyšetřována metodou MEIA (Microparticle Enzyme Immunoassay) v plně automatizovaném systému IMx s použitím setů HAVAB od firmy Abbott.

Celkem bylo v letech 1991-1994 vyšetřováno 648 vzorků. Z nich 249 (38,4 %) bylo pozitivních a 399 (61,6 %) negativních. Vyšetřované osoby byly rozděleny do čtyř věkových kategorií po deseti letech (20-29, 30-39, 40-49, 50-59). Séroprevalence anti-HAV protilátek narůstala od 27,8 % v první věkové kohortě až po 72,7 % v poslední věkové kohortě. Výsledky ukazují velmi nízkou promořenost v nižších věkových kategoriích a nutnost očkovat před odjezdem osoby s negativním titrem protilátek. Byl doporučen postup vakcinace Havrix 2x720 EU.

Literatura

1. ANDRÉ, F. E.: Approaches to a Vaccine against Hepatitis A: Development and Manufacture of an Inactivated Vaccine. *J. infect. Dis.*, 171, 1995, Suppl. 1, S33-S39.
2. CLEMENS, R. et al.: Clinical Experience with an Inactivated Hepatitis A Vaccine. *J. infect. Dis.*, 171, 1995, Suppl. 1, S44 až S49.
3. DeFRAITES, R. F. et al.: Immunization of US Soldiers with a Two-Dose Primary Series of Inactivated Hepatitis A Vaccine. Early Immune Response, Persistence of Antibody, and Response to a Third Dose at 1 Year. *J. infect. Dis.*, 171, 1995, Suppl. 1, S61-S69.
4. DELEM, A. D.: Comparison of Modified HAVAB and ELISA for Determination of Vaccine-Induced Anti-HAV Response. *Biologicals*, 20, 1992, s. 289-291.
5. DHONDT, E. et al.: Efficacy of an Inactivated Hepatitis A Vaccine in Pre- and Postexposure Conditions in Marmosets. *J. infect. Dis.*, 171, 1995, Suppl. 1, S40-S43.
6. GUST, I. D.: Epidemiological patterns of hepatitis A in different parts of the world. *Vaccine*, 10, 1992, Suppl. 1, S56-S58.
7. HOKE, C. H. et al.: Hepatitis A in the US Army: epidemiology and vaccine development. *Vaccine*, 10, 1992, Suppl. 1, S75 až S79.
8. HOKE, C. H. et al.: Administration of Hepatitis A Vaccine to a Military Population by Needle and Jet Injector and with Hepatitis B Vaccine. *J. infect. Dis.*, 171, 1995, Suppl. 1, S53-S60.
9. HOLLINGER, F. B. et al.: Discussion: Who Should Receive Hepatitis A Vaccine? A Strategy for Controlling Hepatitis A in the United States. *J. infect. Dis.*, 171, 1995, Suppl. 1, S73 až S77.
10. HORNG, Y. CH. et al.: Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in healthy children. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 12, 1993, č. 5, s. 359-362.
11. HWANG, L. Y. et al.: Incidence of hepatitis A virus infection in children in Taipei, Taiwan. *Interviol.*, 20, 1983, s. 149-154.
12. IWARSON, S.: New Vaccines against Hepatitis A Enter the Market - But Who Should Be Vaccinated? *Infection*, 20, 1992, č. 4, s. 192-193.
13. IWARSON, S. A.: Vaccination Strategies for the 1990s. *Vaccine*, 11, 1993, Suppl. 1, S4-S5.
14. KLIMENKO, S. M.: Viral hepatitis in the USSR. WHO Working group on the control of viral hepatitis in Europe. Munich 1991, 22-25. April.
15. KOFF, R. S.: Seroepidemiology of Hepatitis A in the United States. *J. infect. Dis.*, 171, 1995, Suppl. 1, S19-S23.
16. MELNICK, J. L.: History and Epidemiology of Hepatitis A Virus. *J. infect. Dis.*, 171, 1995, Suppl. 1, S2-S8.
17. NALIN, D. et al.: Inactivated hepatitis A vaccine in childhood: implications for disease control. *Vaccine*, 11, 1993, Suppl. 1, S15-S17.
18. NORDENFELT, E.: Hepatitis A in Swedish travellers. *Vaccine*, 10, 1992, Suppl. 1, S73-S74.
19. PAPAEOULOU, G.: Epidemiology of hepatitis A in Mediterranean countries. *Vaccine*, 10, 1992, Suppl. 1, S63-S66.
20. SHAPIRO, C. N. et al.: Epidemiology of hepatitis A: seroepidemiology and risk groups in the USA. *Vaccine*, 10, 1992, Suppl. 1, S59-S62.
21. SHOUVAL, D. et al.: Single and booster dose responses to an inactivated hepatitis A virus vaccine: comparison with immune serum globulin prophylaxis. *Vaccine*, 11, 1993, Suppl. 1, S9 až S14.
22. STAPLETON, J. T.: Host Immune Response to Hepatitis A Virus. *J. infect. Dis.*, 171, 1995, Suppl. 1, S9-S14.
23. STEFFEN, R.: Hepatitis A in Travelers: The European Experience. *J. infect. Dis.*, 171, 1995, Suppl. 1, S24-S28.
24. TONG, M. J. - CO, R. L. - BELLAK, C.: Hepatitis A Vaccination. *West. J. Med.*, 158, 1993, č. 6, s. 602-605.
25. TURNER, P. C. et al.: Screening before hepatitis A vaccination. *Lancet*, 340, 1992, č. 7, s. 1160.
26. VICTOR, J. et al.: Hepatitis A vaccine. A new convenient single-dose schedule with booster when long-term immunization is warranted. *Vaccine*, 12, 1994, č. 14, s. 1327-1329.
27. WOLFE, M. S.: Hepatitis A and the American Traveler. *J. infect. Dis.*, 171, 1995, Suppl. 1, S29-S32.
28. HAVRIX 1440, Hepatitis A Vaccine - The One Step Approach. SmithKline Beecham. Firemní materiál, 1994.

Klíčová slova: Promořenost; Séroprevalence; České jednotky UNPROFOR; Anti-HAV; Očkování; Havrix.

Do redakce došlo 11. 5. 1995