Технический семинар: Вакцины против гепатита В

Схемы введения, дозировки, взаимозаменяемость

Проф. Пьер Ван Дамм
Совет по вопросам профилактики вирусных гепатитов
Цент оценки и вакцинации
в сотрудничестве с ВОЗ
Университет Антверпена

Препараты для вакцин

- Доступны с 1982
- Препараты HBsAg высокой очистки (с 1986)
- Использование фосфата алюминия и гидроксида для усиления действия вакцины
- Использование тиомерсала в качестве консерванта для некоторых вакцин
  - для предотвращения заражения в процессе разработки
  - для предотвращения заражения многоразовых вакцин
  - растущее число вакцин с минимальным содержанием или полным отсутствием тиомерсала (в соответствии с требованиями FDA, поддержка EMEA)

Вакцины, не содержащие тиомерсала

Андорра	hbvaxpro	Engerix			
Армения					Euvax B
Австрия	Hbvaxpro	Engerix			
Азербайджан		Engerix			
Беларусь					
Бельгия	Hbvaxpro	Engerix			
Босния и Герцеговина		Engerix			
Болгария		Engerix			Euvax B
Хорватия		Engerix			
Чехия		Engerix			
Дания	Hbvaxpro	Engerix			
Эстония	DNA recombinant***				
Финляндия	Hbvaxpro	Engerix			
Франция	Hbvaxpro	Engerix	Genhevac		
Грузия					
Германия	Hbvaxpro	Engerix			
Греция	Hbvaxpro	Engerix			
Венгрия	MVD/Recc	Engerix		MVD**	
Исландия					
Ирландия	Hbvaxpro	Engerix			
Израиль		Engerix			
Италия	Hbvaxpro	Engerix			
Казахстан					
Кыргызстан					Euvax B
Латвия		Engerix			Euvax B
Литва		Engerix			
Люксембург	Hbvaxpro	Engerix			
Мальта		Engerix			
Монако	Hbvaxpro	Engerix			
Нидерланды	Hbvaxpro	Engerix			
Норвегия	Hbvaxpro	Engerix			
Польша	MVD/Recc	Engerix		MVD**	
Португалия	Hbvaxpro	Engerix			
Молдова		Engerix			Euvax B
Румыния		Engerix			
Российская Федерация		Engerix			
Сан Марино	Hbvaxpro	Engerix			
Словакия		Engerix			
Словения		Engerix			
Испания	Hbvaxpro	Engerix			
Швеция	Hbvaxpro	Engerix			
Швейцария	Hbvaxpro	Engerix		HBVaxII**	
Таджикистан					
Македония					
Турция	MSD	Engerix		MVD**	
Туркменистан					
Украина					
Великобритания	Hbvaxpro	Engerix		HBVaxII**	
Узбекистан					
Югославия					

Thio+

Yugoslavia , у одной и той же компании

Тиомерсал

- Европейская техническая консультативная группа экспертов по вопросам иммунизации (ETAGE, 2004):
  - Поддержзивает длительное применение вакцин против гепатита В в рамках национальных программ по иммунизации, включая введение тиомерсал-содержащих вакцин и вакцин, не содержащих тиомерсал новорожденным с целью профилактики перинатальноо инфицирования.

Гепатит В: температурная устойчивость

- Транспортировка и хранение при температуре 2-8 °С
- Не допускать замораживания вакцин
  - Диссоциация антигена и алюминиевого компонента, применяющегося для усиления действия вакцины
  - Изменения в трехмерной структуре Ag
- Вакцина против гепатита В может храниться при температуре до + 45°С в течение 1 недели и при +37°С в течение 1 месяца без изменений иммуногенности и реактогенности

Вакцины

- Все вакцины, поставляемые ЮНИСЕФ, проходят контроль качества
- предприятия-производители проверяются экспертами ВОЗ, ЮНИСЕФ и различных академий
- все вакцины против гепатита В безопасны, эквивалентны и очень эффективны
- Несмотря на различия в содержании антигена, вакцины против гепатита В взаимозаменяемы (как плазменные, так и рекомбинантные)

(ref. Seto et al. Ped. Inf Dis J, 1999)

Схемы введения

- 0,1,6 или 0,1,2,12 месяцев
- Конечный результат одинаковый
- Минимум 4 недели между 2 первыми введениями
- Доза 3/ последняя доза первичной схемы вводится минимум через 2 месяца после введения дозы 2/предыдущей дозы
- Доза 3/ последняя доза первичной схемы вводится не раньше, чем в возрасте 6 месяцев (для младенцев)
  - Схема: 2,4,6 месяцев
- Минимум 4 месяца между первым введением и «усиливающей» инъекцией
  - Кратчайшая схема: 0,1,4 месяцев – 0,2,4 месяцев
- График введения очень гибкий
  - Адаптирован ко всем существующим программам иммунизации младенцев
  - В каждой стране/регионе разработаны свои схемы введения

Схемы введения

- График введения очень гибкий
  - Адаптирован ко всем существующим программам иммунизации младенцев
  - В каждой стране/регионе разработаны свои схемы введения
  - мы уверены, что даже сокращенная схема обеспечивает необходимую защиту
    * подходит для существующих национальныцх программ
    * подходит для программы EPI

Различия между первичными схемами иллюстрируют гибкость графиков введения

Станы ЕС (месяцы)

- 3.4.5.12
- 3.5.12 (2)
- 3.5.11 (2)
- 3.4.5.20
- 2.3.4.15
- 2.3.4.16
- 2.3.4.11 (3)
- 2.4.6.18
- 2.4.6.15 (3)
- 2.4.6
- 2.3.4.

Страны Центральной и Восточной Европы (месяцы)

- 3.4.5.12
- 3.4.5.18
- 3.5.11
- 3.5.12
- 3.4.6.24
- 3.4.5.36
- 3.4.6.18
- 3.41/2.6.18

- 2.3.4.24
- 2.3.4.15
- 2.4.6.15
- 2.3.5.16
- 2.4.6.12

Таблица: Различия схем введения в Европе

(источник: Eurohepnet project: www.eurohep.net)

Возраст	**Схема**	**Страна**
0-12 часов	0.1.5	Израиль
	0,1,6	Болгария, Польша, Эстония. Латвия
	0,2,6	Румыния
2-3 дня	0,1,6	Литва
1-2 мес.	0.2.9	Люксембург
2 мес.	0,1,6	Германия, Словакия
3 мес.	0.2.8	Италия
	0,1,2	Австрия
6-7 лет	0,1,12	Словения
9 лет	0,1,6	Мальта, Румыния
10 лет	0,1,6	Германия
11-12 лет	0,1,6	Бельгия
12 лет	0,1,6	Чехия, Италия, Литва, Болгария, Эстония
14 лет	0,1,6	Венгрия, Польша
3 мес.	0,1,13	Бельгия

Гибкость графиков введения

- Отсутствие необходимости повторной серийной вакцинации против гепатита В в случае, если интервал между введениями превысил допустимую норму
- Если ребенку не проведена иммунизация в намеченные сроки, необходимую дозу вакцины необходимо ввести во время слдедующего посещения врача

Вакцина против гепатита В: дозировка

- в настоящее время не существует признанных международных стандартов эффективности вакцины, выраженной в мкгр белка HBsAg
- относительная эффективность различных вакцин не может быть оценена на основе показателей содержания HBsAg
- т.о., вакцины против гепатита В - не обычный продукт, а результат многих производственных процессов, различных для каждого производителя

Профилактика перинатального заражения

- Введение вакцины против гепатита в течение 12-24 часов после рождения
- Введение моновалентных вакцин
- Эффективность вакцин против гепатита В, введенных позже, чем через 24 часа, ослабляется через с течением времени
  (Marion et. al Am J Epidemiol, 1994)
- При наличии специфических Ig против гепатита В - одновременное введение в другое депо
  - Обеспечение дополнительной (2-3%) защиты (97% вместо 95%)
- Вводимая сразу после рождения доза вакцины против гепатита В совместима с необходимой дозой бЦЖ(даже усиливает реактивность антител к вирусу гепатита В)
  (Ota et al.)

Вакцины против гепатита В

- Могут вводиться одновременно с любыми инактивированными или ослабленными вакцинами (другое инъекционное депо): DTP, OPV, гепатит А, Hib, БЦЖ, корь
  (Центры контроля и профилактики заболеваний. MMWR, 2002.)
  (ВОЗ док: ВОЗ/V&B/01.31)
- Отсутствие причин отсрачивания иммунизации против гепатита В из-за введения другихз вакцин
- Часто задаваемые вопросы (ЧЗВ):
  - как сочетаются БЦЖ и вакцина против гепатита В: без проблем
  - Закон: через 6 недель после введения БЦЖ, хотя медицинских оснований для этого не существует

Одновременное введение

- Противопоказания к одновременному введению отсутствуют, если вводятся
  - две инактивированные вакцины
  - инактивированная и ослабленная вакцины
- Отсутствие снижения реакции антител и неблагоприятных последствий

Стратегии профилактики перинатального инфицирования вирусом гепатита В

Выборочная иммунопрофилактика

- * Обследование беременных женщин на HBsAg
- * Профилактические меры для младенцев, рожденных от HBsAg+-инфицированных матерей

Положительные моменты:

- профилактические меры для младенцев, которым они необходимы
- возможность одновременного введения HBIg и вакцины против гепатита В

Проблемы:

- Потребность в значительных финансовых ресурсах для обследования беременных женщин/ведения младенцев, рожденных от HBsAg+-инфицированных матерей
- Программы не всегда успешны

Стратегии профилактики перинатального инфицирования вирусом гепатита В

Внедрять как часть Программы глобальной вакцинации младенцев

- Вакцинацию всех новорожденных начинать с момента рождения

Положительные моменты:

- Отсутствие необходимости обследования беременных женщин
- Осуществимо, когда большое количество детей рождается в медицинских учреждениях или доступны для вакцинации

Проблемы:

- Необходимость подтверждения введения эффективной вакцин против гепатита В всем новорожденным

Мнение ВОЗ

- Профилактика перинатального инфицирования вирусом гепатита В:
  - относительная доля перинатального инфицирования на фоне общих прооблем, связанных с заболеваемостью гепатитом В (HBeAg распространенность)
  - возможность введения первой дозы вакцины против гепатита В при рождении (<12ч)
    - моновалентные вакцины против гепатита В для новорожденных
    - комбинированные вакцины против гепатита В не должны использоваться для новорожденных (растрачивание комбинированных вакцин)
      - Компоненты вакцин, не имеющие прямого отношения к профилактике гепатита В. снижают иммунитет детей в возрасте до 6 недель

Программы глобальной вакцинации против гепатита В

- в 22 из 43 стран (регионов и стран) существуют программы вакцинации новорожденных
  - по причине высокой или средней эндемичности
  - по причине отсутствия программ обследования беременных женщин
  - с целью экономии средств, необходимых для вышеуказанных программ
  - с целью вакцинации большего количества младенцев
  - с целью начать защитные мероприятия при рождении

Варианты включения вакцины против гепатита В в графики иммунизации

Возраст	*Посещ. врача*	*HBV1*	*HBV2*	*HBV3*
Рождение	0		HepB0	HepB0
6 недель	1	HepB1	HepB1	HepB1
10 недель	2	HepB2	HepB2	
14 недель	3	HepB3	HepB3	HepB2

Вакцины против гепатита В

- Оптимальная безопасность
- Быстрая серологическая конверсия & серологическая защита
- Высокий уровень серологической защиты
  - Особенно у новорожденных, младенцев, детей и подростков (98%)
  - серологическая защита достигается у > 95% реципиентов (у здоровых взрослых)
- Высокая иммуногенность во всех возрастных группах
- При введении в детском возрасте обеспечивает защиту на протяжении всей жизни

Долгосрочная защита: основы

- Европейская группа по консенсусу в вопросах иммунитета против гепатита В (Октябрь 1998, Флоренция), Lancet от 12 фев. 2000:
  - отсутствие необходимости введения стимулирующих доз людям с нормальным иммунитетом
  - стимулирующая вакцинация должна проводиться людям с иммунологическими нарушениями:
    - гемодиализ
    - хроническая почечная недостаточность/заболевания печени
    - ВИЧ-инфицированные
    - …

Долгосрочная защита: преимущества

- Поддержание иммунитет населения
- Снижение заболеваемости и смертности
- Снижение уровня инфицированности населения

- Снижения прямых и непрямых расходов, связанных с программами стимулирующей вакцинации