

Действенность программ вакцинации новорожденных против гепатита В

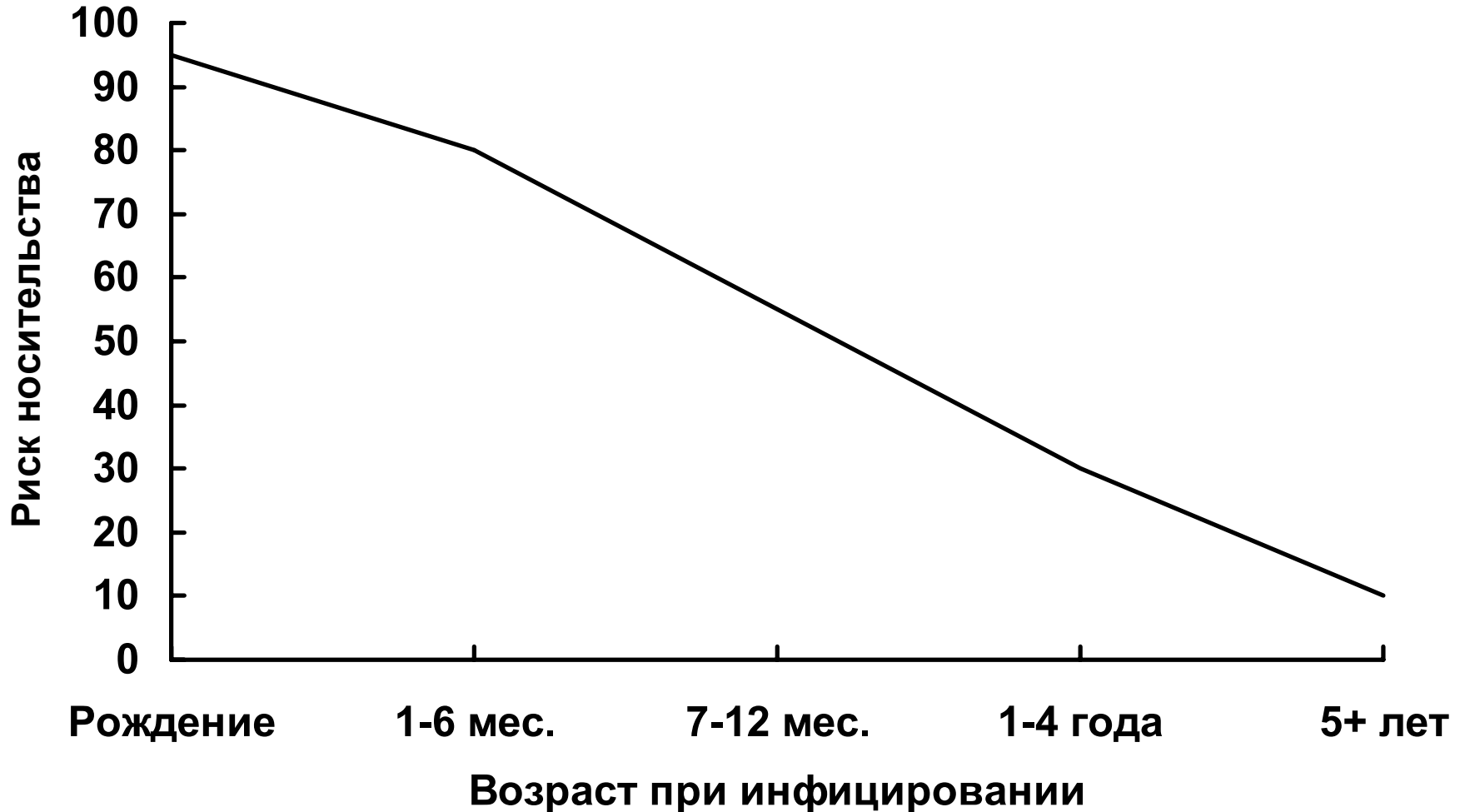
Francis E. André
Консультант в области вакцинологии
Бельгия

Стамбул, 15 марта 2006 г.

Перинатальная передача вируса гепатита В

- Если мать положительна по HBsAg и HBeAg
 - Инфицирование 70%-90% младенцев
 - 90% инфицированных младенцев становятся хроническими носителями вируса
- Если мать положительна только по HBsAg
 - Инфицирование 20% младенцев
 - 90% инфицированных младенцев становятся хроническими носителями вируса

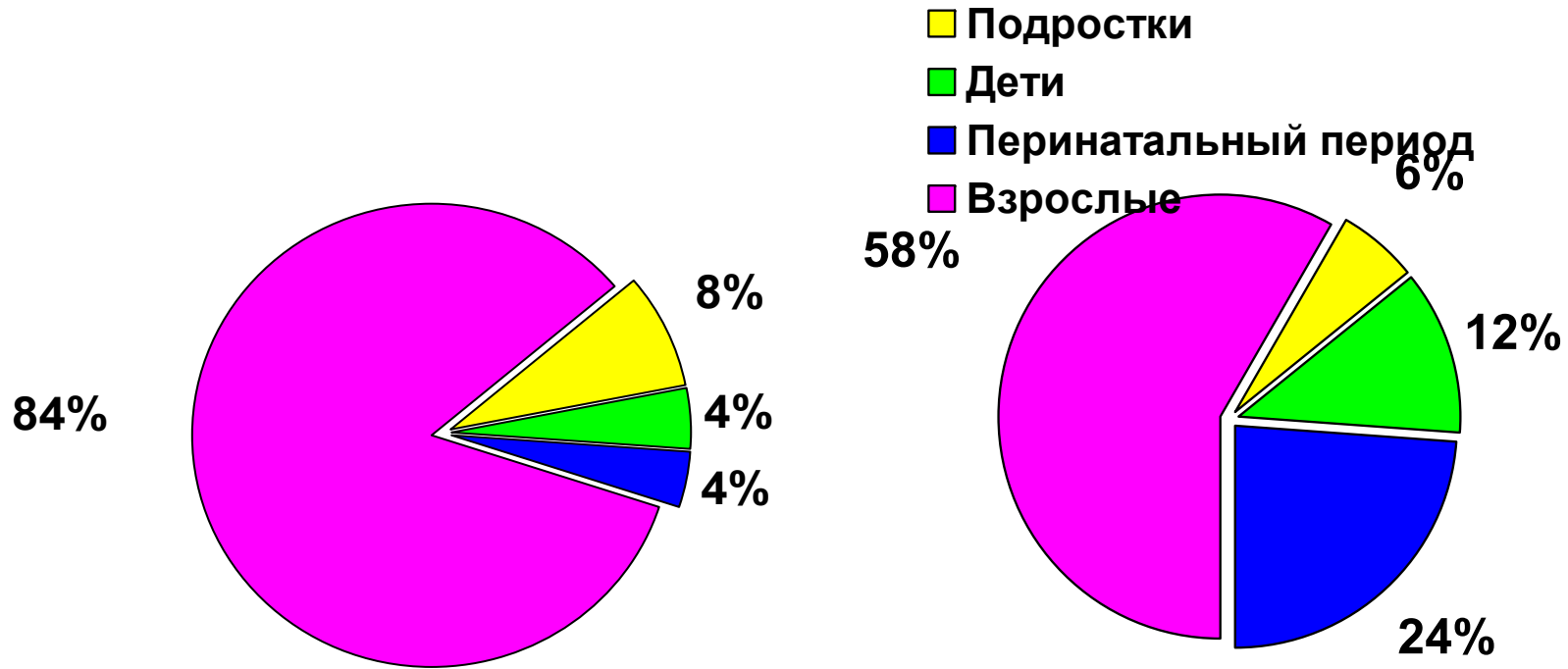
Риск хронического носительства ВГВ в зависимости от возраста при инфицировании



Хронический гепатит В

- Хроническая вирусемия
- Является причиной большинства случаев смерти
- Общий риск – 10%
- Более высокий риск при инфицировании в более раннем возрасте

Возраст при инфицировании: острый и хронический гепатиты В



Острая инфекция Хроническая инфекция

Дозорные площадки CDC.
Данные 1989 г.

Стратегия элиминации передачи ВГВ - США

- Предупреждение перинатальной передачи ВГВ
- Плановая вакцинация всех младенцев
- Вакцинация детей из групп высокого риска
- Вакцинация подростков
- Вакцинация взрослых из групп высокого риска

Профилактика перинатального инфицирования ВГВ

- Начало лечения в течение первых 12 часов после рождения
- Введение вакцины против гепатита В (первая доза) и ИГГВ в различные участки
- Завершение полной вакцинации ребенка в возрасте 6 месяцев
- Проверка выработки иммунного ответа в возрасте 9-15 месяцев

Иммунная защита* в зависимости от возрастной группы и количества введенных доз

Доза	Младенцы**	Подростки и взрослые***
1	16%-40%	20%-30%
2	80%-95%	75%-80%
3	98%-100%	90%-95%

*** Титр анти-HBs антител - 10 мМЕ/мл и выше**

**** Исследования показали, что у недоношенных детей с весом менее 2 кг реже вырабатывается иммунный ответ на вакцинацию**

***** Факторы, потенциально снижающие ответ на вакцинацию: возраст > 40 лет, мужской пол, курение, ожирение и иммунодефицит**

Долгосрочная эффективность вакцины против гепатита В

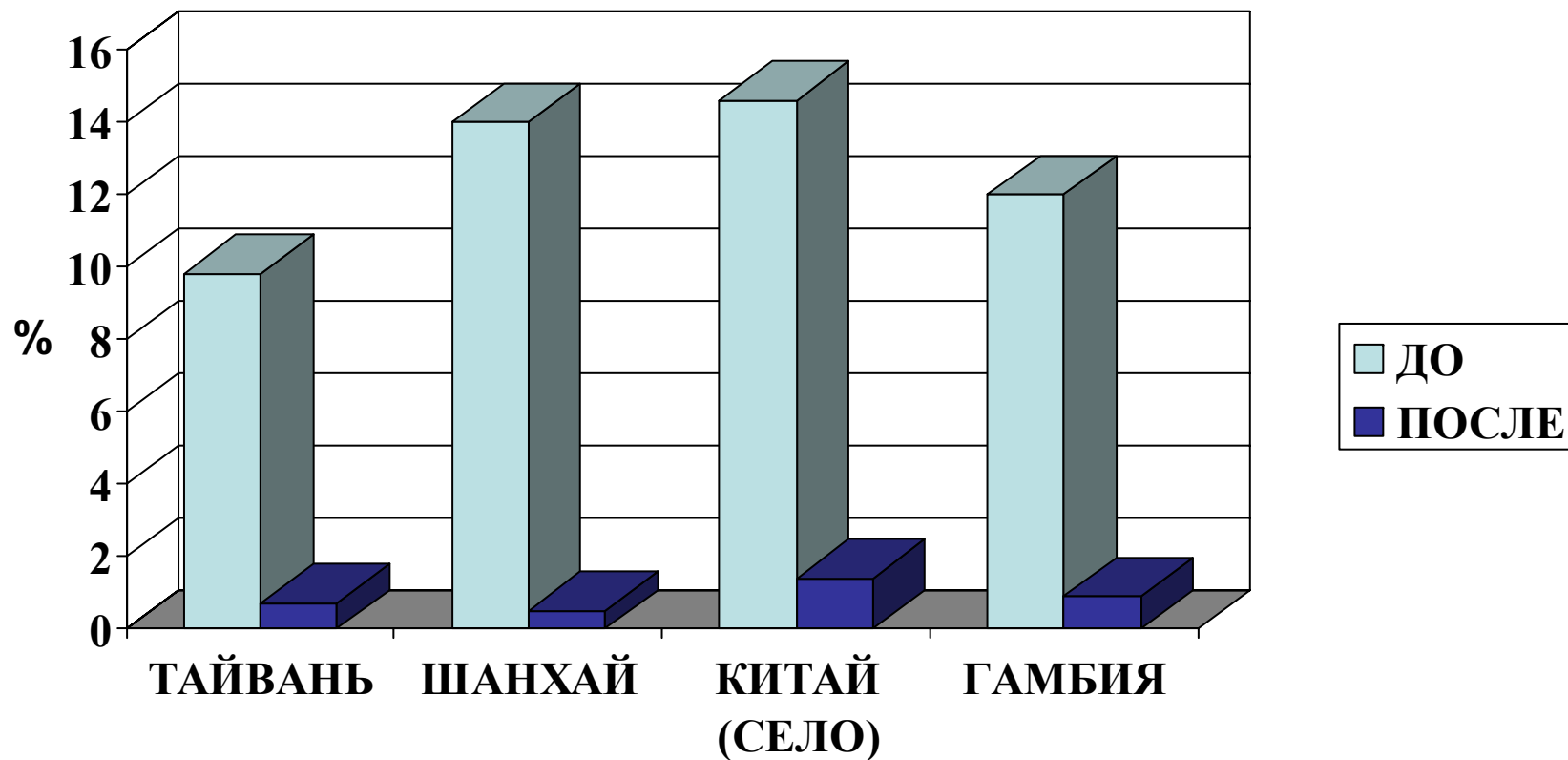
- После вакцинации формируется иммунологическая память
- Контакт с ВГВ приводит к анамнестическому ответу со стороны анти-HBs
- Случаи хронической инфекции среди лиц, выработавших должный ответ на вакцинацию, регистрируются редко

Вакцина против гепатита В

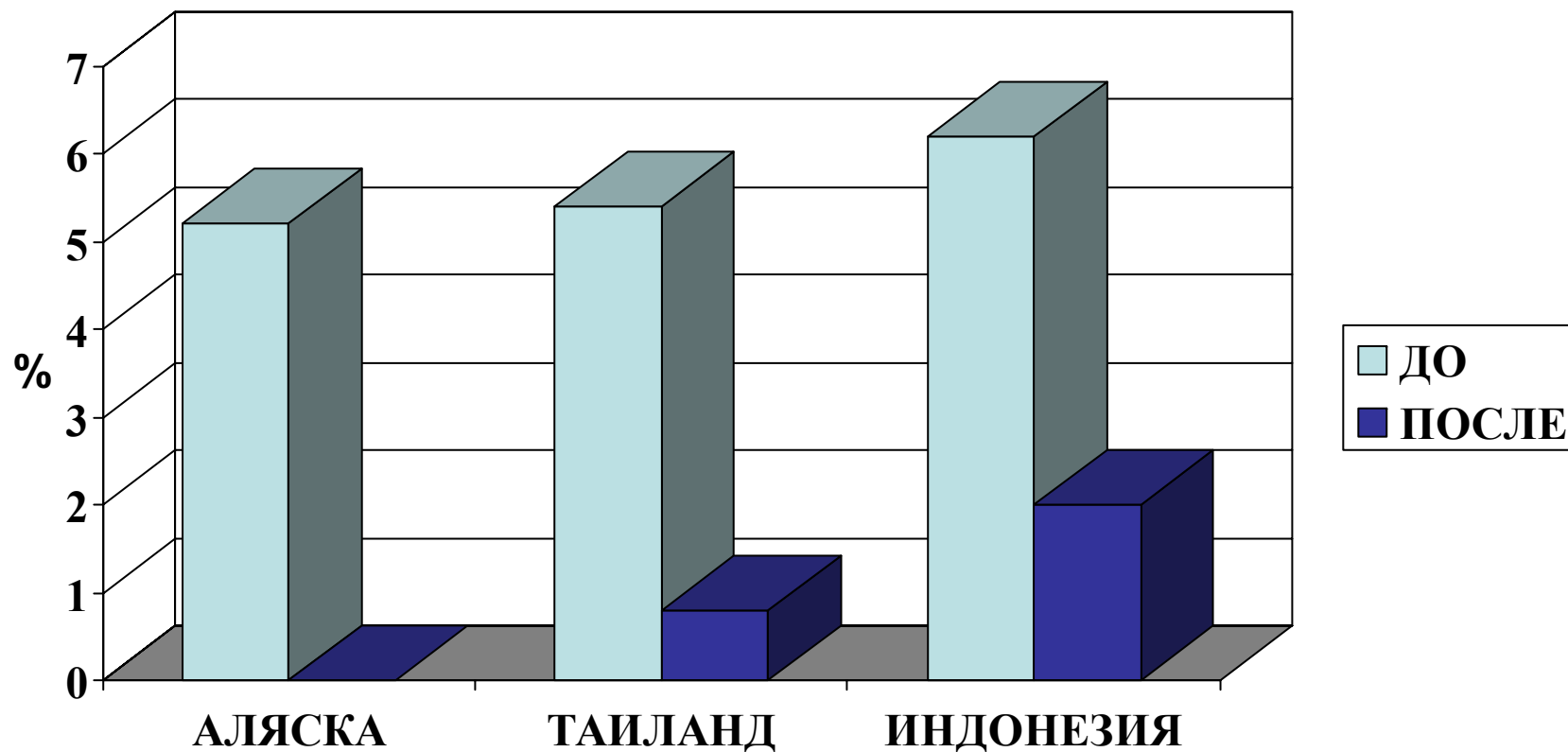
Рутинное введение бустерных доз вакцины НЕ является рутинной рекомендацией ни для какой из групп

**ДОКАЗАТЕЛЬСТВА
ПРОТЕКТИВНОЙ
ЭФФЕКТИВНОСТИ
ВАКЦИНАЦИИ
НОВОРΟЖДЕННЫХ ПРОТИВ
ГЕПАТИТА В**

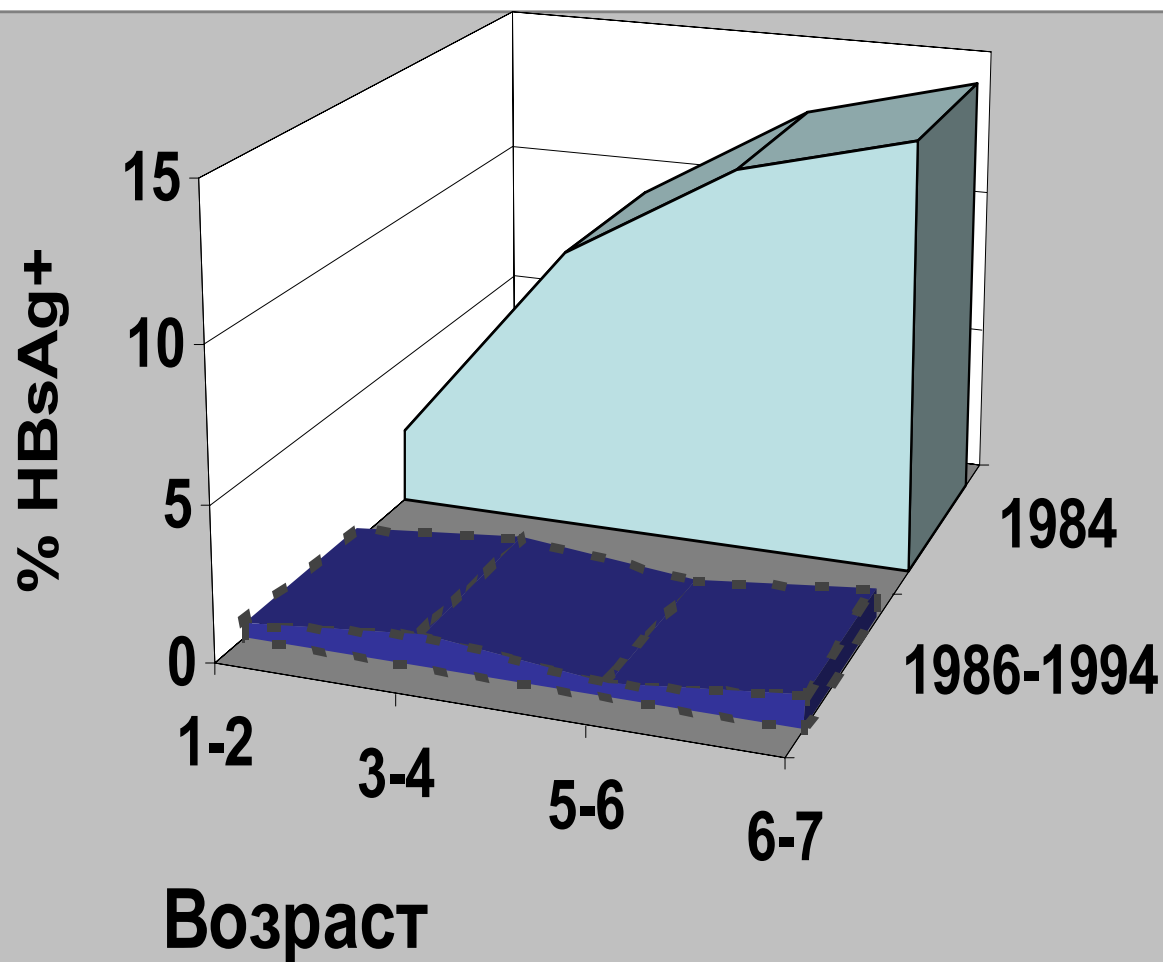
Распространенность носительства ВГВ до и после иммунизации



Распространенность носительства ВГВ до и после иммунизации



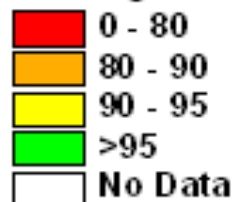
Носители ВГВ до и после иммунизации, Шанхай



- **Всемирная ассамблея здравоохранения, 1992:**
Вакцина против гепатита В должна быть интегрирована в рамках национальных программ иммунизации во всех странах к 1997 г.
- **9-я Программа работы ВОЗ (1996-2001):**
Частота новых случаев носительства ВГВ среди детей будет снижена не менее, чем на 80%, путем интеграции вакцины против гепатита В в рамках национальных программ иммунизации

Уровень охвата вакцинацией против гепатита В (ГепВ3) в Европейском регионе ВОЗ, 1990 г.

Coverage category



Source: WHO/UNICEF Joint Reporting Form

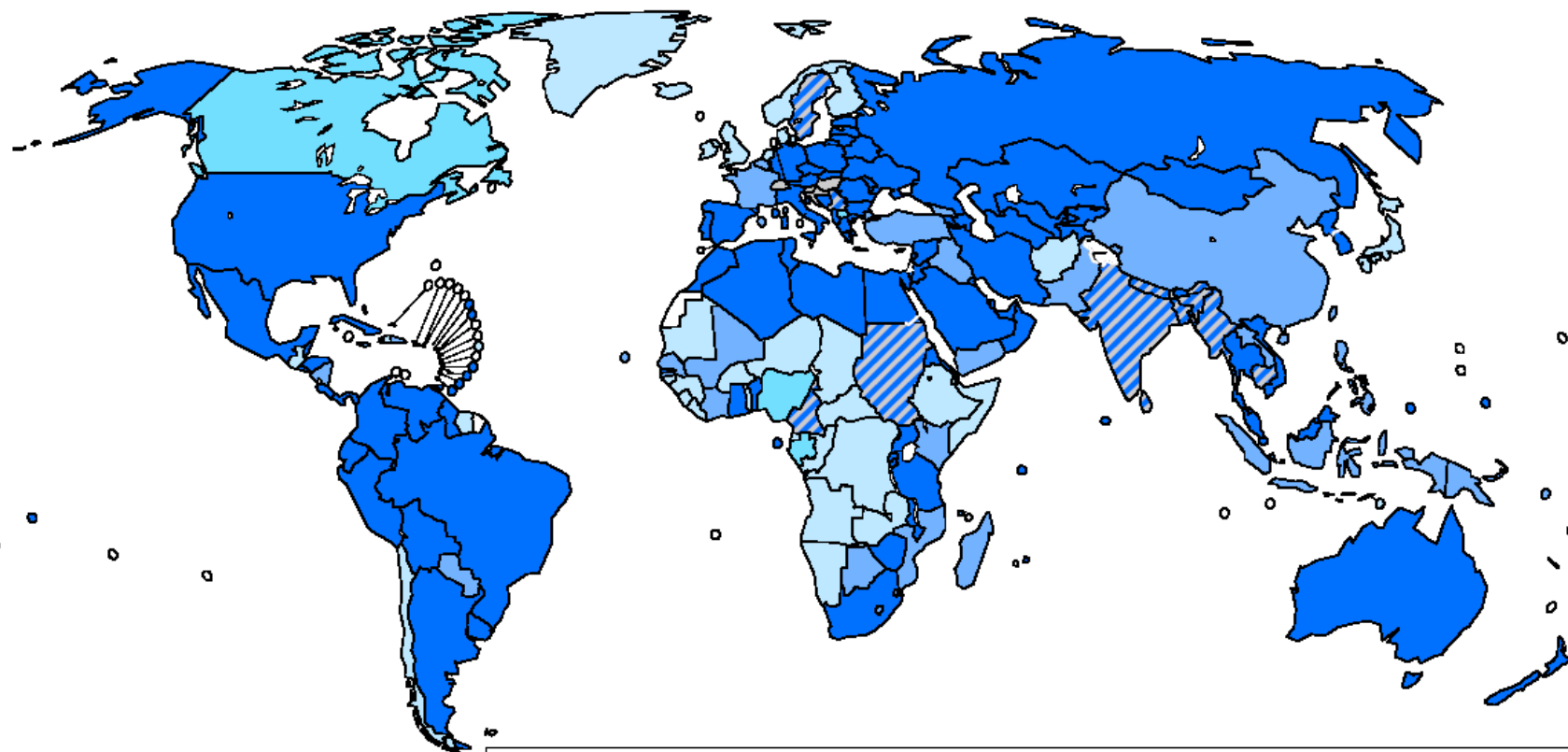
The designations employed and the presentation of this material do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the Secretariat of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries.



WHO Regional Office for Europe

Vaccine preventable diseases and Immunization programme

Страны, внедрившие вакцину против гепатита В, и уровень охвата вакцинацией (ГепВ3) среди младенцев, 2004 г.



(153 countries introduced in national infant immunization schedule)

HepB3 $\geq$ 80% (102 countries or 53%)

HepB3 < 80% (36 countries or 19%)

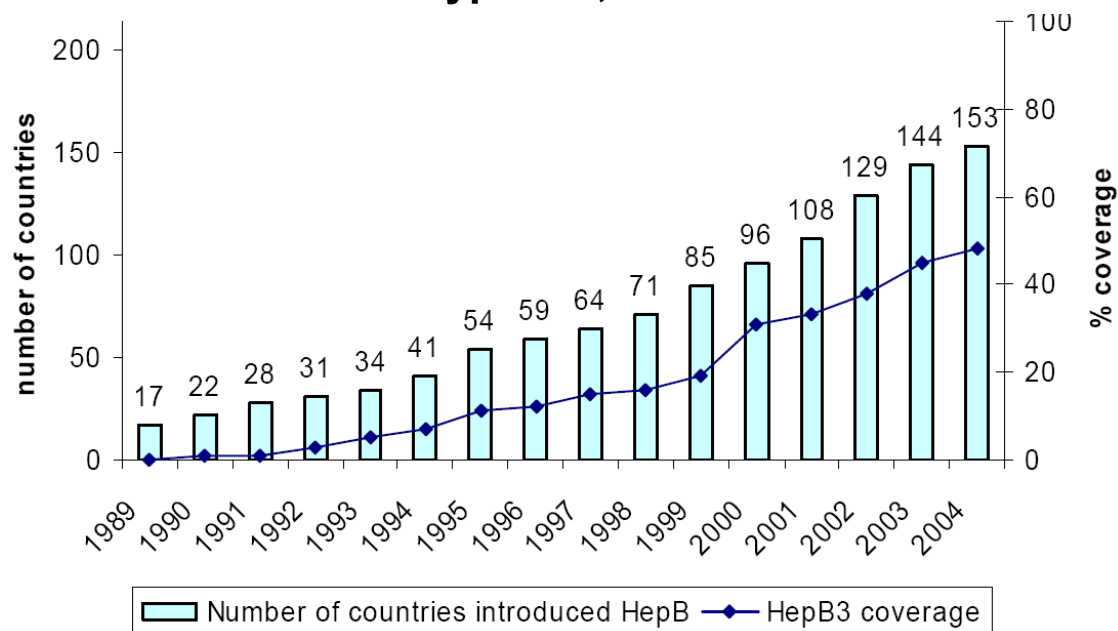
HepB vaccine introduced but no coverage data reported (5 countries or 3%)

HepB vaccine introduced in part of the country (10 countries or 5%)

HepB vaccine administered for adolescence (5 countries or 2%)

HepB vaccine not introduced (34 countries or 18%)

Число стран, внедривших вакцину против гепатита В, и уровни охвата вакцинацией (ГепВ3) среди младенцев на глобальном уровне, 1989-2004



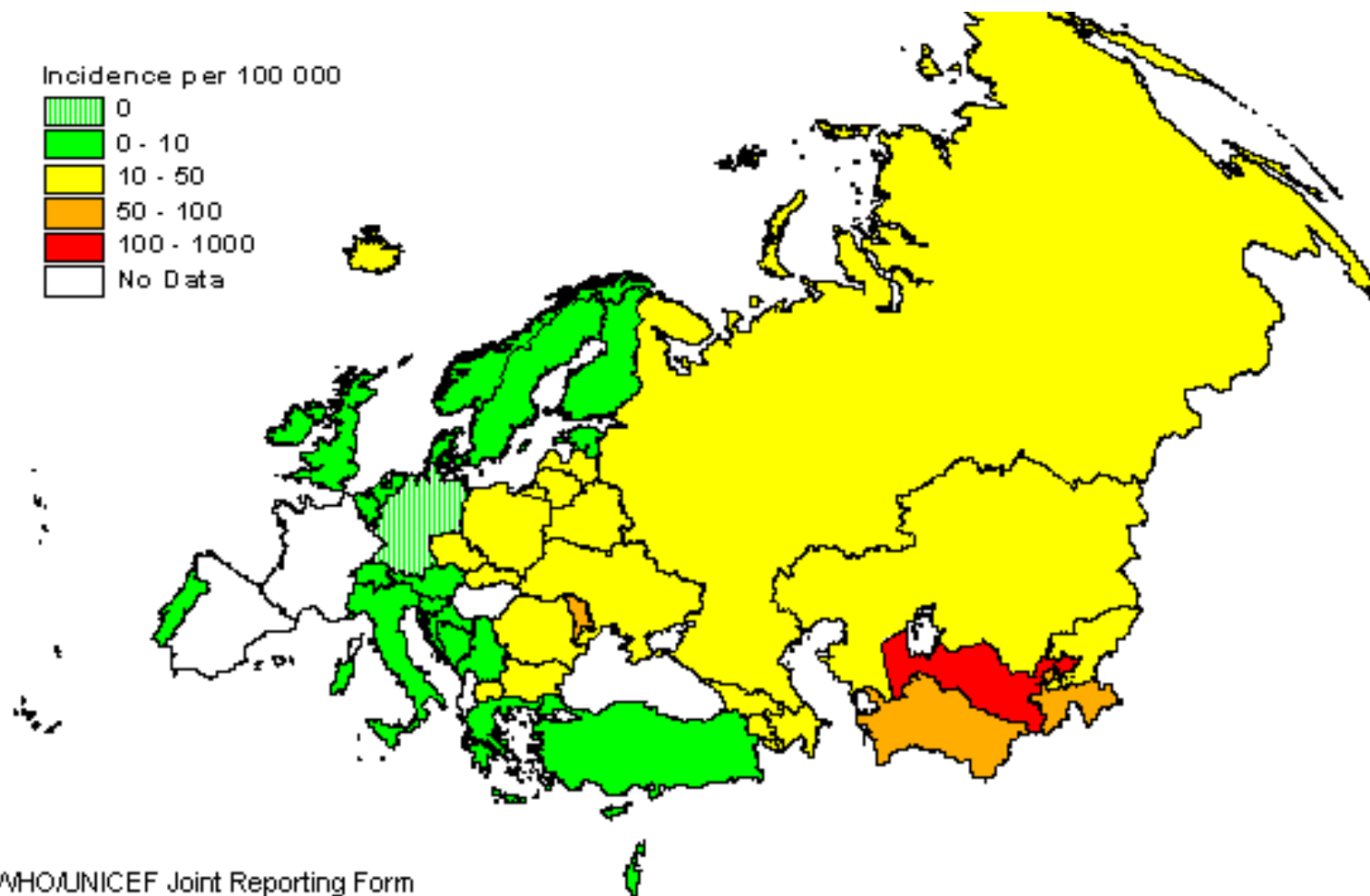
excluding 5 countries where HepB administered for adolescence

Source: WHO/UNICEF estimates and WHO/TVB database, 2005

192 WHO Member States. Data as of September 2005



Заболеваемость гепатитом В в Европейском регионе ВОЗ, 1990 г.



•Source: WHO/UNICEF Joint Reporting Form

•The designations employed and the presentation of this material do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the Secretariat of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries.

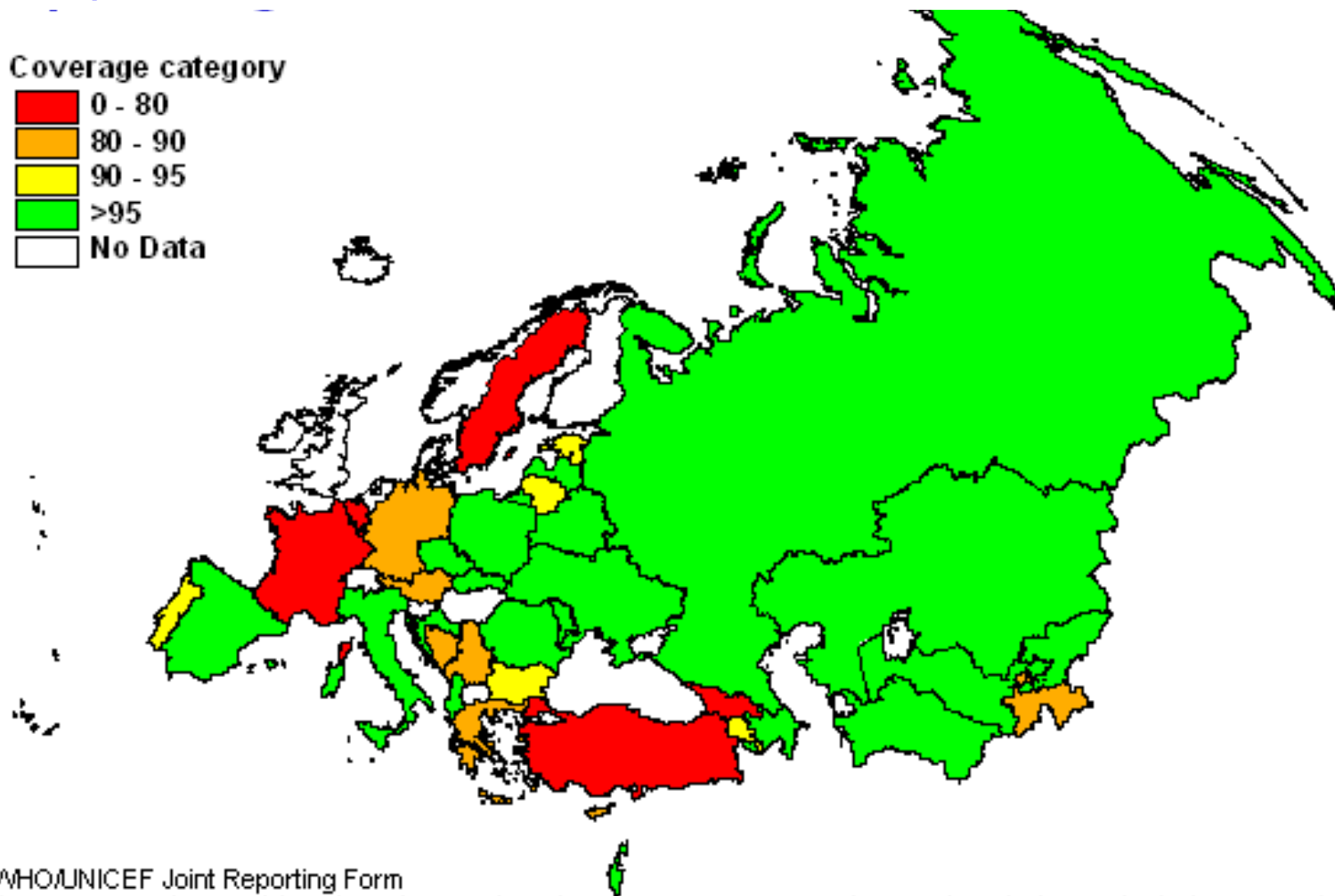
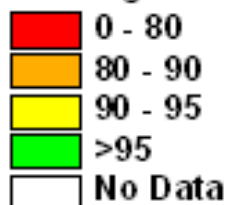


WHO Regional Office for Europe

Vaccine preventable diseases and Immunization programme

Уровень охвата вакцинацией против гепатита В (ГепВ3) в Европейском регионе ВОЗ, 2004 г.

Coverage category



Source: WHO/UNICEF Joint Reporting Form

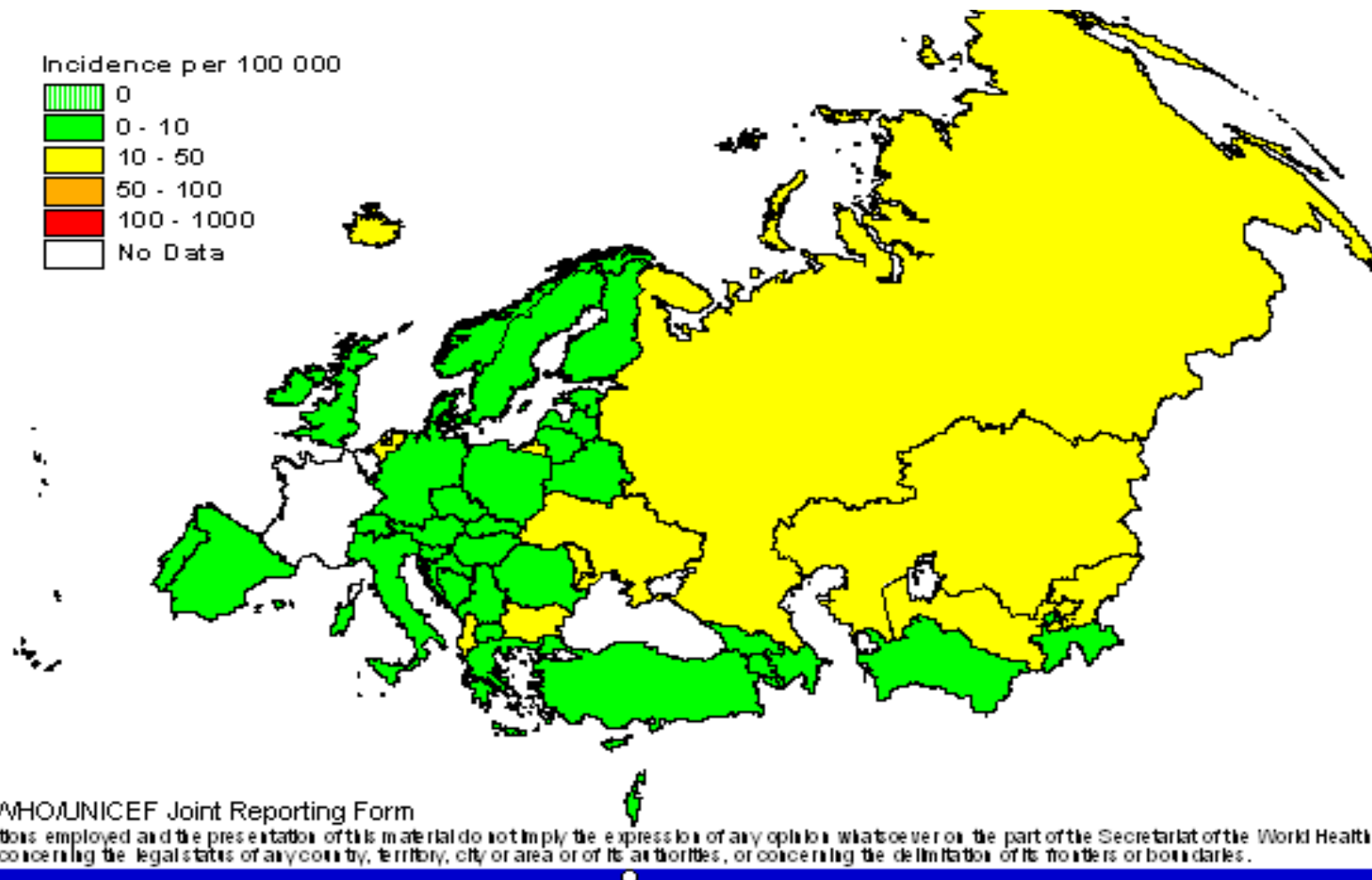
The designations employed and the presentation of this material do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the Secretariat of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries.



WHO Regional Office for Europe

Vaccine preventable diseases and Immunization programme

Заболеваемость гепатитом В в Европейском регионе ВОЗ, 2004 г.

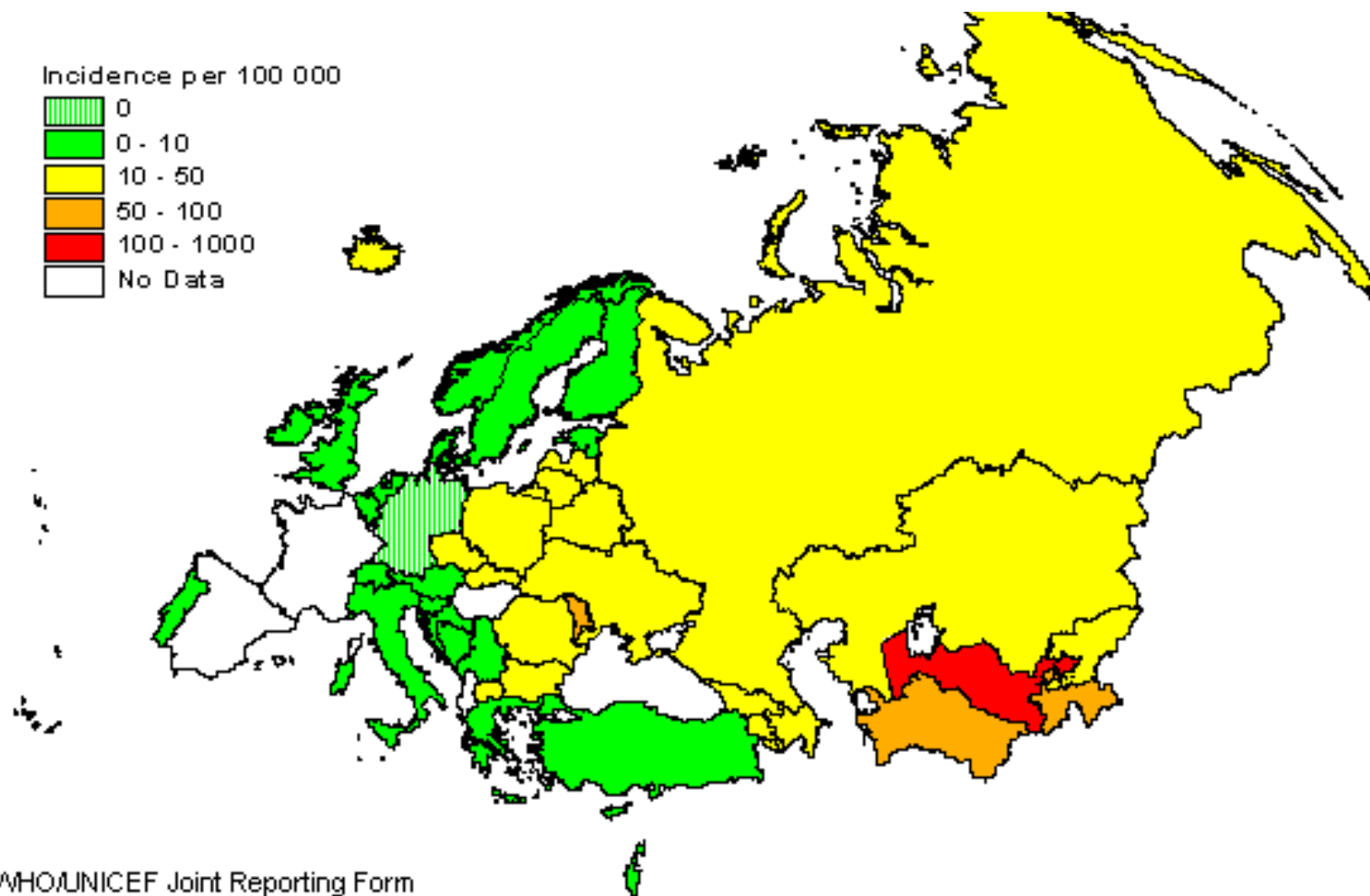


•Source: WHO/UNICEF Joint Reporting Form

•The designations employed and the presentation of this material do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the Secretariat of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries.



Заболеваемость гепатитом В в Европейском регионе ВОЗ, 1990 г.



•Source: WHO/UNICEF Joint Reporting Form

•The designations employed and the presentation of this material do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the Secretariat of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries.



WHO Regional Office for Europe

Vaccine preventable diseases and Immunization programme

**НАСКОЛЬКО ВАЖНО ВВОДИТЬ
ИИГВ?**

Cite this article as: **BMJ**, doi:10.1136/bmj.38719.435833.7C (published 27 January 2006)

Research

Эффект от вакцинации против гепатита В новорожденных, родившихся от матерей, у которых обнаружен поверхностный антиген гепатита В: систематический обзор и мета-анализ.

Chuanfang Lee, Yan Gong, Jesper Brok, Elizabeth H Boxall, Christian Gluud

Abstract

Objective To evaluate the effects of hepatitis B vaccine and immunoglobulin in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen.

Design Systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials.

Data sources Electronic databases and hand searches.

Review methods Randomised clinical trials were assessed for methodological quality. Meta-analysis was undertaken on three

gen, 70% to 90% of her children become chronically infected.^{3 4} If a mother is positive for the surface antigen but negative for the e antigen, the risk of transmission is significantly lower.⁵⁻⁹

Two types of vaccines for hepatitis B have been licensed. One is derived from plasma (plasma derived vaccine) and the other is derived from yeast or mammalian cells (recombinant vaccine).¹⁰ Repeated injections over months are required to mount an effective antibody response with vaccination. Hepatitis B immunoglobulin has high levels of antibody to hepatitis B surface antigen. The immunoglobulin is immediately effective and prevents

recombinant vaccine 0.76, 0.51 to 1.01, one trial). Compared with placebo or no intervention, hepatitis B immunoglobulin or the combination of plasma derived vaccine and hepatitis B immunoglobulin reduced hepatitis B occurrence (immunoglobulin 0.50, 0.41 to 0.60, one trial; vaccine and immunoglobulin 0.08, 0.03 to 0.17, three trials). Compared with vaccine alone, vaccine plus hepatitis B immunoglobulin reduced hepatitis B occurrence (0.54, 0.41 to 0.73; 10 trials). Hepatitis B vaccine and hepatitis B immunoglobulin seem safe, but few trials reported adverse events.

Conclusion Hepatitis B vaccine, hepatitis B immunoglobulin, and vaccine plus immunoglobulin prevent hepatitis B occurrence in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen.

Introduction

Hepatitis B is a global communicable disease, associated with an estimated 350 million chronically infected patients.¹ Mother to child transmission occurs often, either in utero or through exposure to blood or blood contaminated fluids at or around birth.

vaccination
month of
of the Co
Group, th
Medline, I
in Februa
manufactu
domised t
not provid
the occur
tive for he
body to l
measures
< 10 IU/l
infection¹⁶

We ass
of their pu
post hoc o
the follow
sequence,
blinding. V

month of life. We identified randomised trials from the registers of the Cochrane Neonatal Group, the Cochrane Hepato-Biliary Group, the Cochrane central register of controlled trials, Medline, PubMed, and Embase. The last search was carried out in February 2004. We scanned references lists and contacted manufacturers of hepatitis B vaccine to ask for unpublished randomised trials. We wrote to the authors of trials when data were not provided in the report. Our primary outcome measure was the occurrence of hepatitis B, defined as a blood specimen positive for hepatitis B surface antigen, hepatitis B e antigen, or antibody to hepatitis B core antigen.¹⁵ The secondary outcome measures were antibody levels to hepatitis B surface antigen < 10 IU/l (considered insufficient to prevent hepatitis B virus infection^{16 17}) and adverse events.

ПРОГРАММА ИММУНИЗАЦИИ ПРОТИВ ГЕПАТИТА В

**Что является наиболее
важным вопросом?**

ОТВЕТ: Позволит ли предлагаемое вмешательство
предотвратить

ХРОНИЧЕСКУЮ ИНФЕКЦИЮ?

J Med Virol 1994; 44(2): 144-151

Journal of Medical Virology 44:144-151 (1994)

Обзор: Протективная эффективность вакцин против гепатита В, используемых для вакцинации новорожденных

Francis E. André and Arie J. Zuckerman

SmithKline Beecham Biologicals, Rixensart, Belgium (F.E.A.); Royal Free Hospital School of Medicine, London, United Kingdom (A.J.Z.)

A literature search was carried out to investigate the factors that influence the protective efficacy (PE) of hepatitis B vaccines when given to neonates of hepatitis B surface antigen and e antigen positive mothers. Hepatitis B vaccines with either high or low antigen doses are very effective in preventing chronic hepatitis B infection in neonates at risk, but there is evidence that with lower dosages simultaneous use of hepatitis B immune globulin (HBIG) administration is more important than with higher dosages to elicit good protection (PE $\geq$ 90%). There is also a ten-

carriers. Of all HBV carriers with a life expectancy greater than 30 years, 25-30% will die from cirrhosis, chronic liver disease, and hepatocellular carcinoma as a result of this infection [Szmunes et al., 1978; Maupas and Melnick, 1981]. The ensuing high premature death rate in socioeconomically productive adults has serious effects on the well-being of society. This is especially the case in developing areas with a high hepatitis B endemicity, such as in tropical Africa or Asia [Margolis et al., 1991].

The spread of hepatitis B disease from the pool of chronic carriers is most effective via blood but also

HBV Vaccination in Neonates

147

TABLE II. Hepatitis B Recombinant DNA Vaccines in Neonates of HBsAg and HBeAg-Positive Mothers

Reference	Dose (µg)	HBIG at birth	No. of recipients	Vaccination schedule (months)	PE (%)	Control group ^a
Pongpipat et al. [1989]	5	+	20	0,1,6	89	Historical
Assateerawatt et al. [1991]	2.5	-	29	0,1,2,12	66	Study
Lee et al. [1991a]	10	+	56	0,1,2,(12)	98	Historical
Lee et al. [1991a]	20	+	54	0,1,2,(12)	92	Historical
Lee et al. [1991a]	20	+	60	0,1,6	96	Historical
Liu et al. [1991]	5	-	15	NS	100	Assumed
Liu et al. [1991]	10	-	18	NS	100	Assumed
Liu et al. [1991]	20	-	28	NS	94	Assumed
Anonymous [1992b]	2.5	+	76	0,1,5	NS	NS
Anonymous [1992b]	5	+	for both	0,1,5	100	NS
Assateerawatt et al. [1992]	5	+	19	0,1,6	89	Study
Poovorawan et al. [1992]	10	-	57	0,1,2,(12)	95	Assumed
Poovorawan et al. [1992]	10	+	64	0,1,2,(12)	98	Assumed
Poovorawan et al. [1992]	10	-	54	0,1,6	95	Assumed
Poovorawan et al. [1992]	10	+	59	0,1,6	100	Assumed
Stevens et al. [1992]	5	+	351	0,1,6 or 0,1,9	92	Assumed
Assateerawatt et al. [1993]	20	+	26	0,1,2,(12)	95	Historical
Assateerawatt et al. [1993]	20	-	23	0,1,2,(12)	90	Historical

^aNS = not specified; historical = use of historical control group by the authors; study = placebo control group within study; assumed = attack rate assumed to be 65%.

vorawan et al., 1992]. Among studies with plasma-derived vaccines, one study shows at 24 months a 100% PE with or without concomitant HBIG administration

Although 3 and 5 µg dosages can also give similarly high PEs when administered with HBIG [Lee, 1989; Ip et al., 1989; Theppisai et al., 1988], such lower dosages

Francis E. André and Arie J. Zuckerman

SmithKline Beecham Biologicals, Rixensart, Belgium (F.E.A.); Royal Free Hospital School of Medicine, London, United Kingdom (A.J.Z.)

A literature search was carried out to investigate the factors that influence the protective efficacy (PE) of hepatitis B vaccines when given to neonates of hepatitis B surface antigen and e antigen positive mothers. Hepatitis B vaccines with either high or low antigen doses are very effective in preventing chronic hepatitis B infection in neonates at risk, but there is evidence that with lower dosages simultaneous use of hepatitis B immune globulin (HBIG) administration is more important than with higher dosages to elicit good protection ($PE \geq 90\%$). There is also a tendency for lower dosages to confer high PE less consistently, with noticeably greater numbers of chronic surface antigen carriers in neonates who received a complete vaccination course. Furthermore vaccination courses with higher vaccine dosages give high PEs, without concomitant HBIG administration at birth, provided that the first vaccine dose is given at birth and that the second dose follows within 2 months.

© 1994 Wiley-Liss, Inc.

carriers. Of all HBV carriers with a life expectancy greater than 30 years, 25–30% will die from cirrhosis, chronic liver disease, and hepatocellular carcinoma as a result of this infection [Szmunes et al., 1978; Maupin and Melnick, 1981]. The ensuing high premature death rate in socioeconomically productive adults has serious effects on the well-being of society. This is especially the case in developing areas with a high hepatitis B endemicity, such as in tropical Africa or Asia [Margolis et al., 1991].

The spread of hepatitis B disease from the pool of chronic carriers is most effective via blood but also through other body fluids contaminated with blood, although sexual transmission by semen and vaginal secretions that are apparently free from blood undoubtedly occur [Dienstag and Ryan, 1982; Margolis et al., 1991]. There are two main modes of disease transmission; horizontally from close contact and perinatally. Perinatal transmission is responsible for 35–40% of all new hepatitis B infections world-wide [Maynard, 1980; Ghendon, 1987]. This perinatal mode of transmission is particularly common in regions such as Southeast Asia

Стратегии предупреждения перинатальной передачи ВГВ

Избирательная иммунопрофилактика

- Обследование беременных женщин на HBsAg
- Проведение профилактической терапии новорожденным, родившимся у HBsAg+ матерей

Аргументы «за»

- Профилактика проводится среди новорожденных, нуждающихся в ней
- Можно вводить и ИГГВ, и вакцину против гепатита В

Проблемные вопросы

- Требуются значительные ресурсы для проведения обследования всех беременных женщин/ выявления детей, родившихся у HBsAg+ матерей
- Программы не всегда достигают успеха

Стратегии предупреждения перинатальной передачи ВГВ

Интеграция в качестве компонента всеобщей вакцинации детей первого года жизни

- Вакцинация всех новорожденных, начиная с момента рождения

Аргументы «за»

- Не требуется проводить обследование всех беременных женщин
- Реализация вполне возможна, если высокий процент новорожденных появляется на свет в медицинских учреждениях или доступ к ним не затруднен

Проблемные вопросы

- Требуется обеспечить действенное проведение вакцинации против гепатита В для всех новорожденных

Точка зрения ВОЗ

- Всеобщая вакцинация всех детей грудного возраста, в качестве неотъемлемого компонента национальной программы иммунизации, является наиболее важным приоритетом во всех странах
- По мере появления возможностей и в соответствии с местной эпидемиологией странам рекомендуется включить в программу профилактики перинатальной передачи ВГВ,
 - начав проведение вакцинации всех детей при рождении,
 - проводя обследование беременных женщин и обеспечивая постэкспозиционную профилактику для новорожденных, имевших контакт с вирусоносителем

Точка зрения ВОЗ

- Профилактика перинатальной передачи ВГВ:
 - относительный вклад перинатальной передачи ВГВ в общее бремя болезней, вызванных ВГВ (распространенность HBeAg)
 - возможность введения первой дозы вакцины против гепатита В при рождении (<12 ч.)
 - При рождении должна применяться моновалентная вакцина против гепатита В
 - Комбинированные вакцины с гепатитным компонентом не могут использоваться для вакцинации новорожденных (потери комбинированных вакцин)
 - Компоненты комбинированной вакцины, отличные от гепатитного компонента, снижали иммуногенность у детей младше 6 недель

Варианты включения вакцины против гепатита В в календари прививок

<i>Возраст</i>	<i>Посещение</i>	<i>HBV1</i>	<i>HBV2</i>	<i>HBV3</i>
<i>Рождение</i>	0		НерВ0	НерВ0
<i>6 недель</i>	1	НерВ1	НерВ1	НерВ1
<i>10 недель</i>	2	НерВ2	НерВ2	
<i>14 недель</i>	3	НерВ3	НерВ3	НерВ2

Профилактика перинатальной передачи

- Введение вакцины против гепатита В как можно скорее после рождения, в течение первых 12-24 часов
- Использование моновалентной вакцины
- Эффективность вакцины против гепатита В, введенной позднее, чем в течение первых 24 часов, со временем снижается
(ref: Marion et al. Am J Epidemiol, 1994)
- Если имеется в наличии специфичный ИГГВ, одновременное его введение в другой участок тела
 - повышает протективную эффективность на 2-3 % (97% против 95%)
- Дозу вакцины против ГепВ, вводимая при рождении, можно сочетать с первой дозой БЦЖ (что даже повышает ответ со стороны антител к ВГВ)
(ref. Ota et al.)

Спасибо!