

Immunglobulin eller vaccin som postexponeringsprofylax mot hepatit A

Vaccin tillräckligt för flertalet, enligt första kontrollerade studien



OLA WEILAND, professor, överläkare, Karolinska institutet, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, Stockholm
ola.weiland@ki.se

Postexponeringsprofylax mot hepatit A med immunglobulin (Ig) är mycket effektiv när den ges inom 14 dagar efter exponering; den ger då ett närmast 90-procentigt skydd mot klinisk infektion [1].

Nackdelen med Ig-profylax är att den inte ger ett långvarigt skydd utan bara under den korta tid som de passivt tillförda antikropparna finns kvar i cirkulationen, cirka 3 månader, varefter individen är mottaglig för ny smitta [1, 2].

I Sverige och internationellt ges Ig i form av 16-procentigt gammaglobulin (0,02 ml per kg kroppsvikt). Som postexponeringsprofylax mot hepatit A ges vanligen 2 ml intramuskulärt till en vuxen individ, vilket ger skydd i 3 månader. En högre dos om 5 ml ger skydd i cirka 5 månader [2].

Gammaglobulin framställs från plasma och måste under tillverkningen genomgå inaktiveringssteg för att säkerställa att inga blodburna smittor som HIV, hepatit B, HTLV I och II (humant T-cellslymfotropt virus), TTV (transfusion transmittat virus) och GBV-C (GB-virus C) överförs vid användningen. Om något går fel i denna process kan smitta överföras. Även hepatit A kan överföras via transfusion [3].

Fördelen med Ig är att de passivt överförda antikropparna medger ett omedelbart skydd till skillnad från vaccination mot hepatit A, där individens eget immunsystem utvecklar de skyddande antikropparna, vilket vanligen tar cirka 1-2 veckor [1].

Fördelar med hepatit A-vaccin

Vid preexponeringsprofylax mot hepatit A inför utlandsresor har Ig helt ersatts av hepatit A-vaccin, som ger ett mycket gott skydd efter bara 1 dos vaccin om den ges

minst 1 vecka före utresa till endemiskt område. Resenären rekommenderas att ta en boosterdos efter hemkomst 6-12 månader efter primärdosen; därefter uppnås ett långvarigt skydd som beräknas räcka 15-20 år.

Framställningen av Ig från plasma/serum är tekniskt komplicerad och kräver tillgång till givare som är immuna mot hepatit A efter genomgången infektion.

»Sammantaget kan man nog utgå från att Victors och medarbetares studie kommer att förändra vår syn på postexponeringsprofylax mot hepatit A ...«

Sådana givare blir alltmer sällsynta i den industrialiserade utvecklade delen av världen. Givare från tredje världen (där den hygieniska standarden är lägre) som vanligen utsatts för hepatit A tidigt i livet krävs därför för att det framställda immunglobulinet ska innehålla tillräckliga nivåer av skyddande antikroppar mot hepatit A.

Därför vore mycket vunnit om hepatit A-vaccin kan ersätta Ig även vid postexponeringsprofylax, eftersom vaccin dels är tekniskt enklare att framställa än Ig, dels på sikt också medför ett långvarigt skydd för den enskilde individen. Dessutom ger vaccin inte den risk för överföring av andra blodsmittor som Ig framställt från plasma från humana givare medför.

Första kontrollerade jämförande studien

Tidigare har studier visat att hepatit A-vaccination av kontakter till indexfall med hepatit A kan avbryta epidemier av hepatit A på ett effektivt sätt [4, 5].

Någon stor kontrollerad studie som jämfört postexponeringsprofylax mot hepatit A med Ig och vaccination har däremot inte funnits. Men nu finns en randomiserad dubbelblindad, aktivt kontrollerad »non-inferiority«-studie av Victor och medarbetare publicerad i New England Journal of Medicine [6].

Författarna har jämfört Ig med vaccination som postexponeringsprofylax vid hepatit A-smitta i Kazakstan, där hepatit A är endemiskt förekommande. Totalt 4 524 kontakter till indexfall med hepatit A i hushåll eller på daghem kontakades av ett epidemiologiskt team och provtogs för hepatit A-antikroppar.



Tek image/SPL

Vilket är bäst? Immunglobulin eller vaccin? Det lutar mot att vaccin för det stora flertalet individer är bästa alternativet för att skydda mot klinisk infektion efter exponering för hepatit A.

Totalt 31 procent (1 414) var mottagliga för hepatit A, varav 1 090 var tillgängliga för per protokoll-analys. Sammanlagt 568 av dessa erhöll hepatit A-vaccin (Vaqta, Merck) och 522 Ig 0,02 ml per kg kroppsvikt i medeltal 10 dagar efter exponering för indexfallet med hepatit A.

Symtomatisk hepatit A-infektion verifierades hos 25 kontakter (4,4 procent) som erhållit vaccin och hos 17 kontakter

SAMMANFATTAT

Resultaten från en randomiserad dubbelblindad, aktivt kontrollerad »non-inferiority«-studie, den första i sitt slag, ger underlag för att fatta beslut om huruvida immunglobulin eller vaccin bör ges som postexponeringsprofylax mot hepatit A.

Skyddseffekten var något bättre med immunglobulin, men vaccinet fördelar gör att vaccination nog är att föredra för flertalet, möjligen med undantag för särskilt känsliga individer som kroniskt leversjuka, gravida och äldre icke-immuna individer.

(3,3 procent) som erhållit Ig; relativ risk 1,35 (95 procents konfidensintervall 0,70–2,67). Det på förhand uppsatta kriteriet för non-inferiority var således uppfyllt. I en modifierad intention to treat-analys var den relativa risken för vaccinrecipienter 1,32 (95 procents konfidensintervall 0,69–2,55).

Inget enkelt besked om skyddseffekt

Kan vi således sluta med Ig som post-exponeringsprofylax och i stället helt förlita oss på vaccination?

Riktigt så enkelt som frågan är formulerad är inte svaret, eftersom Ig var något mer effektivt än vaccin för studiens alla effektmått. Om Ig var 90 procent effektivt i studien beräknades vaccinets effekt till 86 procent (95 procents konfidensintervall 73–93 procent). Sjukdom som inträffade bland Ig-mottagarna var kliniskt något lindrigare än hos de vaccinerade, med lägre transaminasnivåer och färre ikteriska fall.

Trots detta var hepatit A-vaccination endast obetydligt mindre effektivt än Ig, och risken för hepatit A-insjuknande var aldrig mer än 1,5 procent större i vaccingruppen än i Ig-profylaxgruppen.

Den större effekten av Ig kan möjligen spela roll för särskilt känsliga individer som riskerar en mer allvarlig sjukdom, t ex gravida kvinnor, patienter med kroniska leversjukdomar och äldre personer [1]. Många av dem bör vaccineras mot hepatit A som preexponeringsprofylax. För de flesta andra är nog denna

skillnad inte av någon väsentlig klinisk betydelse.

Således medförde både Ig och vaccination god skyddseffekt, varför mindre än 5 procent av dem som deltog i studien utvecklade hepatit A.

Vaccinet ger långvarigt skydd

Hepatit A-vaccinet erbjuder också flera andra fördelar jämfört med Ig. Vaccinet ger aktiv immunitet med långvarigt skydd till skillnad från immunglobulinets kortvariga, övergående skydd. Volymen Ig som ges är större än vaccinets volym, vilket kan ge viss smärta.

På sikt kan tillgången på Ig bli otillräcklig; i USA finns således för närvarande bara en tillverkare av Ig.

Vad gäller säkerheten uppfattar nog allmänheten att det finns större risker med blodderiverade produkter än med genteknologiskt tillverkade vacciner.

För barn komplicerar också Ig-profylax vaccination med de levande försvagade vacciner som ingår i barnvaccinationsschemat.

Vaccin tillräckligt för flertalet

Sammantaget kan man nog utgå från att Victors och medarbetares studie kommer att förändra vår syn på postexponeringsprofylax mot hepatit A så att vaccination kan anses tillräckligt som postexponeringsprofylax för flertalet individer, möjligen med undantag för särskilt känsliga individer som kroniskt lever sjuka (bör vara hepatit A-vaccinerade),

gravida och äldre icke-immuna individer.

Som författarna påpekar är det osannolikt att studien kommer att upprepas på grund av de logistiska svårigheterna att genomföra en sådan, varför denna imponerande studie i praktiken kommer att utgöra underlaget för ett beslut om att övergå till enbart vaccination som postexponeringsprofylax hos flertalet som exponeras för hepatit A-smitta.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Fiore AE, Wasley A, Bell BP. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2006;55(RR-7):1-23.
2. Weiland O, Niklasson B, Berg R, Lundbergh P, Tidedström L. Clinical and subclinical hepatitis A occurring after immunoglobulin prophylaxis among Swedish UN soldiers in Sinai. *Scand J Gastroenterol* 1981;16(8):967-72.
3. Sagliocca L, Amoroso P, Stroffolini T, Adamo B, Tosti ME, Lettieri G, et al. Efficacy of hepatitis A vaccine in prevention of secondary hepatitis A infection: a randomised trial. *Lancet.* 1999;353(9159):1136-9.
4. Werzberger A, Mensch B, Kuter B, Brown L, Lewis J, Sitrin R, et al. A controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children. *N Engl J Med.* 1992;327(7):453-7.
5. Victor JC, Monto AS, Surdina TY, Suleimenova SZ, Vaughan G, Nainan OV, et al. Hepatitis A vaccine versus immune globulin for postexposure prophylaxis. *N Engl J Med.* 2007;357(17):1685-94.

42 nummer per år.

Ring vår annonsavdelning, 08-790 35 30,
och boka utrymme i Läkartidningen.

Utmanande saklig **Läkartidningen**