

Anna Grzeszczuk

CZYNNE I BIERNE UODPARNIANIE PRZECIWKO WIRUSOWEMU ZAPALENIU WĄTROBY TYPU A. NOWE SZCZEPIONKI

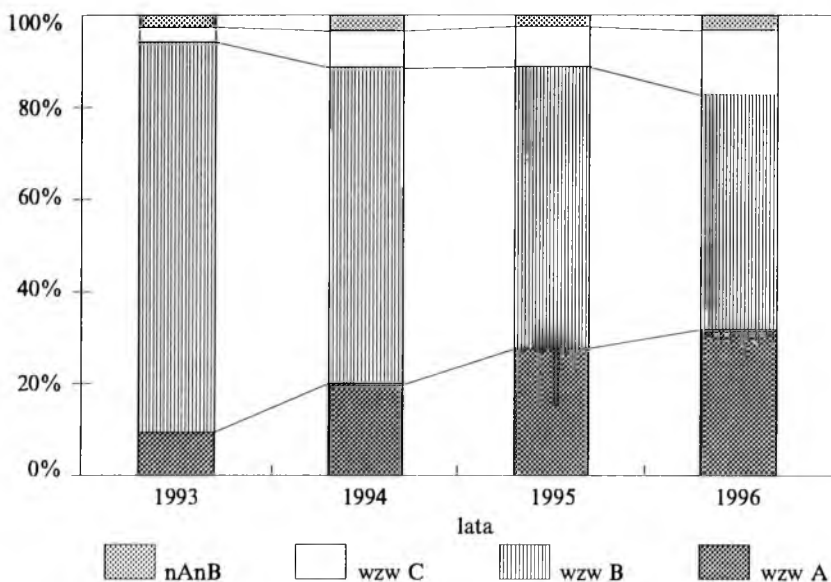
Klinika Obserwacyjno-Zakaźna Akademii Medycznej w Białymstoku
Kierownik: prof. zw. dr hab. D. Prokopowicz

Wirusowe zapalenie wątroby typu A, choroba nękająca ludzkość od stuleci, nadal wywołuje zachorowania sporadyczne, epidemiczne lub związane z podróżą w tereny endemiczne. Przez lata stosowano immunoprofilaktykę bierną tej choroby, jednak istotnym postępem w zapobieganiu wzw A jest dostępność szczepień. Istnieje wiele doświadczalnych modeli szczepionki (np.: szczepionki rekombinowane, zawierające żywe wektory, syntetyczne peptydy lub „nagie” DNA, szczepionki podjednostkowe). Jak dotychczas kliniczne zastosowanie znalazły: – szczepionka inaktywowana (preparat Havrix zarejestrowano w Polsce w 1995 roku, Vaqta – jest w trakcie rejestracji) oraz – szczepionka atenuowana, stosowana w Chinach.

Wirusowe zapalenie wątroby typu A (wzw A), wywoływane jest przez wirus HAV (*Hepatitis A Virus*) – wirus zapalenia wątroby typu A, należący do rodziny *Picornaviridae* (18), rodzaju *Hepatovirus*.

Do zakażenia dochodzi na drodze pokarmowej. Źródłem zakażenia mogą być zanieczyszczone pokarmy, woda. Bardziej narażone są osoby pracujące w ośrodkach opieki, pracownicy służby zdrowia, osoby przyjmujące dożylnie środki odurzające, homoseksualiści.

Liczbę zachorowań na wzw A na świecie szacuje się na 1,4 mln (1), zaś roczny koszt leczenia chorych w USA określa się na 200 mln dolarów USA (1). W Polsce, odrębną rejestrację wzw A wprowadzono dopiero w roku 1997, co stwarza trudności w rzetelnej analizie rzeczywistej liczby zachorowań. Kraj nasz cechuje się pośrednim typem endemiczności (7, 24), tj. naturalnie nabyta odporność występuje u osób starszych, zaś rośnie liczba dzieci i młodych dorosłych nie posiadających przeciwciał ochronnych (5). W latach 1995–96 w populacji warszawskiej wykazano, że jedynie 29% osób do 25 roku życia ma przeciwciała IgG przeciwko wirusowi HAV (7). W roku 1995 zarejestrowano 21 242 przypadki wzw typu nie B a zapadalność wynosiła 55/100 000 mieszkańców (37). Wzajemne relacje odsetkowe poszczególnych typów wirusowych zapaleń wątroby (A, B, C, nie A, nie B) przedstawiono na przykładzie populacji chorych Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im.: K. Dłuskiego w Białymstoku (w tym Kliniki Obserwacyjno-Zakaźnej AMB i Oddziału Dziecięcego Chorób Zakaźnych) (ryc. 1).



Ryc. 1. Ostre wirusowe zapalenie wątroby typu A, B, C, nie A, nie B w populacji chorych Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. K. Dłuskiego

W krajach o wysokiej endemiczności wzv A zakażenia dotyczą głównie małych dzieci i mają najczęściej skąpo- lub bezobjawowy przebieg (5), powodując jednak odporność do końca życia (12). Wraz z poprawą warunków sanitarno-higienicznych maleje kontakt populacji z wirusem A *hepatitis* i paradoksalnie rośnie populacja osób wrażliwych na to zakażenie. Sytuacja taka może prowadzić do zachorowań wśród osób starszych, co predysponuje do cięższego przebiegu zakażenia, a także stwarza warunki do występowania zachorowań epidemicznych (5).

Z uwagi na częsty, skąpoobjawowy przebieg zakażenia, jedynie ocena występowania specyficznych przeciwciał przeciwko HAV w populacji pozwala na rzeczywistą ocenę rozprzestrzenienia tego wirusa.

W zapobieganiu tej chorobie istotne są niespecyficzne metody, jak przestrzeganie podstawowych zasad higieny, mycie rąk przed jedzeniem, unikanie spożywania surowych „owoców morza”, nie mytych owoców i warzyw, korzystania z niepewnych źródeł wody (5). Przez lata stosowano również immunoprofilaktykę bierną wzv A.

IMMUNOPROFILAKTYKA BIERNĄ

W przypadku kontaktu dzieci do 14 roku życia z osobą zakażoną HAV należy podać zapobiegawczo ludzką normalną immunoglobulinę (LNI) w dawce 0,02–0,03 ml/kg masy ciała (23). W badaniach publikowanych już w 1945 roku wykazano zmniejszenie o około 90% zachorowań na wzv A wśród wojskowych oraz dzieci z instytucji opiekuńczych, które otrzymały zapobiegawczo immunoglobulinę (36).

Okres ochronny uzyskiwany przez podanie immunoglobuliny w dawce 0,02 ml/kg oceniono na około 3 miesiące (36). Zaobserwowano również krótszy i lżejszy przebieg zapalenia wątroby typu A po uprzednim podaniu immunoglobulin. Poekspozycyjne podanie immunoglobuliny w czasie 2 tygodni od kontaktu powoduje 90% ochrony (27).

Równoczesne podanie immunoglobulin i szczepionki istotnie zmniejsza poziom produkowanych przeciwciał o ok. 50% (20), szczególnie 4 tygodnie po immunizacji (39). Mechanizm tego zjawiska nie jest wyjaśniony. Prawdopodobnie podane równocześnie przeciwciała blokują trójwymiarowe epitopy antygenów szczepionki, konieczne do indukcji przeciwciał neutralizujących. Jednakże po podaniu dawki przypominającej produkcja przeciwciał ochronnych była bardzo wysoka, istotnie przewyższająca poziom ochronny (20, 39).

Wyprodukowanie szczepionek znacznie ograniczyło stosowanie immunoglobulin w profilaktyce preekspozycyjnej, natomiast wskazania do ich stosowania po ekspozycji na HAV pozostały, wg ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices USA) niezmienione, tj. osobom z bliskiego otoczenia chorego należy podać immunoglobuliny, najlepiej w ciągu 2 tygodni po kontakcie (30).

Istotnym postępowaniem w ograniczeniu zachorowań na wzv A jest wprowadzenie szczepień.

IMMUNOPROFILAKTYKA CZYNNA

Epitopem HAV, który wywołuje produkcję przeciwciał ochronnych, neutralizujących, jest trójwymiarowa struktura powstała przez zestawienie miejsc wiążących dwóch polipeptydów kapsydu: VP1 i VP3 (31). Pomimo genetycznej heterogeniczności pomiędzy różnymi szczepami HAV nie obserwuje się zmienności struktury epitopów determinujących neutralizację wirusa, co potwierdza krzyżowa neutralizacja wszystkich genotypów wirusa przy użyciu przeciwciał poliklonalnych (21).

Podstawą do rozwoju prac nad produkcją szczepionki stała się możliwość replikacji wirusa HAV w hodowlach komórkowych. Dokonali tego, 6 lat po odkryciu HAV tj. w 1979 roku, *Provost i Hileman* (32), namnażając szczep CR326 ludzkiego wirusa HAV, izolowanego z wątroby marmosety po 31 pasażach, na hodowlach komórkowych wątroby marmoset oraz na linii płodowych komórek nerki małpy rezus (FRnK6) (32). Dalsze prace, między innymi i tych samych autorów (33), doprowadziły do hodowli wirusa bezpośrednio izolowanego ze stolca pacjentów. HAV nie powodował efektu cytopatycznego w hodowlach (32, 33). Adaptacja do takiego wzrostu umożliwiła z jednej strony atenuację wirusa, zaś z drugiej – dostępność dostatecznej liczby cząstek wirusowych do produkcji atenuowanych i inaktywowanych szczepionek. Nadal jednak, pomimo wieloletnich badań, wzrost HAV w hodowlach jest powolny i jego namnażanie jest istotnie niższe niż pozostałych pikornawirusów np.: polio (3, 32) co istotnie podraża koszty produkcji.

Testy kliniczne na ochotnikach rozpoczęto we wczesnych latach osiemdziesiątych.

W 1992 roku, dwie dekady od wykrycia wirusa HAV, wprowadzono do stosowania inaktywowaną szczepionkę przeciwko wzv A w krajach Europy Zachodniej. W 1995 roku zarejestrowano w Polsce pierwszą szczepionkę przeciwko wzv A – Havrix, zaś następną – Vaqta jest w trakcie rejestracji.

SZCZEPIONKI ATENUOWANE

Wykazano obniżenie patogenności HAV zarówno szczepów CR 232 jak i HM 175 przy pasażach na hodowli komórek nerki małpiej (15, 19). Nie ustalono, jak dotychczas, jaka mutacja odpowiada za atenuację wirusa A *hepatitis*, stąd trudno definitywnie wykluczyć powrót do wirulencji w organizmie człowieka po szczepieniu. Jedynie delecja segmentu genomu, który determinuje zjadliwość, jest gwarancją nieodwracalności. Ponadto, żadna z dotychczas testowanych szczepionek atenuowanych nie jest immunogenna przy podaniu doustnym, zaś dawki antygeny podawanego w iniekcji domięśniowej są wysokie, co może świadczyć o słabym namnażaniu się. Stosowanie żywej, atenuowanej szczepionki wymaga intensywnych badań klinicznych nad jej bezpieczeństwem, immunogennością a także stabilnością fenotypową i genotypową. Powyższe ograniczenia, zmniejszające istotnie atrakcyjność ekonomiczną atenuowanych szczepionek, spowodowały ograniczenie prac nad nimi w krajach rozwiniętych (13).

Szczepionka atenuowana, produkowana ze szczepu H2 jest szeroko stosowana jedynie w Chinach (1, 25).

DOŚWIADCZALNE MODELE PRODUKCJI SZCZEPIONEK PRZECIWKO WZW A

Szczepionki zawierające żywe wektory (bakterie lub wirusy): wykazano ochronne działanie, w przypadku małą, rekombinowanej szczepionki, zawierającej żywy wirus krowianki, do którego wbudowano fragment genomu HAV, kodujący VPO, VPI, i VP3 (36). Jednak stosowanie szczepionek zawierających żywy wirus krowianki jest potencjalnie ryzykowne dla osób z immunosupresją (8).

Pomimo atrakcyjności doustnej drogi podania szczepionki przeciwko wzw A, wywołującej równocześnie śluzówkową, humoralną i komórkową odpowiedź immunologiczną, istnieją dowody na to, że w przeciwieństwie do polio, przeciwciała sekretoryjne nie odgrywają ochronnej roli wobec *hepatitis A* (35).

Szczepionki podjednostkowe i syntetyczne peptydy: inną możliwością jest produkcja szczepionek podjednostkowych. Jednakże dawki antygenów, produkowanych przez *Escherichia coli*, stosowanych do immunizacji królików musiały być 1 000 razy większe niż w szczepionce zabitej. Wydaje się to wynikać z trudności w formowaniu trzeciorzędowej struktury przestrzennej epitopów, koniecznej do optymalnej produkcji przeciwciał. Zjawisko to ogranicza również wykorzystanie syntetycznych peptydów wirusowych do immunizacji (10).

Szczepionki zawierające jedynie wirusowe DNA: nowoczesnym i bardzo obiecującym podejściem do szczepień jest stosowanie „nagiego DNA”. Teoretycznie, DNA – produkt odwrotnej transkrypcji fragmentu P1 genomu HAV, wstrzyknięty domięśniowo powinien indukować produkcję przeciwciał neutralizujących. Jak dotychczas, brak danych o takiej szczepionce przeciwko wzw A (1), natomiast trwają prace nad szczepionką tego typu przeciwko grypie, wzw C oraz do stosowania w zakażeniu HIV i HBV.

Szczepionki antyidiotypowe: w tym przypadku przeciwciała przeciwko idiotypom, które występują na przeciwciałach specyficznych dla danego antygenu, użyte jako „lustrzane odbicie” antygenu mogą indukować powstanie przeciwciał ochronnych (1).

SZCZEPIONKI INAKTYWOWANE

Najczęściej stosowane są obecnie szczepionki inaktywowane (zabite). Pierwszą komercyjnie dostępną, a od października 1995 r. zarejestrowaną także w Polsce, jest szczepionka Havrix-720 (SmithKline Beecham), zaś w trakcie rejestracji jest szczepionka Vaqta (Merck Sharp & Dohme), stosowana już w formie daru fundacji Project HOPE na terenach objętych tegoroczną powodzią. Obie szczepionki zawierają jałową zawiesinę wirusów: Havrix – szczepu HM175; Vaqta – CR326F wyizolowanych z hodowli ludzkich diploidalnych fibroblastów linii MRC-5 (tab. I). Częsteczki wirusowe są następnie poddawane odmiennym procedurom oczyszczania, co w rezultacie prowadzi do uzyskania mniejszej domieszki białek niewirusowych, w dawce dla dorosłych Vaqta ($<0,1 \mu\text{g}$) niż w Havrix ($<0,5 \mu\text{g}$) (22). Jednakże nie wykazano klinicznego znaczenia tych różnic (22).

Tabela I. Szczepionki przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A

Nazwa szczepionki i producent	Dawka antygenu	Użyty adjuwant/ i konserwant	Zalecany cykl szczepień (miesiące)	Trwałość preparatu
HAVRIX ¹ SmithKline Beecham	360 jednostek ELISA w 0,5 ml	wodorotlenek glinu/ 2-fenoksyetanol	dzieci (2–18 rż.): 0, 1, i 6–12	3 lata
	720 jednostek ELISA w 0,5 ml		dzieci (2–18 rż.): 0 i 6–12 dorośli (> 18 rż.): 0, 1, i 6–12	
	1440 jednostek ELISA w 1 ml		dorośli (> 18 rż.): 0 i 6–12	
VAQTA ² Merck Sharp & Dohme	25 jednostek w 0,5 ml	wodorotlenek glinu	dzieci (2–17 rż.): 0 i 6–18	2 lata
	50 jednostek w 0,5 ml	/nie ma	dorośli (> 17 rż.): 0 i 6–12	
AVAXIM ³ Pasteur Mérieux	160 jednostek w 0,5 ml	wodorotlenek glinu /2-fenoksyetanol	osoby (> 15 rż.): 0 i 6	2 lata
EPAXAL BERNA ³ Serum & Impfinstitut Bern	500 jednostek RIA w 0,5 ml	IRIVs# /thiomersal	osoby (> 5 rż.): 0 i 12	2 lata

1 – szczepionka zarejestrowana w Polsce

2 – szczepionka w trakcie rejestracji

3 – szczepionka nie zarejestrowana w Polsce

– kompleksy z wirusem grypy (Immunopotentiating Reconstituted Influenza Virosomes), omówione w tekście

rż. – rok życia

Należy odnotować tendencję do redukcji liczby dawek szczepionki z trzech do dwóch przy nowszych preparatach np.: Havrix 720 Junior w porównaniu do Havrix 360, wcześniejszą szczepionką przeznaczoną dla dzieci.

Jak dotychczas brak jest uniwersalnych standardów dla antygenów HAV, stąd trudno jest porównywać skład antygenowy szczepionek (22).

Interesująca i nowatorska wydaje się propozycja zastosowania jako adjuwantu nie wodorotlenku glinu a np. wirosomów. W preparacie Epaxal Berna wykorzystano kompleksy z wirusem grypy (Immunopotentiating Reconstituted Influenza Virosomes, IRIVs) (14). Cząsteczki HAV, inaktywowane formaliną są dołączane do ponownie ustanowionych kompleksów białkowo-lipidowych, składających się z mieszaniny fosfolipidów i glikoprotein wirusa grypy. Kompleks ten ma łączyć wiele immunostymulujących efektów np.: wzmocnienie odpowiedzi immunologicznej przez cząsteczki fosfolipidów, łączenie hemaglutyniny (HA) z epitopami makrofagów i komórek immunokompetentnych oraz pośrednictwo przy wchodzeniu do cytoplazmy makrofagów, dzięki mechanizmom aktywowanym przez HA (14). W badaniach klinicznych szczepionki zawierającej IRIVs wykazano znamienne mniejszą liczbę niepożądanych reakcji poszczepiennych w porównaniu ze szczepionką zawierającą wodorotlenek glinu (14, 16) oraz do immunizacji dającej roczną odporność stosowano jedynie pojedynczą dawkę preparatu.

Droga podania: domięśniowo, w mięsień naramienny. Podanie pod- lub śródskórne może spowodować gorszą odpowiedź immunologiczną, jakkolwiek w badaniach *Carlessona* i wsp. (6) przedstawiono wyniki immunizacji niskimi dawkami (72, 144, 216 jednostek ELISA) podawanymi śródskórnie jako tańszą alternatywę, dającą adekwatną odpowiedź immunologiczną.

Immunogenność: dwu szczepionek (Havrix i Vaqta) wydaje się być podobna (22), pomimo trudności w jej porównywaniu, wynikających z niedoskonałości istniejącego standardu WHO w ocenie przeciwciał wytwarzanych po immunizacji (9). Miesiąc po podaniu 1. dawki Havrix serokonwersja (pojawienie się przeciwciał anti-HAV) obserwowana jest u ok. 96,7% szczepionych, po 2. dawce – u 100%, natomiast dawka przypominająca powoduje pojawienie się przeciwciał w takich ilościach, jak po naturalnie przebytej chorobie (26).

Działanie ochronne szczepionki utrzymuje się przynajmniej 3 lata, a prawdopodobnie 10 lat (26), zaś modele matematyczne sugerują nawet 20 lat. Przy obecnym stanie wiedzy dawki przypominające Havrix powinny być podawane co 10 lat.

Aktualnie brak jest danych co do możliwości wymiennego stosowania preparatów Havrix i Vaqta przy szczepieniu przypominającym (22).

Skuteczność: szczepionki inaktywowanej Havrix (360 jednostek ELISA) oceniono między innymi w badaniach, prowadzonych w warunkach podwójnie ślepej próby, w grupie 40 119 dzieci w wieku 1–16 lat w Tajlandii, w regionie endemicznym wzv A i wykazano jej efekt ochronny w 94% po dwóch dawkach i 100% po 3 dawkach (17). Warunki powyższego badania nie pozwalają na ocenę skuteczności pojedynczej dawki. 100% działanie ochronne pojedynczej dawki (25 jednostek) szczepionki Vaqta wykazano wśród dzieci i młodzieży w wieku 2–16 lat, mieszkających w Stanach Zjednoczonych, w społeczności o wysokiej endemiczności wzv A (38).

Wskazania: w Polsce szczepienie zalecane jest w programie szczepień na rok 1997, opracowanym przez Głównego Inspektora Sanitarnego na podstawie Rozporządzeń Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej:

- dzieciom w wieku przedszkolnym i szkolnym, szczególnie rozpoczynającym naukę w szkole podstawowej oraz młodzieży;
- osobom wyjeżdżającym do krajów o wysokiej zapadalności na wzv A;
- osobom zatrudnionym przy produkcji i dystrybucji żywności.

Jest to uodpornianie nieobowiązkowe, stąd przeprowadzane jest na koszt osoby zainteresowanej. Aktualna cena detaliczna Havrix, dawki 360 wynosi około 72 PLN, zaś dawki 760–93 PLN. Przy przeciętnych dochodach Polaków, szczególnie żyjących w trudnych warunkach socjo-ekonomicznych, a więc bardziej narażonych, jest to kwota bardzo wysoka.

W sytuacjach klęsk żywiołowych, jak na przykład powódź, stosowanie szczepień regulują odrębne zarządzenia. Wydaje się, że należy uwzględnić stopień narażenia na kontakt z zanieczyszczoną wodą i częstość zakażeń HAV na danym terenie.

ACIP (29) zaleca szczepienie osobom z grup zwiększonego ryzyka zachorowania na wzv A, w tym podróżującym w tereny endemiczne, dzieciom, zamieszkującym tereny o zwiększonej zapadalności, homoseksualistom, narkomanom przyjmującym dożylnie środki odurzające, osobom zatrudnionym w bliskim kontakcie ze zwierzętami naczelnymi oraz pracownikom dziennych ośrodków opieki i pacjentom leczonym koncentratami VIII czynnika krzepnięcia (22). Korzystne może być również szczepienie osób z przewlekłymi chorobami wątroby ze względu na podwyższone ryzyko wystąpienia u nich *hepatitis* o piorunującym przebiegu (22). Jednakże szczepienie osób z grup podwyższonego ryzyka zachorowania nie będzie miało wpływu na zapadalność w całej populacji (22), gdyż jedynie niewielki odsetek zachorowań występuje wśród osób z tych grup (21). Wydaje się, że aby zmniejszyć zapadalność należałoby obniżyć koszt szczepienia oraz opracować szczepionki, dopuszczone do stosowania u najmłodszych dzieci (22).

Możliwe jest równoczesne podawanie szczepionki przeciwko *hepatitis* A ze szczepionką przeciwko *hepatitis* B (4, 11), przy czym aktualnie zaleca się podawanie w różne miejsca. *Flehming* i wsp. wykazali jednakową immunogenność szczepionek przeciwko wzv A i B po ich zmieszaniu przed podaniem jak przy stosowaniu ich osobno (11). Mimo różnych dróg zakażenia wirusami HAV i HBV pewne grupy osób np. pracownicy służby zdrowia czy ośrodków opiekuńczych stanowią grupy zwiększonego ryzyka zachorowania w przypadku obu tych chorób i uodpornianie szczepionką bivalentną jest interesującą ekonomicznie i socjologicznie formą profilaktyki (12).

Przeciwwskazania do szczepienia: ostra choroba gorączkowa oraz nadwrażliwość na składniki szczepionki. Ciąża i osłabienie odporności nie stanowią przeciwwskazania jednak w każdym takim przypadku należy szczególnie wnikliwie rozważać wskazania do immunizacji.

Działania niepożądane i odczyny poszczepienne: opisywane dotąd reakcje poszczepienne są łagodne i samoistnie ustępujące, o częstości podobnej przy stosowaniu obu szczepionek (22). Najczęściej jest to reakcja skórna w miejscu wkłucia, jednakże mogą wystąpić bóle głowy, gorączka, osłabienie. Reakcje te występują częściej przy wyższej dawce antygeny (2). Opisano również sporadycznie występujące, potencjalnie zagrażające życiu powikłania, jak odczyny anafilaktyczne, zespół Guillain-Barré (część przypadków po łącznym szczepieniu innymi szczepionkami) (1), czy trombocytopenia (28).

Ponieważ przechorowanie wzv A pozostawia trwającą do końca życia odporność, najważniejsze byłoby oznaczenie ewentualnej obecności przeciwciał anty-HAV w celu uniknięcia niepotrzebnego szczepienia. W praktyce koszty ograniczają to postępowanie.

Udostępnienie szczepionki przeciwko wzv A na polskim rynku farmaceutycznym rozszerzyło w znaczący sposób możliwości zapobiegania tej chorobie znanej od stuleci.

A. Grzeszczuk

PASSIVE AND ACTIVE IMMUNOPROPHYLAXIS OF HEPATITIS A. NEW VACCINES

SUMMARY

The actually available methods of active and passive immunoprophylaxis of hepatitis A are presented against the background of hepatitis A epidemiology in Poland. The indications, dosage, immunogenicity, immunization schedules and effectiveness of inactivated vaccines are described.

PIŚMIENNICTWO

1. *André F.E.*: J. Infect Dis., 1995, 171, S1, 33. – 2. *Bader T.F.*: Am. J. Gastroenterol., 1996, 91, 217. – 3. *Binn L.N., Lemon S.M., Marchwicki R.H.* i wsp.: J. Clin. Microbiol., 1984, 20, 28. – 4. *Bruguera M., Bayas J.M., Vilella A.*: Vaccine 1996, 14, 1407. – 5. Bull WHO 1995, 70, 15. – 6. *Carlesson U., Brudin L., Eliasson I.* i wsp.: Scand. J. Infect. Dis., 1996, 28, 435. – 7. *Cianciara J.*: Sesja satelitarna: „Swoista profilaktyka Hepatitis A – Havrix”, XIV Zjazd PTEiLChZ, Gdańsk 1997. – 8. *Cooney E.L., Collier L.H., Greenberg P.D.* i wsp.: Lancet 1991, 337, 567. – 9. *Delem A.D.*: Biologicals, 1992, 20, 289. – 10. *Emini E.A., Hughes J.V., Perlow D.S., Boger J.*: J. Virol., 1985, 55, 386.
11. *Flehming B., Henrycy U., Pfisterer M.*: J. Infect. Dis., 1990, 161, 865. – 12. *Fessard C., Keyston J.S.*: Int. J. Infect. Dis., 1997, 1, 226. – 13. *Funkhouser A.W., Raychaudhuri G., Purcell R.H.* i wsp.: J. Virol., 1996, 70, 7948. – 14. *Glück R.*: Vaccine 1992, 10, 915. – 15. *Hilleman M.R., Provost P.J., Buynak E.B., McLean A.*: Dev. Biol. Stand., 1983, 54, 433. – 16. *Holzer B.R., Hatz C., Smith T.* i wsp.: Schweiz. Med. Wschr., 1994, 124 (Suppl 63), 24. – 17. *Innis B.L., Snithban R., Kunasol P.* i wsp.: JAMA 1994, 271, 1328. – 18. *Kańtoch M., Blaškovič D.*: Flaviviridae. w: Wirusologia lekarska. *Kańtoch M., Blaškovič D.*, PZWL, Warszawa 1991. – 19. *Karron R.A., Daemer R., Ticehurst J.* i wsp.: J. Infect. Dis., 1988, 157, 338. – 20. *Leentvaar-Kuijpers A., Coutinho R.A., Brulein V.* i wsp.: Vaccine 1992, 10 (suppl 1), S142.
21. *Lemon S.M., Shapiro C.N.*: Infect. Agents Dis., 1994, 1, 38. – 22. *Lemon S.M., Thomas D.L.*: NEJM 1997, 336, 196. – 23. *Magdzik W.*: Szczepionki i immunoglobuliny. Vesalius, Kraków 1994. – 24. *Magdzik W.*: Sesja satelitarna: „Swoista profilaktyka Hepatitis A-Havrix”, XIV Zjazd PTEiLChZ, Gdańsk 1997. – 25. *Mao J.S., Dong D.X., Zhang H.Y.* i wsp.: J. Infect. Dis., 1989, 159, 621. – 26. *Margolis H.S., Alter M.J.*: Ann Intern. Med., 1995, 122, 464. – 27. *Masteerson R.G., Strike P.W., Teltmar R.E.*: J. Infect., 1991, 23, 321. – 28. *Melnick J.L.*: J. Infect. Dis., 1995, 171, S1, 2. – 29. *Meyboom R.H.B., Fucik H., Edwards I.R.*: Lancet 1995, 345, 1638. – 30. MMWR: 1996, 45, 1.
31. *Naiman O.V., Brinton M.A., Margolis H.S.*: Virology 1992, 191, 984. – 32. *Provost P.J., Hilleman M.R.*: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1979, 160, 213. – 33. *Provost P.J., Giesza P.A., McAleer M.J.*: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1981, 167, 201. – 34. *Ran L.A., Wang D.Z., Duan Q.Y.* i wsp.: Chin. Med. J. 1993, 106, 604. – 35. *Stapleton J.T., Lange D.K., Le Due J.W.* i wsp.: J. Infect. Dis., 1991, 163, 7. – 36. *Stapleton J.T.*: J. Infect. Dis., 1995, 171, S1, 9. – 37. *Szata W.*: Przeg. Epid., 1997, 51, 135. – 38. *Werzberger A., Mensch B., Kuter B.* i wsp.: NEJM 1992, 327, 453. – 39. *Zanetti A., Pregliasco F., Andreassi A.* i wsp.: J. Hepatol., 1997, 26, 25.