

SUPPLEMENTARY STATEMENT ON HEPATITIS A PREVENTION

Une traduction française intégrale suit cet article.

In a recent statement on the prevention of infections caused by the hepatitis A virus (HAV), the National Advisory Committee on Immunization¹ described the usual indications for use of immune serum globulin (IG) and the newly available inactivated hepatitis A vaccine (HAVRIX, SmithKline Beecham). Subsequently, a more potent vaccine formulation was licensed, permitting a single-dose primary immunization of adults. This supplementary statement addresses this development and comments on vaccine use in children.

NEW VACCINE FORMULATION FOR ADULTS

When the inactivated hepatitis A vaccine (HAVRIX) was first licensed in Canada, the formulation for adults contained 720 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) units (ELU) of viral antigen in 1.0 mL, to be administered as a three-dose series (at 0, 1 and 6 to 12 months).¹ The new formulation contains 1440 ELU per 1.0-mL dose, to be administered as a single primary dose. In studies involving healthy adults² 88% had serum antibody against HAV measurable by ELISA 2 weeks after receiving a 1440-ELU primary dose, and 99% seroconverted after 4 weeks. Virus neutralizing antibody, a better indicator of protection, was present in 94% 4 weeks after vaccination² but is not consistently present until that time. Current data for HAVRIX² indicate that antibodies will persist for at least 1 year in most people following the single primary dose. A booster dose may be administered at any time between 6 and 12 months after the primary dose, to induce long-term persistence. A satisfactory booster dose response can be achieved using a dose of either 720 or 1440 ELU. Kinetic models of antibody decline suggest that protective levels of anti-HAV could persist for at least 20 years.²

The two formulations differ little in the frequency of adverse reactions. Local adverse reactions are most likely to result from the alum adjuvant, the concentration of which does not differ between the 720- and 1440-ELU

formulations. Both are preserved with 2-phenoxyethanol and contain the same concentrations of trace ingredients. In prelicensure studies,² soreness at the injection site was reported after half the vaccinations with 1440 ELU but was usually mild. Induration, redness or swelling was reported after 4% to 7% of vaccinations. Systemic adverse events were similar for the HAVRIX formulations, with headache being the most frequently reported symptom (about 14% of vaccinations), followed by malaise (7%).

HAVRIX 1440 can be given concurrently with IG, at separate injection sites, for people needing rapid protection (i.e., those whose exposure will begin within 4 weeks of vaccination).

HAVRIX 1440 is not recommended for children.

The particular advantages of the new formulation are (a) a simplified, one-dose primary immunization course, (b) a shorter interval between vaccination and induction of protective antibody responses against HAV in most people (about 4 weeks) and (c) reduced cost of primary immunization. The new formulation will be more convenient for travellers needing protection before entering HAV-endemic areas and will be better suited for use in controlling outbreaks (an application that is still considered investigational). Vaccine use in outbreaks should be considered only after discussion with public health officials.

VACCINE USE IN CHILDREN

HAVRIX is not yet licensed for use in children in Canada, and no specific pediatric formulation is available. In the United States licensure includes use in children 2 to 18 years of age, for whom a dose of 360 ELU is recommended, at 0, 1 and 6 to 12 months.³ The US licensure provisions reflect a more up-to-date application than is available in Canada. Licensure in Canada will likely be updated to coincide with that in the United States. In anticipation of that approval, Canadian chil-

Reprinted from Canada Communicable Disease Report (1996;22:1-3). Copies of the original report can be obtained from Eleanor Paulson, editor, CCDC, Bureau of Communicable Disease Epidemiology, Laboratory Centre for Disease Control (LCDC), Tunney's Pasture, Ottawa ON K1A 0L2, or by accessing LCDC's FaxLink service by dialing 613 941-3900 from any fax machine and requesting volume 22, issue 1, of the CCDC when asked.

dren who would benefit from HAV vaccination¹ should be offered it if they fall into one of the categories for which it is recommended. The appropriate dose (360 ELU) is more readily achieved by splitting a vial containing 720 ELU in 1.0 mL than by splitting one with 1440 ELU in 1.0 mL.

In general, children respond well to HAV vaccine, with over 90% developing antibody within 4 weeks of receiving the first dose.^{2,4} Use of a larger initial dose (720 ELU) to elicit protection in children with one vaccination is being evaluated, but no recommendation can be made at this time.

Limited data are available on vaccine use in children younger than 24 months,⁵ but they raise no special concerns regarding vaccine safety. Infants with maternally derived antibody to HAV may have blunted responses to HAV vaccine, analogous to adults given IG and vaccine concurrently.⁶ The dose for children of all ages is 360 ELU, at 0, 1 and 6 to 12 months.

Source: National Advisory Committee on Immunization: **Members:** Dr. D. Schiele (chairman), Dr. J. Spika (executive secretary), N. Armstrong (advisory committee secretariat officer), Dr. F. Aoki, Dr. S. Corber, Dr. P. Déry, Dr. P. DeWals, Dr. S. Halperin, Dr. B. Law, Dr. M. Naus, Dr. Y. Robert, Dr. B. Ward. **Liaison members:** Dr. D. Carpenter (Department of National Defence), Dr. A. Carter (CMA), Dr. T. Freeman (College of Family Physicians of Canada), Dr. S. Hadler (US Centers for Disease Control and Prevention), Dr. V. Marchessault (Canadian Paediatric Society), Dr. H. Robinson (Medical Services Branch, Health Canada), Dr. J. Waters (Advisory Committee on Epidemiology). **Ex-officio members:** Dr. P. Duclos (Laboratory Centre for Disease Control), Dr. L. Palkonyay (Drugs Directorate, Health Canada), Dr. M. Smith (Drugs Directorate, Health Canada).

References

1. Statement on the prevention of hepatitis A infections. *CCDR* 1994;20:133-6, 139-43.
2. Clemens R, Safary A, Hepburn A, et al. Clinical experience with an inactivated hepatitis A vaccine. *J Infect Dis* 1995; 171(suppl 1):S44-9.
3. Hepatitis A vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* (in press)
4. Balcarek KB, Bagley MR, Pass RF, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in pre-school children. *J Infect Dis* 1995;171(suppl 1):S70-2.
5. Horing YC, Chang MH, Lee CY, et al. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:359-62.
6. Green MS, Cohen D, Lerman Y, et al. Depression of the immune response to an inactivated hepatitis A vaccine administered concomitantly with immune globulin. *J Infect Dis* 1993;168:740-3.

@ovid

A full-text version
of this journal
is available
electronically from
Ovid Technologies.

FOR INFORMATION ABOUT OVID'S
FULL TEXT JOURNALS,
CONTACT YOUR MEDICAL LIBRARIAN,
LEARN MORE VIA THE WEB@
[HTTP://WWW.OVID.COM](http://WWW.OVID.COM),
OR CALL
1 800 950 2035 TOLL FREE
(212) 563-3006 NORTH AMERICA
+44 (0) 181 748 3777 UNITED KINGDOM
+31 (0) 20 672 0242 EUROPE
+61 (0) 2 231 5599 AUSTRALIA



O V I D

DÉCLARATION SUPPLÉMENTAIRE SUR LA PRÉVENTION DE L'HÉPATITE A

The English version precedes this article.

Dans une déclaration récente sur la prévention des infections causées par le virus de l'hépatite A (VHA), le Comité consultatif national de l'immunisation¹ a décrit les indications habituelles pour l'utilisation des immunoglobulines (IG) et du nouveau vaccin inactivé contre l'hépatite A (HAVRIX, SmithKline Beecham). Par la suite, une formulation vaccinale plus puissante a été homologuée, ce qui permettait la primovaccination des adultes avec une seule dose de vaccin. La présente déclaration porte sur cette innovation et traite de l'usage du vaccin chez les enfants.

NOUVELLE FORMULATION VACCINALE POUR LES ADULTES

Au moment où le vaccin inactivé contre l'hépatite A (HAVRIX) a été homologué au Canada, la formulation pour adultes contenait 720 unités ELISA d'antigène viral inactivé dans 1,0 mL et devait être administrée en trois doses successives (à 0, 1 et 6 à 12 mois¹). La nouvelle formulation contient 1440 unités ELISA par dose de 1,0 mL, et la primovaccination ne nécessite qu'une dose de vaccin. Dans des études réalisées auprès d'adultes en bonne santé², 88 % des vaccinés avaient des taux d'anticorps anti-VHA mesurables au moyen de la méthode ELISA 2 semaines après avoir reçu une première dose de 1440 unités ELISA, et l'on a observé une séroconversion chez 99 % des vaccinés après 4 semaines. La présence d'anticorps neutralisant le virus, qui est un meilleur indicateur de la protection, a été observée chez 94 % des sujets 4 semaines après l'immunisation², mais n'a pas été décelée de façon systématique avant ce délai. Selon les données dont on dispose actuellement sur HAVRIX², les anticorps persisteraient pendant au moins un an chez la plupart des personnes après une seule dose de vaccin. Il est possible d'administrer une dose de rappel à n'importe quel moment entre le 6^e et le 12^e mois après la primovaccination afin d'obtenir une protection prolongée. On peut obtenir une réponse satisfaisante à la dose de rappel en administrant 720 ou 1440 unités ELISA. Des modèles

cinétiques de la baisse du titre des anticorps donnent à penser que des taux protecteurs d'anti-VHA pourraient persister pendant au moins 20 ans².

On note peu de différences entre les deux formulations en ce qui concerne la fréquence des effets secondaires. Les effets secondaires locaux sont vraisemblablement attribuables à l'adjuvant d'alun, dont la concentration est semblable dans les formulations contenant 720 et 1440 unités ELISA. Les deux contiennent du 2-phénoxyéthanol comme agent de conservation et contiennent les mêmes concentrations d'éléments-traces. Dans des études réalisées avant l'homologation du produit², l'endolorissement au point d'injection a été signalé chez la moitié des sujets qui avaient reçu 1440 unités ELISA, mais était en général tout à fait tolérable. L'induration, la rougeur et l'enflure sont des réactions qui ont été signalées dans 4 à 7 % des cas. Les manifestations générales étaient comparables pour les formulations de HAVRIX, les maux de tête étant le symptôme le plus souvent observé (environ 14 % des vaccinés), suivi de la sensation de malaise (7 %).

L'administration concomitante de HAVRIX 1440 et d'immuno-globulines humaines, à des points d'injection différents, peut être envisagée chez les personnes qui ont besoin d'une protection rapidement, c'est-à-dire chez qui l'exposition débutera moins de 4 semaines après la vaccination.

HAVRIX 1440 n'est pas recommandé pour les enfants.

Les avantages particuliers des nouvelles formulations sont : a) une primovaccination ne nécessitant qu'une seule dose de vaccin, b) un intervalle plus court entre la vaccination et l'apparition d'anticorps anti-VHA protecteurs chez la plupart des sujets (environ 4 semaines), et c) une réduction du coût de la primovaccination. La nouvelle formulation sera plus pratique pour les voyageurs qui ont besoin d'une protection avant de se rendre dans des régions où l'hépatite A est endémique et sera mieux adaptée aux besoins de la lutte contre les épidémies (une application qui est encore considérée comme expérimentale). On ne devrait envisager

Réimprimé du Relevé des maladies transmissibles au Canada (1996;22:1-3). Pour obtenir des exemplaires du rapport original, veuillez contacter Eleanor Paulson, rédactrice, RMTc, Bureau de l'épidémiologie des maladies transmissibles, Laboratoire de lutte contre la maladie (LLCM), Pré Tunney, Ottawa ON K1A 0L2, ou communiquer par télécopieur avec le service FaxLink du LLCM, au 613 941-3900 et demander le volume 22, numéro 1, du RMTc.

© 1996 Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social

d'utiliser le vaccin pendant les éclosions qu'après avoir discuté de la situation avec les responsables de la santé publique.

USAGE DU VACCIN CHEZ LES ENFANTS

L'usage de HAVRIX chez les enfants n'est pas encore autorisé au Canada, et il n'existe pas de formulation pédiatrique spécifique. Aux États-Unis, le vaccin peut être donné aux enfants de 2 à 18 ans, chez qui la dose est de 360 unités ELISA, et est administrée à 0, 1 et 6 à 12 mois³. Les dispositions américaines en matière d'homologation reflètent une application plus récente que la nôtre, et il est probable que les dispositions canadiennes seront harmonisées à celles des États-Unis. En prévision de cette autorisation, il y a lieu d'offrir le vaccin aux enfants canadiens qui tireraient profit d'un vaccin anti-VHA¹ s'ils font partie des catégories pour lesquelles le vaccin est recommandé. Il est plus facile d'obtenir la dose appropriée (360 unités ELISA) en fractionnant le contenu d'une fiole de 720 unités dans 1,0 mL que celui d'une fiole de 1440 unités dans 1,0 mL.

En général, les enfants répondent bien au vaccin anti-VHA, et 90 % d'entre eux développent des anticorps dans les 4 semaines qui suivent l'administration de la première dose du vaccin^{2,4}. On étudie actuellement la possibilité d'utiliser une première dose plus forte (720 unités ELISA) afin d'obtenir une protection chez les enfants avec une dose unique de vaccin, mais il est impossible de faire des recommandations pour l'instant.

Les données sont limitées en ce qui concerne l'usage du vaccin chez les enfants de moins de 24 mois⁵, mais elles ne soulèvent aucune préoccupation particulière relativement à l'innocuité du vaccin. Les bébés qui possèdent des anticorps maternels contre le VHA peuvent avoir une réponse atténuée au vaccin anti-VHA, ce qui est comparable au phénomène observé chez les adultes à qui l'on administre simultanément des IG et le

vaccin⁶. La dose recommandée pour les enfants de tous âges est de 360 unités ELISA et doit être administrée à 0, 1 et 6 à 12 mois.

Source : Comité consultatif national de l'immunisation : **Membres :** D^r D. Schiefele (président), D^r J. Spika (secrétaire général), N. Armstrong (agent du secrétariat des comités consultatifs), D^r F. Aoki, D^r S. Corber, D^r P. Déry, D^r P. DeWals, D^r S. Halperin, D^r B. Law, D^r M. Naus, D^r Y. Robert, D^r B. Ward. **Membres du comité de liaison :** D^r D. Carpenter (ministère de la Défense nationale), D^r A. Carter (AMC), D^r T. Freeman (Collège des médecins de famille du Canada), D^r S. Hadler (US Centers for Disease Control and Prevention), D^r V. Marchessault (Société canadienne de pédiatrie), D^r H. Robinson (Direction générale des services médicaux, Santé Canada), D^r J. Waters (Comité consultatif de l'épidémiologie). **Membres d'office :** D^r P. Duclos (Laboratoire de lutte contre la maladie), D^r L. Palkonyay (Direction des médicaments, Santé Canada), D^r M. Smith (Direction des médicaments, Santé Canada).

Références

1. Déclaration relative à la prévention de l'hépatite A. *Can Commun Dis Rep* 1994;20:133-6, 139-43.
2. Clemens R, Safary A, Hepburn A, et al. Clinical experience with an inactivated hepatitis A vaccine. *J Infect Dis* 1995;171(suppl 1):S44-9.
3. Hepatitis A vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* (sous presse).
4. Balcarek KB, Bagley MR, Pass RF, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in pre-school children. *J Infect Dis* 1995;171(suppl 1):S70-2.
5. Horing YC, Chang MH, Lee CY, et al. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:359-62.
6. Green MS, Cohen D, Lerman Y, et al. Depression of the immune response to an inactivated hepatitis A vaccine administered concomitantly with immune globulin. *J Infect Dis* 1993;168:740-3.

The Future of Health and Health Care in Canada: Restoring Access to Quality Health Care

This discussion paper for the 129th Annual Meeting of CMA General Council, in Sydney, NS, Aug. 18 to 21, is available on the Internet.

- On CMA Online, <http://www.cma.ca/e-pubs/future96>
- By anonymous ftp, www.cma.ca/pub/cma

For further information or to send feedback to General Council, please contact Kevin Doucette, at 1-800-663-7336, ext. 2263 or doucek@cma.ca (electronic-mail address).



L'avenir de la santé et des soins de santé au Canada : Rétablir l'accès à des soins de santé de qualité

Ce document de travail à l'intention du 129e Assemblée annuelle du Conseil général de l'AMC, à Sydney (N.-É.) du 18 au 21 août, est offert sur l'Internet.

- Au site AMC En direct, <http://www.cma.ca/e-pubs/avenir96>
- Par branchement anonyme ftp, www.cma.ca/pub/cma

Pour plus de renseignements ou pour transmettre des commentaires à l'intention du Conseil général, veuillez communiquer avec Kevin Doucette, à 1-800-663-7336, poste 2263 ou doucek@cma.ca (adresse électronique).



Canadian Medical Association
Association médicale canadienne