

Литературен обзор на протективната ефикасност, безопасността и фармакоикономическите ползи на ваксинацията против хепатит А

Мария Димитрова, Мария Камушева, проф. Генка Петрова

Катедра по организация и икономика на фармацията, Фармацевтичен факултет,
Медицински университет, София

Резюме

Фармакоикономическите изследвания в областта на лечението, профилактиката и ваксинацията срещу хепатит от гледна точка на системата на здравеопазване в България са повече насочени към хроничен хепатит В и С. Цел на настоящия обзор е да обобщи публикуваните проучвания за ефикасност, безопасност и стойностна ефективност, както и на бюджетното въздействие на ваксинацията против хепатит А инфекция.

Проучени са базите данни с медицинска литература PubMed и Scopus с ключови думи хепатит А, ваксини за хепатит А, ефикасност, безопасност, стойностна ефективност и са обобщени данните за ефикасност и безопасност от няколко големи рандомизирани проучвания, някои проведени в реално време, както и стойностната ефективност от ваксинацията против хепатит А в шест фармакоикономически проучвания.

Данните от световната литература, особено тези от страни, близки в социално-икономически аспект до България и със сходен профил на ендемичност, могат да се считат за трансферни към нашата система.

Ваксинационните програми в детска възраст и в определени рискови групи ще бъдат стойностно ефективни в условията на добра протективна ефикасност и безопасност на разрешените за употреба в страната HAV ваксини.

Ключови думи: Ваксинация, остър хепатит А, ефикасност, безопасност, фармакоикономика

Literature review of protective efficacy, safety and pharmacoeconomic benefits of vaccination against hepatitis A

Maria Dimitrova, Maria Kamusheva, Guenka Petrova

Department of Organization and Economy of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Medical University of Sofia

Abstract

Pharmacoeconomic analyses in the field of therapy, prophylactics, and vaccination against hepatitis from the point of view of the health care system in Bulgaria focused mostly on hepatitis B and C. The goal of the current literature review is to summarize the publications on efficacy, safety, and cost-effectiveness, as well as the budget impact of the hepatitis A vaccination.

Medical literature databases PubMed and Scopus with key words hepatitis A, vaccines against hepatitis A, efficacy, safety, cost-effectiveness are summarized and analyzed.

International literature evidences, especially those from the countries with similar socially economical and epidemiological conditions, may be considered as transferable towards the national situation.

Vaccinations in childhood and for special high risk groups will be cost-effective, in the conditions with good protective efficacy and safety of the authorized for sale vaccines against hepatitis A.

Key words: vaccination, acute hepatitis A, efficacy, safety, pharmacoeconomics

Въведение и кратък литературен обзор на публикуваните епидемиологични данни

Хепатит А е самоограничаващо се инфекциозно заболяване, често протичащо без проява на клинична симптоматика. Независимо от факта, че най-често инфекцията с хепатит А завършва с оздравяване, в до 2% от случаите тя може да доведе до развитие на фулминантен хепатит с много висока смъртност (референция WHO position paper on HAV)^{1,2}.

Разпространението на хепатит А е силно завишено от социалните и икономическите аспекти на обществото. В условията на добро икономическо и социално развитие, достъп до чиста вода и добра санитаризация вероятността за разпространение на вируса силно намалява³.

Два са основните източници на данни, на база на които могат да се направят изчисления за разпространението и тежестта на инфекцията с хепатит А. Това са серологичните наблюдения, на

базата на които може да се изчисли разпространението на минали инфекции, и епидемиологични базиданни, които измерват заболяемостта и смъртността при остър хепатит А⁴. Основни източници на данни за оценка на тежестта на хепатит А инфекцията на национално ниво са регистри за остри заболявания, здравни информационни системи, засичащи фулминантни заболявания и/или причини за чернодробна трансплантация. Подобна информация е от изключително значение при откриването на групи от популацията, изложени на висок риск от инфекция с хепатит А, за които е необходимо да се предприемат профилактични мерки⁵.

Разпространението на серологичните профили силно варира в отделните географски региони³. В повечето слаборазвити във финансово-икономическо отношение страни, включително субсахарска Африка и някои части от Южна Азия, делът положителни лица за анти-HAV антители надвишава 90% в популацията до 10-годишна възраст. В тези географски области излагането на HAV обикновено се случва до 5-годишна възраст, а в тези години инфекцията протича почти винаги безсимптомно. В същото време в почти всички слаборазвити страни в условията на урбанизация има популация от хора от средната класа, които не са били инфектирани с вируса на хепатит А по време на детството им и които са във висок риск от развитие на асимптоматична хепатит А инфекция⁵.

В развитите страни (напр. Австралия, Нова Зеландия, Западна Европа, САЩ, Канада, Сингапур, Япония) делът на положителни за анти-HAV антители лица е много нисък (по-малко от 50% от обществото е било инфектирано до 30-годишна възраст). В тези страни високата пропорция на суспектни сред възрастните теоретично може да предположи трансмисия на вируса, но реално вероятността от циркулация на вируса и риска от инфектиране са ниски. Наблюдавани са обаче отделни епидемии в резултат на инфектирана храна, вода и зеленчуци. В тези региони основните рискови групи са неимунизирани пътуващи до високоендемични региони, хомосексуалисти, венозни наркомани и някои субпопулации, като напр. малки религиозни общества⁵.

В повечето страни в Източна Европа, Азия, Латинска Америка и Средния Изток делът на положителни за анти-HAV антители лица в популацията е смесен – умерен (повече от 50% от популацията до 15-годишна възраст са положителни за анти-HAV антители) и нисък (повече от 50% от популацията до 30-годишна възраст има имунитет). В тези страни циркулацията на вируса е честа, а инфекцията при подрастващи и възрастни често се проявява с по-тежка симптоматика⁵.

България е страна с умерено ниво на серопозитивност по отношение на анти-HAV антители в общата популация (референция: Владимирова – *Наука Инфектология/Паразитология*, 1/2013)⁵. По официални данни на Националния център за опазване на общественото здраве (НЦОЗА) за последните 10 години са регистрирани две циклични епидемии – през периода 2004–2006 и през 2010–2012 г., като през последния период регистрираните заболели са 12 961. Най-висока заболяемост се отчита в детска възраст (0–19 години), като през 2010 г. най-висока е била във възрастовата група 5–9 години⁶. Основните засегнати групи са сред етническите малцинства – най-вече ромската общност в страната⁷.

Ваксинациите като профилактика носят значителни икономически и здравни ползи на обществото, като тяхната рентабилност зависи от редица фактори като риск, разпространение на вируса, тежест на симптомите, социално-икономическо положение в обществото, липса/наличие на алтернативно лечение или профилактика^{8,9}.

Според СЗО в страни с умерена ендемичност и периодични епидемии, в които разпространението на вируса в обществото е главно от човек на човек, ваксинацията може да доведе до контрол върху хепатит А. Препоръките за ваксинация при епидемии зависят от епидемиологичните данни на национално ниво, като успехът зависи от стартирането на ваксинацията и включването на всички рискови групи^{10,11}.

Фармакоикономическите изследвания в областта на лечението, профилактиката и ваксинацията срещу хепатит от гледна точка на системата на здравеопазване в България са повече насочени към хроничен хепатит В и С^{12–15}. Цел на настоящия обзор е да обобщи публикуваните проучвания за ефикасност, безопасност и стойностна ефективност, както и на бюджетното въздействие на ваксинацията против хепатит А инфекция.

Методика

Проведено е проучване на базите данни с медицинска литература PubMed и Scopus с ключови думи хепатит А, ваксини за хепатит А, ефикасност, безопасност, стойностна ефективност.

Обобщени са данните за ефикасност и безопасност от няколко големи рандомизирани проучвания, някои проведени в реално време, както и стойностната ефективност от ваксинацията против хепатит А в шест фармакоикономически проучвания. Разгледани са и два систематични обзора за оценка на безопасността на ваксинацията против хепатит А.

Клинични данни за протективната ефикасност и безопасност

В България разрешение за употреба имат две Ваксини за хепатит А – Havrix 720 и 1440, Avaxim 80 IU и 160 IU. Всички те, с изключение на Havrix 1440, са включени в Приложение 3 на ПЛС.

На таблица 1 са представени обобщени данни за ефикасност и безопасност от публикувани клинични проучвания с тези Ваксини.

Havrix и Avaxim са сравнени в контролирано рандомизирано клинично проучване за оценка на имуногенността и безопасността. Дозите са прилагани съгласно утвърдения протокол за имунизационна схема при приложението на Ваксина против хепатит А – първоначална Ваксинация, последвана от бустерна доза, поставена на 6-ия или 12-ия месец по-късно. Преценява се, че спазването на този протокол може да осигури на ваксинирания продължителност на протекция срещу инфекцията в рамките на до 10 години (референция: *Wideman G. Persistence of vaccine-induced antibody to hepatitis-A virus. Vaccine 1992*). 185 здрави доброволци са рандомизирани да получат бустерна доза от Avaxim (n=92) или Havrix (n=93) на 6-7-ия месец след първична имунизация с Havrix. В първите 30 минути след Ваксинацията и в следващите две седмици Ваксинираните са проследени за нежелани реакции. Серологични проби за титрите на HAV антитела са изследвани след 28±7 дни. Резултатите от проучването показват, че след бустерната доза доброволците в двете рамена постигат титри на HAV антителата над 20

mIU/mL. И двете Ваксини показват сходен профил на поносимост и безопасност.

Havrix е изследван в близо 67 клинични проучвания, проведени в 18 страни, включващи 47 145 индивиди, 20 586 от които са включени в контролни групи. В тези проучвания са приети 55 259 дози от Ваксината. Този опит е потвърден от обединените резултати от 15 клинични проучвания, включващи 2900 възрастни. Те показват сероконверсия при 95.7% от участниците един месец след първата доза. След поставянето на втората доза сероконверсия се наблюдава при 99.8%. Потвърждава се добрият профил на безопасност на Ваксината, като основно са докладвани леки локални реакции с бързо отшумяване¹⁹.

В Канада е проведен литературен обзор на публикуваните доказателства за безопасност и ефективност от приложението на разрешената за употреба в Канада инактивирана Ваксина за хепатит А – Havrix. Авторите обобщават резултатите от представени данни на Международния симпозиум по активна имунизация срещу хепатит А, проведен във Виена през 1992 г. В обзора са включени и публикувани в научната литература проучвания, изследващи ефикасността и безопасността на Ваксината, както и епидемиологичните аспекти на инфекцията. Освен това са разгледани и рецензирани доклади на клиничните проучвания върху безопасността, имуногенността и ефикасността на Ваксината, одобрени от местния регулаторен орган²⁰. Участниците, включени в проучванията, са здрави възрастни или деца над 1-годишна възраст. В повечето проучвания имунизационната схема е с три

Ваксина	Изследвана популация	Дизайн	Сероконверсия преди бустерна доза	Сероконверсия след бустерна доза	Протективна ефикасност на Ваксината
Havrix ¹⁶	40 119 деца на възраст между 1 и 16 години в Тайланд	Двойно-сляпо, контролирано рандомизирано клинично проучване. Две дози. Бустерната доза е поставена 1 година след първата доза	94%	99%	95%* кумулативна ефикасност за проследения период
Avaxim ¹⁷	189 деца на възраст между 18 месеца и 15 години	Едноцентрово отворено клинично проучване. Децата са разпределени в три групи: – 18 месеца–3 години – 4–8 години – 9–15 години	94.6% за група 1 94.3% за група 2 96.4% за група 3	100% сероконверсия при трите групи**	Няма данни
Avaxim ¹⁸	118 здрави деца от Венецуела на възраст между 4 и 15 години	Отворено проучване. Две дози, като бустерната е поставена 24 седмици след първата	100%	100%	Няма данни

Табл. 1. Обобщени данни за ефикасност и безопасност от публикувани клиничните проучвания с тези ваксини

* Кумулативна ефикасност за проследения период

** Непосредствено преди бустерната доза

доза – първите две са поставени в период от един месец, а третата – на 6-ия до 12-ия месец, като при хора, при които е необходимо да се постигне сероконверсия по-бързо (пътуващи до ендемични региони на хепатит А) е възможно първите две дози да се поставят в рамките на две седмици. При здрави доброволци при поставяне на две дози степента на сероконверсия е почти 100%, а протективната ефикасност е оценена на 94%. Заключениеето на авторите е, че Haviix е безопасна и ефективна при деца и възрастни. Ваксината се препоръчва за профилактика при преекспозиция при хора, при които има висок риск от инфекция, като пътуващи до ендемични райони. Ваксината има добър профил на безопасност, като докладваните реакции са от локален характер и отшумяват бързо¹⁸.

Шест клинични проучвания, включващи над 2200 участници, оценяват профила на безопасност на Avaxim. Повечето докладвани реакции са локални и сходни с тези на Haviix и отшумяват бързо. Нежелани реакции се докладват по-често при поставянето на бустерната доза, отколкото при поставянето на началната доза. Avaxim има добър профил на поносимост както при серопозитивни, така и при серонегативни лица¹⁶.

За продължителността на протекцията, която осигуряват ваксините срещу хепатит А, може да бъде съдено по продължителността на персистиране на антителата срещу HAV при ваксинирани лица, които са били доказано серонегативни към момента на поставяне на първата доза на ваксината. Вече има данни от дългогодишни проследявания на такива лица, които показват, че при почти всички се отчита персистиране на протективни нива на анти-HAV антитела 15 (възрастни) до 17 (деца) години след ваксинация с Haviix (референции: *Raczniak G. Long-Term Immunogenicity of Hepatitis A Virus Vaccine in Alaska 17 Years After Initial Childhood Series, The Journal of Infectious Diseases* 2013; 207:493-6 и *Van Herck K. Antibody Persistence and Immune Memory in Healthy Adults Following Vaccination With a Two-Dose Inactivated Hepatitis A Vaccine: Long-Term Follow-Up at 15 Years, Journal of Medical Virology* 83:1885-1891, 2011).

Международни препоръки за профилактика с HAV Ваксина

Създаването и въвеждането в практиката на ефективни ваксини срещу хепатит А представлява огромен медицински и социален напредък в процеса на контрол над инфекцията. Несъмнено профилактиката с ваксина зависи главно от епидемиологичния потенциал на хепатит А инфекцията на национално ниво, но също така и от цената на ваксината, продължителността на защитата, която тя осигурява, както и ефективността ѝ за постекспози-

ционна профилактика. Мнението на експертните групи е за ваксинирането на хора, които са изложени на висок риск от излагане на хепатит А поради техния начин на живот, професия, както и за всички деца и подрастващи.

В развиващите се страни и страните с „преходна икономика“ от Източна Европа и Близкия Изток инфекцията с хепатит А може да се окаже сериозна заплаха за общественото здраве. Причината за това е, че в тези региони се наблюдава свободна циркулация на вируса поради наличието на големи кохорти от деца и възрастни в риск. В тези страни може да се очаква и висока честота на заболяемост от хепатит А²¹.

В някои развити страни като САЩ се наблюдава намаление на общата честота от развитие на хепатит А, поради подобрене в хигиенните и санитарните условия в обществото. Въпреки това при някои популационни групи продължават да се наблюдават епидемични взривове, което показва, че хепатит А си остава сериозен здравен проблем в САЩ. Наличието на ваксина против хепатит А осигурява възможност за значително понижаване на честотата на заболяването, което може да се постигне чрез създаването на имунитет в най-рисковите популации. Възможността за намаляване на честотата на заболяемост от хепатит А също така се дължи и на факта, че не се развива хронична инфекция и хората са единствения естествен резервоар на вируса. Поради тази причина рисковите групи, като пътуващи до ендемични райони, малки затворени общества и най-вече децата, са основна таргетна група при създаването на стратегия за имунизация. Ето защо експертната група ACIP към Центъра за контрол над заболяванията (CDC) препоръчва включването на рутинна HAV ваксина в детския имунизационен календар²².

През 2005 г. здравните власти в Аржентина започват имунизационна програма сред едногодишните деца чрез еднократна ваксинация с инактивирана ваксина против хепатит А. През 2007 г., при наличие на 95% покритие на целевата кохорта, честотата на симптоматичен вирусен хепатит А спада с 80% във всички групи, а шест години след въвеждането на програмата не са докладвани случаи на хепатит А сред ваксинираната популация²³.

На базата на публикуваните данни за безопасност и ефикасност на инактивираните ваксини за хепатит А, СЗО препоръчва след оценка на честотата на острата инфекция на национално ниво наличие на данни в промяна на ендемичността от висока към умерена и оценка на стойността на ефективността, включването на ваксина против хепатит А в националните имунизационни календари при деца ≥ 1 година⁵.

Ваксинацията срещу хепатит А следва да бъде част от цялостна програма за превенция и контрол на вирусния хепатит А, включваща мерки за подобряване на санитарно-хигиенните условия и мерки за контрол на епидемичните взривове⁵.

Публикувани фармакоикономически проучвания

Публикуван е систематичен обзор на данните (MEDLINE, EMBASE, HSTAR, SSCI) за стойностна ефективност на ваксинация против хепатит А в различни популации. Тридесет и един анализа разход-ефективност, в това число и 12 анализа разход-ползност, са включени в обзора. При тези проучвания се оценява универсалната ваксинация (n=14), таргетната ваксинация (n=17) и ваксинация на суспектни групи (отделни хора, изследвани за антитела и по преценка – ваксинирани, n=13). Обобщените резултати показват, че при универсалната ваксинация съотношението разход-ефективност (ICER) е <\$20 000 за QALY, или година спечелен живот. При таргетната популация стойностната ефективност е силно зависима от риска за инфектиране, а при ваксинациите при деца се наблюдават интересни стойности на ICER – 63% от докладваните ICERs са под \$20 000, като средната цена на предотвратен случай възлиза на \$390. В групата на деца/подрасстващи 41% от ICERs са под \$20 000, а цената за предотвратена инфекция е \$5335. Това съотношение спада към най-ниските възможни, което показва, че имунизацията е много рентабилна здравна програма. Универсалната ваксинация в региони с висока степен на разпространение на вируса, като Чили²⁴, Испания²⁵ и някои части на САЩ, води до спестявания. Обобщените резултати от 17-те проучвания при таргетни групи (туристи до високоендемични региони, медицински и здравни работници и военни) показват, че 50% от ICERs са под \$20 000, като цената на предотвратена инфекция е \$18 258. В тези случаи стойностната ефективност зависи от цената на ваксината и от ендемичността на района, в който отиват ваксинираните (данни от проучвания, проведени в Холандия и Великобритания, показват различни стойности в зависимост от степента на ендемичност на региона)²⁶.

В Ирландия е проведен анализ разход-ефективност за оценка на най-рентабилната стратегия срещу хепатит А инфекция при здравни работници и в общата популация с висок риск. Разгледани са четири стратегии за превенция: активна имунизация с монодоза Havrix (1440 E.U); изследване за анти-HAV антитела и последваща ваксинация; пасивна имунизация; изследване за анти-HAV антитела и последваща пасивна имунизация. За всяка алтернатива е изчислено съотношението разход-ефективност (ICER). Проведен е анализ

на прага на рентабилност, анализ на чувствителността и включване в модела на индиректни разходи от продуктивни загуби. Резултатите показват, че медицинските разходи са най-ниски при липса на превенция за сметка на честотата на инфекция, която е най-висока при тази алтернатива. Ваксинацията е стойностно ефективна, когато колективният имунитет в популацията е под 45%, като в този случай честотата на инфекцията намалява с 98% в сравнение с алтернативата на неваксиниране. Анализът на чувствителността показва, че ICER е силно зависим от цената на ваксината, честотата на HAV и степента на имунитет в разглежданата популация. При включването и на индиректните разходи стойностната ефективност на ваксинацията се увеличава²⁷.

В Италия са изчислени икономическите последици от ваксинация с HAV ваксина, като са разгледани две алтернативи. В първата (универсална ваксинация) са ваксинирани всички новородени – до 15 месеца с MMR ваксина, а всички 12-годишни – с комбинирана хепатит А и В ваксина. При втората алтернатива са ваксинирани само суспектните групи, които са в близък контакт. Резултатите от проучването показват, че масовата ваксинация е икономически рентабилна единствено в условията на епидемия, докато ваксинацията на контактни е икономически рентабилна рутинна мярка за превенция²⁸.

Няколко проучвания, оценяващи стойностната ефективност на ваксинацията срещу хепатит А в развити страни (Холандия и Белгия) чрез анализ разход-ефективност и марков модел показват, че суспектните популационни групи са сред възрастните, което може да увеличи смъртността в случаи на епидемия или инфектирани. Масовата ваксинация обаче няма да бъде стойностно ефективна за системите на здравеопазване на тези страни. Стойностната ефективност на ваксинацията на отделни таргетни групи (туристи във високоендемични региони) ще зависи главно от цената на ваксината²⁹⁻³¹.

Дискусия

Клиничните проучвания, публикувани в областта на ваксинацията срещу хепатит А, доказват протективната ефикасност на HAV ваксините. Обобщените данни показват, че още при поставянето на втората доза се наблюдава почти 100% сероконверсия в изследваните популации, която осигурява протекция в продължение на години – 15–17 години според проследяване на различни възрастови групи³². В различни проучвания са включени десетки хиляди участници – възрастни и деца над 1-годишна възраст, и резултатите показват, че HAV ваксините са с добър профил на безопасност, като повечето реакции са сходни за отделните ваксини, умерено изразени и преходни.

Важна последица за обществото е намаляването на хоспитализациите, свързани с развитието на инфекцията, както и с намаляване на вероятността от циркулация на вируса, тъй като човешкото тяло е единственият естествен резервоар за инфекцията.

Съгласно препоръките на СЗО страните, които са с умерен риск от развитие на инфекцията (напр. в Източна Европа и Близкия Изток), както и развиващите се страни, трябва да преосмислят включването на ваксината за хепатит А в националните имунизационни календари при деца над 1 година, тъй като те са основните таргетни групи в тези райони. Ваксинацията сред тях е стойностно ефективна и може да донесе ползи както на обществото, така и на системата на здравеопазване. Препоръчително е да се провеждат имунизационни кампании сред някои суспектни групи, като пътуващи до високоендемични райони и здравни работници с цел преекспозиционна профилактика.

Повечето фармакоикономически проучвания показват, че имунизацията при определени групи е стойностно ефективна, тъй като води до намаляване на броя на хоспитализации, продуктивни загуби и повишава качеството на живот. Съотношението разход-ефективност е под приетите прагове на рентабилност за много държави, сред които САЩ, Испания, Аржентина и Чили, при ваксинация на детската популация.

Несъмнено е важно да се отбележи, че ваксинацията на децата и на рисковите групи води до наличие на колективен имунитет (до каквото е довела имунизационната кампания в Аржентина), което резултира в намаляване на циркулацията на вируса.

Заклучение

На базата на проведения обзор можем да направим заключение, че ваксините срещу хепатит А са ефикасни, безопасни и стойностно ефективни както за обществото, така и за националните системи на здравеопазване, като стойностната ефективност зависи от степента на ендемичност на региона, съотношението възрастни/деца и цената на ваксината.

Съгласно класификацията на СЗО България е страна с умерена ендемичност и периодични пробиви, в които разпространението на вируса в обществото е главно от човек на човек и ваксинацията може да доведе до контрол върху заболяемостта от хепатит А.

В България ваксинацията против хепатит А е с препоръчителен характер при определени условия, които са указани в *Наредба 15/12.05.2005 г. за имунизациите в Република България* – при възрастни и деца над 12-месечна възраст, пациенти с хронични

чернодробни заболявания и носители на вируса на хепатит С, пътуващи до региони с висока заболяемост, хомосексуални лица, лица, употребяващи инжекционни наркотици, персонал в лечебни и здравни заведения, изложени на висок риск от инфекция с хепатит А и др³³.

До този момент не са открити официално публикувани фармакоикономически проучвания за ваксинацията против хепатит А в България, но данните от световната литература, особено тези от страни, близки в социално-икономически аспект до България и със сходен профил на ендемичност, могат да се считат за трансферни към нашата система.

Ваксинационните програми в детска възраст и в определени рискови групи ще бъдат стойностно ефективни в условията на добра протективна ефикасност и безопасност на разрешените за употреба в страната HAV ваксини.

Литература

1. www.ncipd.org/index.php?page=126. Accessed on October 2013
2. Hepatitis A. World Health Organization. Department of Communicable Disease Surveillance and Response. WHO/CDS/CSR/EDC/2000.7. Available at: <http://www.who.int/emc>. Accessed on October 2013.
3. Jacobsen KH et al. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. – *Vaccine*, 2010, 28, 6653–6665.
4. WHO: Evidence based recommendations for use of hepatitis A vaccines in immunization services: background paper for SAGE discussions, WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, 2011. Geneva, World Health Organization, 2011 (http://www.who.int/immunization/sage/previous_november2011/en/).
5. WHO position paper on hepatitis A vaccines; 2012, 87:261–276.
6. Владимирова Н. Циклически подем в разпространението на вирусен хепатит А в България през 2010-2012 г.: анализ на епидемиологичните показатели. – *Наука Инфектология/Паразитология*, 2013, 1:21–24.
7. Burden and prevention of viral hepatitis in Bulgaria. Viral Hepatitis Prevention Board Meeting, Sofia, Bulgaria, 2011. http://www.vhpb.org/files/html/Meetings_and_publications/Pre_meeting_documents/pre-meetingSOF.pdf
8. Paladino et al. Direct costs in patients hospitalised with community-acquired pneumonia in the US. – *Pharmacoeconomics*, 2007, 25:677–83.
9. WHO. Weekly epidemiological record 2008, 83, 1–16.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization. Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). – *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1999, 48(RR-12):1–37.
11. Public health control of hepatitis A: Memorandum from a WHO meeting. Bulletin of the World Health Organization, 1995, 73:15–20.
12. Manova M, Savova A, Stoimenova A, Petrova G. Budget impact analysis of HCV therapy cost after boceprevir addition to standard therapeutic regime. – *Value in health*, 2012, 15(7): A333.
13. Savova Alexandra, Guenka Petrova, Aneliya Gotzeva, Anna Kurcatova, Mira Koguharova, Economic analysis 20 years after the introduction of universal HBV immunisation in Bulgaria, *Biotechnol. & Biotechnol. Eq.*, 2012, 26(1):2811–2816.
14. Tatiana Tcherveniakova, Krasimir Antonov, Alexandra Savova, Clinical aspects and treatment of hepatitis. – *Viral Hepatitis*, 2011, (20) 1:14–5.
15. Alexandra Tzenova-Savova. Quality of life of patients with HBV infection – case study with SF-36. Viral Hepatitis Prevention Board Meeting, 24–25 March 2011, Sofia, Bulgaria.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.