

## **Anbefalinger for bruk av hepatitt B-vaksine i Norge**

Forkortelser /Ordlister .....	2
<b>1 Sammenheng av arbeidsgruppens anbefalinger</b> .....	<b>3</b>
1.1 Finne smitteførende gravide slik at barna deres kan få forebyggende behandling .....	3
1.2 Utvide med flere målgrupper for vaksinasjon.....	3
1.3 Innføre hepatitt B-vaksine i barnevaksinasjonsprogrammet .....	3
1.4 Justere faglige anbefalinger for posteksponeringsprofylakse .....	4
1.5 Justere faglige anbefalinger for antistoffundersøkelse etter vaksinasjon.....	4
1.6 Organisering.....	5
<b>2 Arbeidsgruppens mandat og sammensetning</b> .....	<b>6</b>
2.1 Mandat og deltakere .....	6
2.2 Interessekonflikter .....	6
<b>3 Hepatitt B-infeksjon</b> .....	<b>7</b>
3.1 Virusets egenskaper .....	7
3.2 Sykdom, forløp og behandlingsstrategier .....	8
3.3 Tiltak og oppfølging for barn av HBV-smitteførende mødre .....	9
<b>4 Forekomsten av hepatitt B i Norge</b> .....	<b>10</b>
4.1 Akutt hepatitt B.....	10
4.2 Barn og hepatitt B i Norge .....	11
4.3 Kroniske HBV-bærere.....	11
4.4 Sammenligning med nabolandene .....	13
<b>5 Immunisering mot hepatitt B</b> .....	<b>14</b>
5.1 Vaksinasjonsregimer og dosestørrelse .....	14
5.2 Effekt av vaksinasjon.....	14
5.3 Forebygging av perinatal smitte .....	15
5.4 Lavrespondere og non-respondere .....	15
5.5 Varighet av beskyttelsen og behov for booster-doser .....	15
<b>6 Bruk av hepatitt B-vaksine i Norge til nå</b> .....	<b>17</b>
6.1 Dagens anbefalinger og regelverk .....	17
6.2 Vaksinasjonsdekning .....	19
<b>7 Bruk av hepatitt B-vaksine og retningslinjer for bruken i andre land</b> .....	<b>20</b>
<b>8 Målet for hepatitt B-vaksinasjonsstrategien i Norge</b> .....	<b>21</b>
8.1 Bør anbefalingene omfatte flere målgrupper? .....	21

8.2	Vaksinasjon rundt tilfeller av kronisk bærerskap hos barn i barnehager .....	23
8.3	Selektivt hepatitt B-vaksinasjonsprogram for barn som er født inn i miljøer med høyere forekomst av hepatitt B-bærerskap enn norsk gjennomsnittsbefolkning .....	23
8.4	Bør hepatitt B-vaksine tas inn i barnevaksinasjonsprogrammet? .....	24
9	<i>Serologisk testing for hepatitt B</i> .....	26
9.1	Nåværende praksis for testing .....	26
9.2	Måltrettet testing av gravide .....	27
10	<i>Antistoffundersøkelse etter vaksinasjon</i> .....	27
11	<i>Bruk av spesifikt hepatitt B-immunglobulin (HBIG)</i> .....	28
11.1	HBIG til nyfødte barn av HBsAg-pos mødre .....	29
11.2	HBIG ved levertransplantasjon.....	29
11.3	HBIG etter smitteeksponering ved stikkskader, seksuell eksponering og annen slimhinneeksponering .....	29
	<i>Referanser</i> .....	32

## **Forkortelser /Ordliste**

anti-HBc	Antistoff mot hepatitt B kjerneprotein, ikke beskyttende antistoff
anti-HBs	Antistoff mot hepatitt B overflateantigen, beskyttende antistoff
anti-HBe	Antistoff mot hepatitt B e-antigen
HBIG	Hepatitt B immunglobulin
HBV	Hepatitt B-virus
HBsAg	Hepatitt B overflate (surface) protein (antigen)
HBcAg	Hepatitt B kjerne (core) protein (antigen)
HBeAg	Hepatitt B e-protein (antigen)
HBV-DNA	Hepatitt B-virus-DNA, nucleinsyre
HCC	Hepatocellulært karsinom

# 1 Sammendrag av arbeidsgruppens anbefalinger

Arbeidsgruppen anbefaler at Folkehelseinstituttet snarest tar et initiativ overfor Helse- og omsorgsdepartementet og Sosial- og helsedirektoratet for å endre dagens regelverk for bruk av hepatitt B-vaksine i Norge [1]. På bakgrunn av endrete epidemiologiske forhold er nye tiltak nødvendig for å sikre et fortsatt godt og effektivt smittevern mot sykdommen. I tillegg anbefaler arbeidsgruppen at tiltakene for kontroll og oppfølging etter vaksinasjon målrettes og begrenses til de risikogruppene som har behov for og nytte av de respektive tiltakene. Arbeidsgruppen anbefaler følgende endringer dagens regelverk:

## 1.1 Finne smitteførende gravide slik at barna deres kan få forebyggende behandling

Arbeidsgruppen anbefaler at det innføres rutinemessig undersøkelse for hepatitt B av alle gravide kvinner. Undersøkelsen bør tas én gang i svangerskapet, ved samme blodprøvetaking som den allerede etablerte screening. Anslagsvis vil dette medføre ca 50 000 ekstra hepatitt B-undersøkelser per år. Det bør innføres betalingsordninger som gjør at undersøkelsen er gratis for den gravide og at laboratorier får dekket sine ekstrautgifter i forbindelse med denne rutineundersøkelsen (se også 9.2).

## 1.2 Utvide med flere målgrupper for vaksinasjon

Arbeidsgruppen anbefaler at målrettet vaksinasjon med hepatitt B-vaksine i Norge som dekkes av Folketrygden utvides med følgende grupper:

- seksualpartnere til stoffmisbrukere,
- alle innsatte i fengsler
- HIV-smittede
- ofre for overfallsvoldtekt
- sykepleiestudenter (under gruppen helsefagstudenter som utsettes for smittefare under utdanningen i Norge).

Det anslås at antall personer som vil inngå i målgruppen for vaksinasjon som dekkes av Folketrygden vil øke med 8 000- 10 000 ved innføring av disse nye målgruppene (se også 8.1).

## 1.3 Innføre hepatitt B-vaksine i barnevaksinasjonsprogrammet

Arbeidsgruppen anbefaler at hepatitt B-vaksine innføres i det allmenne barnevaksinasjonsprogrammet. Selv om det ikke er sterke medisinske og epidemiologiske grunner til å innføre hepatitt B-vaksinasjon for alle barn i Norge, er det flere forhold som til sammen taler for at det gjøres. Grunnene er følgende:

- Det eksisterende selektive vaksinasjonsprogrammet har vist seg å gi lavere vaksinasjonsdekning enn ønskelig i risikogruppene. Den foreslåtte utvidelsen av målgrupper vil neppe endre dette. Det krever betydelige ressurser å identifisere og informere personer i risikogruppene for å få vaksinert dem (se også 6.2).
- Forekomsten av hepatitt B i Norge har vært økende, mest pga. utbrudd blant injiserende stoffmisbrukere. I de senere år har det også vært økning av heteroseksuelt smittede hepatitt B-tilfeller (se også 4.1).
- Hvert år diagnostiseres det et betydelig antall tilfeller av kronisk hepatitt B hos personer med innvandrerbakgrunn. Dette medfører over tid et økende smittepress i den generelle befolkningen, spesielt blant ungdom. Ungdom med innvandrerbakgrunn og som har tilknytning i familier med høyere forekomst av kronisk bærerskap er i økende grad integrert del av det generelle ungdomsmiljøet (se også 4.3).

- *Generelt vaksinasjonsprogram kan forebygge økende forekomst av akutt og kronisk hepatitt B i den delen av norsk befolkning som ikke tilhører definerte risikogrupper. Det er beregnet at vaksinasjon av hele befolkningen kan forebygge ett tilfelle av akutt hepatitt B per 30 vaksinerte og ett tilfelle av kronisk hepatitt B per 1000 vaksinerte (se også 4.3 og 8.4).*
- *Erfaringene har vist at dagens ordning med hepatitt B-vaksinasjon for barn av foreldre fra utenom lavendemiske områder kan oppfattes som stigmatiserende siden ikke alle norske barn og ungdom får det samme tilbudet (se også 8.3).*
- *Vaksinasjon i barnehageavdeling med hepatitt B-smittebærer under 3 år kan lett føre til brudd på personvernet og stigmatisering av det barnet som er smittebærer (se også 8.2).*
- *Det er sannsynlig at kostnadene til hepatitt B-vaksine i et generelt barnevaksinasjonsprogram ikke vil bli vesentlig høyere enn kostnadene for det nåværende selektive programmet.*

*Arbeidsgruppen foreslår to alternative strategier for innføring av hepatitt B-vaksine i det generelle barnevaksinasjonsprogrammet.*

- *Primært anbefales vaksinasjon av alle spedbarn på helsestasjonen, ved helsestasjonsbesøk som allerede er i den vanlige rutinen (3 barnedoser, gitt ved alder 6 uker, 3 og 12 måneder, eller alder 3, 5 og 12 måneder). Dette vil først etter 15-20 år gi tydelige resultater i form av redusert forekomst av akutt og kronisk hepatitt B-infeksjon hos tenåringer og unge voksne. Spedbarnsvaksinasjonsprogram vil imidlertid spare helsevesenet for betydelige ressurser som nå brukes til å identifisere, informere og vaksinere enkeltpersoner som tilhører definerte risikogrupper.*
- *Alternativt anbefales vaksinasjon av alle skolebarn etter et program med to voksendoser gitt to forskjellige skoleår (f. eks. en dose i 6. klasse (tidspunkt for nåværende difteristivkrampevaksine og en dose i 7. klasse samtidig med MMR-vaksine). Dette vil trolig i løpet av 5 års tid begynne å gi resultater i form av redusert forekomst av akutt og kronisk hepatitt B-infeksjon hos tenåringer og unge voksne. Hvis skolevaksinasjonsprogram innføres, må både selektiv vaksinasjon av spedbarn i risikogruppene og vaksinasjon av barn i barnehager med hepatittB-smittebærer under 3 år fortsette som før.*

(Se også 4.3 og 8.3 og 8.4).

## **1.4 Justere faglige anbefalinger for posteksponeringsprofylakse**

*Arbeidsgruppen anbefaler at spesifikt immunglobulin mot hepatitt B (HBIG) brukt som posteksponeringsprofylakse ved stikkskader, slimhinneeksponering og seksuell eksponering bare bør benyttes i de tilfellene der kilden er kjent smittebærer med hepatitt B-virus. Hurtigvaksinasjon (0, 1, 2 og 12 evt. måneder) med hepatitt B-vaksine bør fortsatt brukes som posteksponeringsprofylakse både i slike tilfeller og i tilfeller der kildens hepatitt B-status er ukjent. HBIG bør i tillegg vurderes i de sjeldne tilfeller når kildens hepatitt B-status er ukjent og hvor personen som er blitt eksponert er en kjent ikke-responder etter tidligere vaksinasjon. Ved stikkskader i helsevesenet med ukjent hepatitt B-status for den som tidligere har benyttet kanylen, bør det gjøres en risikovurdering for å avgjøre om HBIG skal benyttes samtidig med hurtigvaksinasjon (0, 1, 2 og 12 måneder) (se også 11.3).*

*Arbeidsgruppen anbefaler ingen endringer i dagens retningslinjer for nyfødte barn av sikkert eller mulig hepatitt B-smitteførende mødre: spesifikt hepatitt B-immunglobulin (HBIG) samtidig med oppstart av hurtigvaksinasjon (0, 1, 2 og 12 måneder) så snart som mulig og senest 48 timer etter fødselen (se også 11.1).*

## **1.5 Justere faglige anbefalinger for antistoffundersøkelse etter vaksinasjon**

*Arbeidsgruppen anbefaler antistoffundersøkelse 1 måned etter fullført vaksinasjon mot hepatitt B for følgende grupper:*

- *nyfødte barn av hepatitt B-smitteførende mødre*
- *personer som vaksineres i yrkessammenheng (inkludert helsearbeidere)*

- personer med spesiell risiko for hepatitt B-smitte (stoffmisbrukere, menn som har sex med menn, prostituerte, husstandsmedlemmer og seksualpartnere til kroniske smittebærere)
- personer med sykdommer som gjør dem mer usatt for hepatitt B-smitte eller uheldige konsekvenser av hepatitt B-infeksjon.

Immunkompetente personer som ved en slik undersøkelse har oppnådd antistoffrespons med anti-HBs > 100 IU/l bør betraktes som livslangt beskyttet og skal normalt aldri ha boosterdose med hepatitt B-vaksine. Personer utenfor disse risikogruppene skal vanligvis ikke testes etter vaksinasjon (se også 10).

## 1.6 Organisering

- Arbeidsgruppen anbefaler at det utarbeides rutiner for å sikre oppfølging av barna til hepatitt B-smitteførende mødre. For å sikre korrekt oppfølging av disse høyrisikobarna bør det utarbeides rutiner som sikrer kommunikasjon mellom den gravides fastlege, mikrobiologisk avdeling, kommunehelsetjenesten og fødeinstitusjonen, og som sikrer at barna blir fulgt opp av lege ved 15-månedersalder (se også 3.3).
- Arbeidsgruppen anbefaler at hepatitt B-vaksinasjon for alle aldersgrupper og alle indikasjoner blir meldingspliktig med registrering i det nasjonale vaksinasjonsregisteret (SYSVAK). SYSVAK vil være et godt hjelpemiddel for å sikre adekvat vaksinasjon av personer i de ulike risikogruppene. Det er spesielt nyttig i forbindelse med flytting eller skifte av arbeidssted.
- Arbeidsgruppen anbefaler at det sikres refusjonsordning for kostnadene for hepatitt B-immunglobulin til personer som har gjennomgått levertransplantasjon pga. kronisk hepatitt B-infeksjon (se også 11.2).

Bortsett fra mindre faglige justeringer, anbefales ikke andre endringer av dagens faglige råd gitt i ”Retningslinjer for immunisering mot hepatitt A og B som refunderes av Folketrygden” gitt i mai 2000 [1].

## 2 Arbeidsgruppens mandat og sammensetning

### 2.1 Mandat og deltakere

I 2005 ble en arbeidsgruppe nedsatt og ledet av Nasjonalt folkehelseinstitutt. Gruppens mandat har vært å vurdere alle sider ved bruk av hepatitt B-vaksine i Norge:

- Hva bør være målet for hepatitt B vaksinasjonspolitikken i Norge? (fjerne sykdommen, holde antall tilfeller nede, holde antall bærere nede, beskytte enkeltpersoner)?
- Dekker nåværende vaksinasjonsanbefalinger de riktige gruppene?
- Er det flere grupper som bør inkluderes?
- Bør generell vaksinasjon anbefales? I så fall i hvilken alder? Vil det endre behovet for vaksinasjon av risikogrupper?
- Er retningslinjene for posteksposisjonell vaksinasjon tilfredsstillende?
- Er retningslinjene for revaksinasjon tilfredsstillende?
- Bør retningslinjene for kontroll etter gjennomført vaksinasjon opprettholdes?

Mandatet omfatter også evt. andre forhold som gruppen mener er vesentlige for beslutningene.

Det kan bli aktuelt å følge opp med en økonomisk gjennomgang av forskjellige alternativer i en egen gruppe, men i den grad gruppen har klare oppfatninger om økonomiske sider ved forskjellige alternativer, er det fint om de blir belyst.

Arbeidsgruppen har vært faglig og geografisk bredt sammensatt med medlemmer både fra Folkehelseinstituttet og fra andre institusjoner. Deltakerne har bidratt med utredning på sine spesielle fagområder (mikrobiologi, infeksjonsmedisin, pediatri, samfunnsmedisin, helsestasjonsarbeid, infeksjonsepidemiologi og vaksinefaget) og spørsmålene har vært drøftet i gruppens møter, telefonmøter og e-post-kommunikasjon. Arbeidsgruppen har vurdert vaksinasjonsanbefalinger for alle typer risikogrupper, uavhengig av betalingsordninger. Gruppen har konsentrert seg om de faglige aspektene ved hepatitt B-forebygging og ikke tatt stilling til helse- og samfunnsøkonomiske aspektene. Arbeidsgruppens anbefalinger vil bli forelagt Folkehelseinstituttets ledelse for videre oppfølging.

### 2.2 Interessekonflikter

Arbeidsgruppens medlemmer erklærer følgende interessekonflikter:

- Mone Tsahai Kildal, NSFs Landsgruppe av helsesøstre: har mottatt reisestøtte i forbindelse med reisemedisinnmøter i utlandet fra GSK og fra SBL Vaccin, og har fått honorar av GSK for et foredrag på kveldsmøte om reisemedisin.
- Karl-Olaf Wathne, Norsk barnelegeforening: Har tidligere mottatt reisestøtte fra Wyeth og GSK og er medansvarlig for publikasjonen "Derfor vaksinerer vi" som nå utgis av GSK.
- Olav Dalgard, Norsk forening for infeksjonsmedisin: Mottatt honorar for foredrag og forskningsstøtte fra Schering Plough og Roche.
- Hans Blystad, Nasjonalt folkehelseinstitutt: Fra 2006 medlem av Viral hepatitis Prevention Board, som består av fagpersoner fra ulike europeiske land og har sekretariat og ledelse ved Epidemiology and Social Medicine of the University of Antwerpen. Leder er Prof. Dr. Pierre Van Damme. VHPB er "WHO Collaborating Centre for the Prevention and Control of Viral Hepatitis." VHPB finansieres fra ulike kilder: vaksineindustri (GlaxoSmithKline Biologicals, Sanofi Pasteur MSD, Merck Vaccine Division), flere europeiske universiteter og institusjoner, Global Alliance for Vaccines and Immunisation (GAVI) og andre. Det kreves at medlemmene av VHPB er operasjonelt og vitenskapelig uavhengige. VPHB har møte 1-2 ganger i året, og dekker da medlemmenes reise- og oppholdsutgifter i henhold til universitetets regelverk, ingen annen form for godtgjørelse.
- Svein Arne Nordbø, Norsk forening for medisinsk mikrobiologi: Ingen interessekonflikter.
- Vegard Vige, Leger i samfunnsmedisinsk arbeid: Ingen interessekonflikter.
- Inger Sofie Samdal Vik, Nasjonalt folkehelseinstitutt: Ingen interessekonflikter.

- Venelina Kostova , Nasjonalt folkehelseinstitutt: Ingen interessekonflikter
- Synne Sandbu, Nasjonalt folkehelseinstitutt: Ingen interessekonflikter.

### 3 Hepatitt B-infeksjon

På verdensbasis er hepatitt B er en utbredt sykdom. Verdens helseorganisasjon (WHO) regner med at mer enn to milliarder mennesker i verden har vært smittet med hepatitt B, om lag 360 millioner er kroniske bærere og 500 000 – 700 000 dør av hepatitt B eller hepatitt B-relaterte lidelser hvert år [2].

Hepatitt B-virus (HBV) finnes bare hos mennesker, og forårsaker akutt leverbetennelse som kan føre til kronisk bærertilstand. Kronisk hepatitt B-bærertilstand er definert som tilstedeværelse av hepatitt B overflateantigen (HBsAg) i mer enn seks måneder. Virus finnes hovedsakelig i blod, sårsekret, sæd og vaginalsekret, men kan også påvises i andre kroppsvæsker. Virus smitter ved blodkontakt (som stikk av blodig sprøyte, blodoverføring), ved seksuell kontakt og fra mor til barn før, under og etter fødselen. Virus kan ikke trenge gjennom hel hud og smitter ikke gjennom mat og drikke.

Høyendemiske områder ( $\geq 8\%$  av befolkningen HBsAg-positiv) finnes i Afrika sør for Sahara, Sørøst-Asia, deler av Midtøsten, sørlige og vestlige stillehavsoyer, Amazonasområdet og deler av Karibia. Mellomendemiske områder (2-8% av befolkningen HBsAg-positiv) finnes i sørlige Sentral- og Vest-Asia, Sørøst-Asia, Øst-og Sør-Europa, Russiske føderasjon og det meste av Sentral- og Sør-Amerika. Nord- og vest-Europa, Nord-Amerika (unntatt Alaska), Australia og New-Zealand er lavendemiske med  $<2\%$  av befolkningen HBsAg-positiv [2].

Siden 1991 har WHO oppfordret alle medlemslandene til å innføre hepatitt B-vaksinasjon i sine nasjonale vaksinasjonsprogrammer. Norge har ikke innført massevaksinasjon mot hepatitt B fordi det er lav forekomst av sykdommen her i landet.

#### 3.1 Virusets egenskaper

Hepatitt B viruset er et DNA-virus tilhørende Hepadnavirusfamilien. Det er et kuleformet virus og det fullstendige viruset, Dane-partikkelen, er 42 nm i diameter. Det har en ytre kappe "envelope" som består av forskjellige overflateproteiner, HB-surface proteiner. Denne ytre kappen omgir virusets indre proteinkappe, HB-core (HBc) protein kappen, eller core-partikkelen. Core-partikkelen omgir virusets DNA og enzymet DNA-polymerase. Viruset lar seg ikke dyrke, men ble oppdaget ved hjelp av elektronmikroskopi i 1965. Ved elektronmikroskopi påvises 3 morfologisk forskjellige former av viruset, 2 sfæriske former med forskjellig diameter, og en tubulær form.

Viruset formerer seg i leverceller (hepatocytene). Det trenger inn i cellen og virusets DNA inkorporeres i cellens DNA og får cellen til å produsere forskjellige virusproteiner og DNA-polymerase. Ved revers transkriptase dannes nye viruskopier, og disse infiserer nye leverceller.

Hepatitt B-viruset er inndeles i genotyper A-G og mange serologiske subtyper. Genotypene har forskjellig geografisk utbredelse og er også knyttet til forskjellig sykdomsutvikling. Det dannes også forskjellige mutanter av hepatitt B. Virusmutantene kan være vanskelige å påvise og kan gi alvorlig sykdomsutvikling.

Ved infeksjon kan forskjellige viruskomponenter påvises i blodet og gir derved muligheter for diagnostikk av hepatitt B. Ved sensitiv PCR-teknikk kan virus-DNA påvises allerede 1 uke etter smitte. Til omtrent samme tid kan HBV-polymerase påvises. Det produseres mer av hepatitt B surfaceprotein (HBsAg) enn det som er nødvendig for virusreplikasjonen, og det kan påvises i blodet 1-6 uker før symptomene oppstår. Påvisning av HBsAg mer enn 6 måneder etter at symptomene er borte, er tegn på kronisk infeksjon.

Hepatitt B-e proteinet (HBeAg) er et peptid som vanligvis påvises i blodet ved aktiv virusreplikasjon , og det påvises omtrent samtidig med HBsAg og forsvinner før HBsAg forsvinner under infeksjonens forløp. Imidlertid finnes også mutanter av HBV som ikke produserer HBeAg, og som kan replikere

uten at HBeAg påvises. Hepatitt B core protein (HBcAg) kan ikke påvises i blodet, men i leverceller etter biopsi. Dette er ikke rutinediagnostikk.

Virusmengden varierer under forløpet av *kronisk hepatitt B-infeksjon*. Hos barn og unge voksne er virusmengden som regel svært høy (>1.000.000 IE/ml) og dette sammenfaller med syntese av HBeAg. I denne perioden er ALAT ofte i normalområdet som uttrykk for immuntoleranse med lite betennelsesreaksjon og lite leverskade. Hos de fleste unge voksne med kronisk infeksjon vil det inntreffe en immunreaksjon med fallende virusmengde, stigende ALAT og betydelig betennelsesreaksjon. I denne fasen kan det dannes arrvev i leveren som hos noen kan føre til utvikling av cirrhose. Hos de fleste vil immunreaksjonen etter hvert medføre kontroll av virusreplikasjon på et lavt nivå (<10.000 IE/ml) og normalisering av ALAT. Kontroll av virusreplikasjonen vil hos disse også gjenspeile seg i opphør av HBeAg-syntese, mens HBsAg hos de aller fleste kan påvises livet ut. Hos noen vedvarer den høye virusreplikasjonen og hos noen fluktuerer virusmengden. Blant en stor gruppe voksne kinesiske pasienter er det nylig vist at virusmengden er den viktigste prediktor for å utvikle hepatocellulært karsinom i forløpet av hepatitt B [3]. ALAT-verdien og HBeAg-status var i denne forbindelse mindre viktig.

Kroppens immunsystem reagerer på de forskjellige antigenene (proteinene) ved å produsere antistoffer, og påvisning av disse antistoffene er også viktige i diagnostikken av hepatitt B i forskjellige faser.

Core-antistoff (anti-HBc) er de første antistoffene som påvises etter at pasienten er smittet, ca. 8 uker etter smitte. Det dannes først IgM-antistoffer, og så IgG-antistoffer som vedvarer etter infeksjonen. Disse antistoffene nøytraliserer ikke virus. Anti-HBc er uttrykk for eksponering for viruset og er viktig for å avgjøre om pasientens antistoffer skyldes vaksinasjon eller gjennomgått infeksjon. Vaksinen induserer ikke anti-HBc.

Antistoffer mot HBe-antigen (anti-HBe) påvises noen få uker etter at HBeAg ikke lenger er påvisbart. Det er vanligvis et godt prognostisk tegn i forløpet av akutt hepatitt B.

Antistoff mot HBs protein (anti-HBs) påvises sist, og disse nøytraliserer viruset. Påvisning av disse antistoffene er uttrykk for at infeksjonen er overvunnet. Det er anti-HBs som dannes etter vaksinasjon og er beskyttende [4].

## **3.2 Sykdom, forløp og behandlingsstrategier**

### **Akutt hepatittB-infeksjon**

Inkubasjonstiden etter HBV-smitte er 40-180 dager, vanligvis 60-90 dager. Om lag 30-50 % av smittede voksne og barn over 5 år får klinisk sykdom, mens ca. 10 % av smittede barn under 5 år blir syke. Akutt sykdom begynner med slapphet, muskelsmerter, sykdomsfølelse, feber, magesmerter, kvalme og oppkast og etter hvert gulsott. Både lever og milt kan være litt forstørret. Diagnosen stilles ved påvisning av HBsAg eller HBV-DNA. Sykdommens alvorlighetsgrad varierer fra subkliniske tilfeller til fulminant sykdom med levernekrose. Dødeligheten er omtrent 1% i den akutte fasen, noe høyere hos personer over 40 år.

Det er ingen spesifikk behandling for akutt hepatitt. De fleste pasientene med symptomgivende sykdom har behov for å holde sengen en periode. Kraftig kvalme og oppkast kan nødvendiggjøre sykehusinnleggelse og intravenøs ernæring. Vanligvis inntreffer en gradvis bedring med samtidig gradvis normalisering av leverfunksjonsprøver i løpet av 4-6 uker, og 90 % av voksne pasienter er helt friske etter 4 måneder. Noen voksne pasienter opplever uttalt sykdomsfølelse og økt tretthet som kan vare i mange måneder etter at leverfunksjonsprøvene er blitt normale [5]. De fleste immunkompetente barn over fem år kvitter seg spontant med viruset etter noen uker.

### **Kronisk hepatitt B-infeksjon**

Kronisk hepatitt B-infeksjon defineres som vedvarende tilstedeværelse av HBsAg i mer enn 6 måneder. Risikoen for å utvikle kronisk hepatitt B-infeksjon er inverst relatert til alderen ved smittetidspunktet. Ved perinatal smitte vil 90% av barna bli kroniske bærere. Skjer smitten i løpet av



de fem første leveår, vil 20-30% bli kroniske bærere, mot 5% hos eldre barn og voksne [6]. I høyendemiske områder er de fleste med kronisk hepatitt B-infeksjon smittet perinatalt eller i de første leveårene.

Kronisk hepatitt B utvikler seg gjennom flere faser [7]. Den første fasen er *immuntolerant fase* med høy virusmengden, lite inflammasjonen og liten skaden på leveren. ALAT og andre leverprøver er tilnærmet normale. Små barn har ofte en mer uttalt viremi enn eldre barn og voksne. Typisk er derfor barn med kronisk hepatitt B-infeksjon initialt HBeAg-positive med transaminaseverdier i eller nær normalområdet. En stigning i ALAT-verdien i forløpet av en kronisk hepatitt B-infeksjon hos barn er ofte assosiert med spontan serokonversjon [8]. Det vanlige er at den immuntolerante fasen består i 10-30 år hos dem som er smittet som barn og betydelig kortere hos dem som er smittet som voksne.

I den neste såkalte *immunaktive fasen* faller virusmengden mens inflammasjonsaktiviteten øker. Dette gjenspeiles i høy ALAT, og en leverbiopsi i denne fasen vil avsløre aktiv inflammasjon og økende grad av fibrose. I den immunaktive fasen vil de fleste etter hvert produsere anti-HBe og gå over i en såkalt *lavreplikativ fase*. I denne fasen er virusmengden lav, ALAT normal og i en leverbiopsi vil man se lite inflammasjon og stabil mengde fibrøst vev. Anti-HBe og HBsAg kan påvises. Dessverre vil virus mutere hos en betydelig del av de voksne i lavreplikativ fase slik at sykdommen reaktiveres med forbigående høy virusmengde og aktiv inflammasjon. Virusmengden og ALAT vil igjen være høy.

### **Levercirrhose og hepatocellulært karsinom**

Sykdommens endestadium er cirrhose. Cirrhose gir økt risiko for hepatocellulært karsinom (HCC), og vil etter hvert gi sviktende leverfunksjon. Om lag 25% av kroniske hepatitt B-bærere som ble smittet i barndommen og 15 % av bærere som ble smittet som voksne vil dø av levercirrhose eller HCC. Dødeligheten av dekompensert cirrhose er 65-85% i løpet av 5 år. Hvis HCC påvises er nær 100% døde inne 1 år. Levertransplantasjon kan være en siste utvei for hepatitt B-pasienter som har utviklet levercirrhose. I Norge har de siste 15 årene 22 pasienter med hovedproblem HBV-infeksjon blitt transplantert (Kristian Bjøro; Rikshospitalet: personlig meddelelse).

Insidensen av cirrhose blant unge i den immuntolerante fasen er 0,5 per 100 oppfølgingsår. Blant voksne med reaktivering etter en lavreplikativ fase er insidensen 10 per 100 oppfølgingsår. Risikoen for HCC er 0,2 per 100 oppfølgingsår hos pasienter i lavreplikativ fase uten cirrhose og 3 per 100 år hos pasienter med cirrhose. I 2004 ble 120 tilfeller av leverkreft (HCC og cholangiokarsinom) meldt til Kreftregisteret (594 tilfeller i femårsperioden 1997-2001). Kreftregisteret har ikke opplysninger om etiologi, derfor er det ikke kjent hvor stor andel av tilfellene som har sammenheng med kronisk hepatitt B-infeksjon.

### **Behandling**

Pasienter med kronisk hepatitt B kan behandles med pegylert interferon alfa eller nukleosidanaloger (Lamivudin, Adefovir og Entecavir). Målsetningen med behandlingen er å bringe pasienten fra immunaktiv fase til lavreplikativ fase. Dessverre lykkes dette bare i moderat grad, og kun 1 av 5 er i varig lavreplikativ fase etter ett års behandling med interferon. Interferon er forbundet med hyppige og av og til alvorlige bivirkninger, og behandlingen er relativt dyr. Behandling med nukleosidanaloger gir færre bivirkninger, men behandlingen er forholdsvis ny og det er forløpig uklart hvor lang tid den må pågå. Effekten av denne behandlingen er god initialt, men etter seponering får de fleste tilbakefall. Tilbakefall som følge av resistensutvikling under behandling er hyppig under lamivudin-behandling, men mindre hyppig ved adefovir- og entecavir-behandling. Indikasjonen for behandling av hepatitt B-er ikke helt avklart [9], og foreløpig er det få som får slik behandling.

### **3.3 Tiltak og oppfølging for barn av HBV-smitteførende mødre**

Smitte av hepatitt B-virus fra en HBsAg-positiv gravid kvinne til barnet utgjør et spesielt problem, idet barnet uten forebyggende behandling har ca. 90% risiko for å få kronisk hepatitt B-infeksjon. I nyfødtp perioden er hepatitt B-antigen til stede i blodet hos 2,5% av barna til smitteførende mødre,

sannsynligvis som resultat av intrauterin infeksjon. Smitterisikoen vedvarer gjennom spedbarns- og småbarnsalder. Uten forebyggende behandling blir de fleste barn av smitteførende mødre smittet i løpet av første levehalvår. For uvaksinerte spedbarn av smitteførende mødre later det ikke til å være høyere smitterisiko ved amming enn ved kunstig ernæring, på tross av at virus kan finnes i morsmelk, og at såre brystvorter kan føre til inntak av blod [10].

Det anbefales at disse barna får immunglobulin samtidig med første vaksinedose så raskt som mulig, og helst innen 12 timer etter fødselen. Dette skal gjøres på fødeavdelingen. De følgende vaksinedosene gis på helsestasjonen ved alder 1, 2 og 12 måneder, slik at barnet til sammen får 4 doser hepatitt B-vaksine.

Mange ikke-vestlige land bruker vaksinasjon av alle spedbarn uten tillegg av HBIG. Flere studier viser en liten tilleggseffekt av HBIG [11]. Norsk praksis er i overensstemmelse med praksis i mange vestlige land, bl.a. USA [12].

Arbeidsgruppen mener at gjeldende retningslinjer for profylakse til barnet bør opprettholdes: HBIG samtidig med første dose hepatitt B-vaksine snarest mulig og senest innen 48 timer etter fødselen, og oppfølging med ytterligere tre vaksinedoser ved alder 1, 2 og 12 måneder. Vaksinerte barn av mulig hepatitt B-smitteførende mødre bør følges opp med kontroll av hepatitt B- antistoffnivå en måned etter siste vaksinedose. Da forventes anti-HBs > 100 IU/l som uttrykk for vellykket vaksinerings.

Barn med kronisk hepatitt B bør følges med årlige kontroller hos lege med interesse for hepatitt B. Barn og unge voksne kan kvitte seg med virus uten behandling. Status endres spontant fra HBeAg-positiv til HBeAg-negativ hos 2-5% hvert år, og HBsAg-status endres fra positiv til negativ hos 0,5% hvert år [13]. Husstandsmedlemmer og andre nærkontakter bør testes for hepatitt B, og de seronegative bør tilbys vaksine.

Hepatitt B-testing av alle gravide kvinner gir en bedre mulighet til å følge opp barna til dem som er smitteførende. For å sikre korrekt oppfølging av disse høyrisikobarna bør det utarbeides rutiner som sikrer kommunikasjon mellom den gravides fastlege, mikrobiologisk avdeling, kommunehelsetjenesten og fødeinstitusjonen, og som sikrer at barna blir fulgt opp av lege ved 15-månedersalder.

#### **Konklusjon:**

*Arbeidsgruppen anbefaler at det utarbeides rutiner for å sikre oppfølging av barna til hepatitt B-smitteførende mødre. For å sikre korrekt oppfølging av disse høyrisikobarna bør det utarbeides rutiner som sikrer kommunikasjon mellom den gravides fastlege, mikrobiologisk avdeling, kommunehelsetjenesten og fødeinstitusjonen, og som sikrer at barna blir fulgt opp av lege ved 15-månedersalder.*

## **4 Forekomsten av hepatitt B i Norge**

Fra en lav forekomst av hepatitt B fra midten av 1980-tallet, har det siden slutten av 1990-tallet vært en klar økning av meldte tilfeller av akutt hepatitt B og økt antall kroniske bærere.

### **4.1 Akutt hepatitt B**

Hepatitt B har vært nominativt meldingspliktig i Meldingssystemet for smittsomme sykdommer (MSIS) siden 1975. Fra 1992 har meldingene bedre skilt mellom akutte tilfeller og kronisk hepatitt B. Fra midten av 1990-tallet har det vært en betydelig økning av antall akutte tilfeller av hepatitt B meldt til MSIS. Antall meldte tilfeller har gått noe ned de siste årene, men insidensen er fortsatt høy sammenliknet med begynnelsen av 1990-tallet. Den høye insidensen av akutt hepatitt B skyldes i all hovedsak at sykdommen igjen er endemisk blant injiserende stoffmisbrukere, etter stabilt lav forekomst i gruppen fra slutten av 1980- til midten av 1990-årene. I 14-årsperioden 1992-2005 utgjorde injiserende stoffmisbrukere 71 % av alle meldte akutte hepatitt B-tilfeller. Den samme utviklingen er sett i Sverige og Finland, men utviklingen har vært særlig tydelig i Norge. Siden 1996 har det vært meldt et økende antall smittede misbrukere, og utbruddet toppet seg i 1998-99. De siste tre årene har antall hepatitt B-diagnostiserte misbrukere, og dermed det totale antallet tilfeller av hepatitt B, minsket hvert år. Parallelt med økningen blant injiserende misbrukere er det meldt en klar

økning blant heteroseksuelle, særlig kvinner med forbindelse til misbrukermiljøer. Meldte tilfeller blant homoseksuelle menn har holdt seg lavt helt siden midten av 1980-tallet.

MSIS-data fra perioden 1992-2005 viser at det sjelden forekommer hepatitt B-smitte i Norge unntatt smitte ved bruk av urene sprøyter og ved sex (tab 1). Det er aldri meldt tilfeller smittet i barnehager eller skolemiljøer.

Tabell 1: Akutt hepatitt B i Norge meldt MSIS 1992 - 2006 etter antatt smittemåte og diagnoseår

Antatt smittemåte	92	93	94	95	96	97	98	99	00	01	02	03	04	05	06	Tot.	%
Sprøytemisbruk	2	10	10	39	55	132	385	375	176	135	120	130	108	84	74	1835	73,8
Heteroseksuelt	10	25	5	24	17	19	52	55	48	35	25	33	27	25	35	435	17,5
Homoseksuelt	6	3	10	7	5	1	5	5	6	2	2	4	6	5	9	76	3,1
Seksuelt, uspesifisert			1	6	5	9	12	14	17	12	15	16	22	12	14	155	6,2
Mottatt blodtransfusjon	1	1		1		1	1									5	0,2
Blodeksposisjon i yrke	1			1				2	2	1	4	4			1	16	0,6
Annen blodeksposisjon	2	1		1	3	5	2		1	1	2	1	4		1	24	1,0
Hustandskontakt	1			3		1		4	1	1	1	3	1	2		18	0,7
Perinatal							2			1						2	5
Ukjent	9	14	15	17	11	14	10	18	11	14	14	14	20	11	13	205	8,2
Total	32	54	41	99	96	182	469	473	262	202	183	205	188	139	149	2486	100,0

## 4.2 Barn og hepatitt B i Norge

Ved Akershus universitetssykehus (AHUS) ble 3 029 barn under 15 år testet for HBsAg i perioden februar 1987- januar 2001. Det finnes ingen samlet oversikt over indikasjon for undersøkelsene, men det er sannsynlig at de fleste barna tilhørte risikogrupper (asylsøkere, adoptivbarn, barn av HBsAg-positive mødre osv.) og ble testet pga. mistanke om hepatitt. Av de testede barna var 103 (3,4%) HBsAg-positive. Ved gjentatt testing etter seks måneder var 25 fortsatt positive, hvilket tyder på at omtrent en av fire av dem som opprinnelig var HBsAg-positive, ble kroniske bærere [14].

Tabell 2: Tilfeller av akutt hepatitt B meldt MSIS 1992-2006 etter aldersgrupper

Aldersgrupper	92	93	94	95	96	97	98	99	00	01	02	03	04	05	06	Totalt
< 1 år							2			1					2	5
1-9		1						2		1			1			10
10-19	1	8	7	5	3	10	29	25	23	20	24	21	9	11	9	205
20-29	17	21	17	48	55	84	236	202	110	72	69	64	67	63	43	1168
30-39	8	14	10	21	25	62	154	165	82	55	57	60	56	31	36	836
40-49	1	6	3	17	7	24	38	58	33	37	20	30	29	25	29	357
50-59	4	3	2	5	3	3	8	15	7	11	7	22	15	13	21	139
60-69	1		2	2	1	2	2	5	4	3	3	5	3	1	5	39
70-79	1	1			1	1		1	1		1		2		2	11
80-89				1					2	1				2	1	7
Totalt	33	54	41	99	95	186	469	473	262	201	181	202	182	146	148	2777

## 4.3 Kroniske HBV-bærere

Antall årlige meldte tilfeller av HBV-bærere (kronisk hepatitt B) avspeiler i stor grad antall asylsøkere, flyktninger og andre innvandrere som ankommer landet fra høy- og mellomendemiske områder. Disse er vanligvis smittet med HBV ved fødsel eller tidlig i barndommen, og blir diagnostisert ved rutineundersøkelser etter ankomst til Norge. De landene flest innvandrere har kommet fra er de siste årene er Somalia, Vietnam, tidl. Jugoslavia Tyrkia, Pakistan, Thailand og Kina. Ved rutineundersøkelser diagnostiseres hvert år også et mindre antall utenlandsadopterte barn som er

kroniske HBV-bærere. Bærere fra høyendemiske områder fører sjelden til sekundærtinfeller i Norge. Situasjonen er annerledes for bærere som er smittet ved injiserende stoffmisbruk. Disse utgjør en reell risiko for videre smitteoverføring til andre misbrukere og seksualpartnere, spesielt unge jenter som ikke selv er misbrukere. Det har ikke vært noen klar økning av antall meldte nye bærere av norsk herkomst de senere årene (tab 2). Dette er noe overraskende på bakgrunn av den betydelige økningen av akutt hepatitt B som er observert siden midten av 1990-tallet.

Tabell 3: Kronisk hepatitt B- bærere i Norge meldt MSIS 1992 – 2006( etter herkomst og diagnoseår).

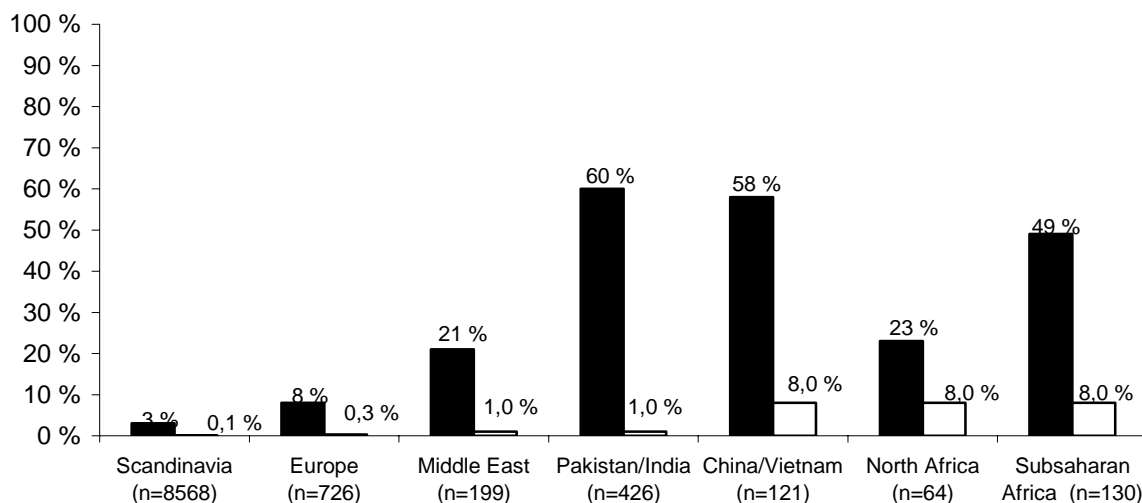
Herkomst	92	93	94	95	96	97	98	99	00	01	02	03	04	05	06
Norsk	75	76	51	86	81	88	78	73	69	72	78	82	63	49	52
Utenlandsk	408	312	271	241	261	243	359	530	467	443	621	717	609	503	478
Adoptivbarn	1	10	12	12	11	12	8	15	10	8	4	5	12	6	9
Ukjent	44	1	3	8	8	5	6	4	8	8	10	7	22	14	9
Totalt	528	399	337	347	361	348	451	622	554	531	713	811	706	572	548

Basert på ulik prevalens av kroniske bærere i ulike risikogrupper, har Folkehelseinstituttet estimert at det per 2005 er 12 000-15 000 kroniske bærere av hepatitt B i Norge. Hvert år øker antallet smittebærere med 600-700 personer (tab 2). Bare en mindre del av disse (de siste årene om lag 10%) skyldes overføring av hepatitt B i Norge (tab 3). Forebyggende tiltak som vaksinasjon i Norge har derfor begrenset innvirkning på det antall personer med kronisk hepatitt B som lever i Norge og som har en økt risiko for leverchirrose og hepatocellulært karsinom.

I helseundersøkelsen i Oslo 2000-2001 ble 11456 voksne i alderen 30 til 75 år undersøkt for hepatitt B-markører i blod. I denne populasjonsbaserte studien ble det funnet at 6% hadde vært eksponert for HBV-smitte i det de hadde anti-HBc [15]. HBsAg ble påvist hos 0,5%, og det passer godt med Folkehelseinstituttet estimat på antall kroniske bærere i Norge.

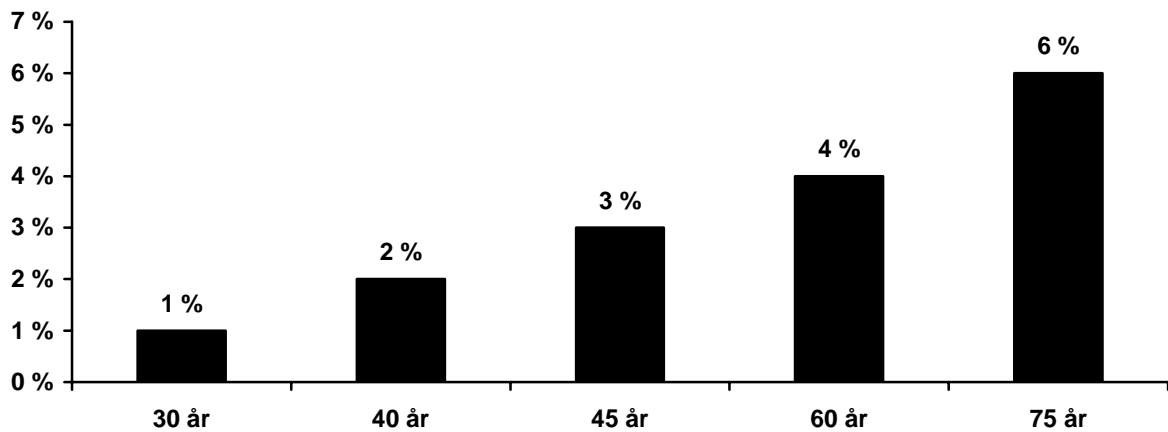
Forekomsten av anti-HBc og HBsAg varierte som forventet betydelig med opprinnelsesland (fig 1).

Figur 1. Prevalens av anti-HBc (svarte søyler) og HBsAg (åpne søyler) i henhold til opprinnelsesland. Resultater fra helseundersøkelsen i Oslo 2000-2001 (n=11456)[15].



Blant de skandinaviskefødte deltagerne i undersøkelsen var det tydelig økende forekomst av gjennomgått hepatitt B med økende alder. Blant 75-åringene hadde 6% vært eksponert for HBV (fig. 2), mens gjennomsnittet for alle aldergrupper var 3%.

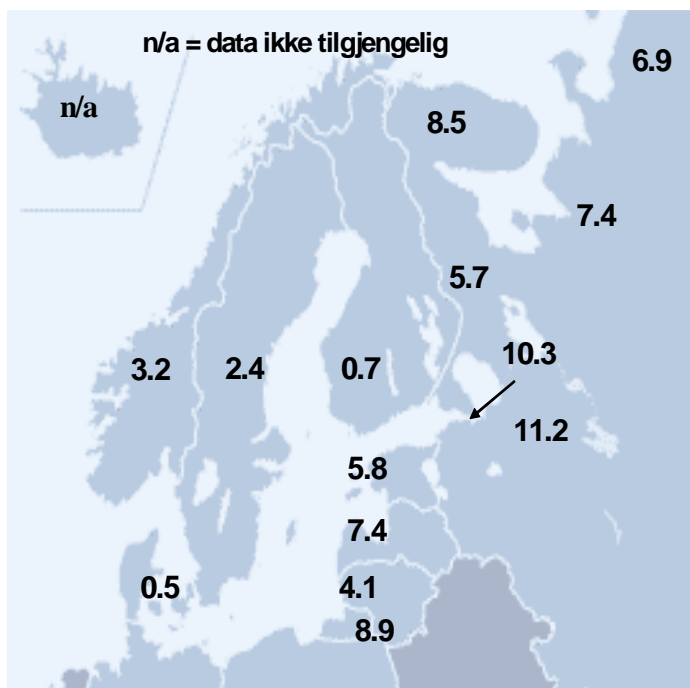
Figur 2. Prevalens av anti-HBc etter alder blant personer av skandinavisk opprinnelse (n=8568 av deltagerne ). Resultater fra helseundersøkelsen i Oslo 2000-2001 (n=11456)[15].



#### 4.4 Sammenligning med nabolandene

Pga. omfattende utbrudd blant injiserende misbrukere har Norge de siste årene har hatt en noe høyere insidens av akutt hepatitt B enn de andre nordiske landene. Både de baltiske land og regioner i nordvestre Russland er mellomendemiske og har betydelig høyere forekomst av akutt hepatitt B enn de nordiske land. Dette skyldes betydelige utbrudd blant injiserende misbrukere og seksualpartnere i misbrukermiljøene. Det er ikke observert nevneverdig smitteoverføring fra de mellomendemiske områdene i øst til de nordiske land.

Figur 3: Meldte tilfeller av hepatitt B per 100 000 innbygger i Barents- og Østersjøområdet 2005.



## 5 Immunisering mot hepatitt B

Spesifikt hepatitt B-immunglobulin (HBIG), som gir kortvarig beskyttelse mot hepatitt B, har vært tilgjengelig i Norge fra 1976 [16]. Plasmaderivert hepatitt B-overflateantigenvaksine ble tilgjengelig i 1983, og var i bruk i Norge fram til 1992. Fra høsten 1991 ble den gradvis avløst av vaksine som består av overflateantigen produsert i gjærceller ved hjelp av rekombinant DNA-teknikk, med aluminiumsalt som adjuvans. I hele perioden siden 1991 har ett enkelt preparat av denne typen har vært brukt i Norge (Engerix-B "GlaxoSmithKline"). En tilsvarende vaksine (HBVAXPRO "Sanofi Pasteur MSD") har også markedsføringstillatelse, men har hittil ikke vært brukt i Norge.

Kombinasjonsvaksine mot hepatitt A+B (Twinrix "GlaxoSmithKline") ble tilgjengelig i 1999. Den inneholder samme hepatitt B-vaksinekomponent som den rene hepatitt B-vaksinen. Det finnes også kombinasjonsvaksine mot difteri, stivkrampe, kikhoste, poliomyelitt, hepatitt B og Hib-infeksjon. Den er egnet til spedbarnsvaksinasjon, men kan ikke brukes til nyfødte. I 2006 ble en hepatitt B-vaksine med nytt adjuvans tilgjengelig. Denne vaksinen (Fendrix® "GlaxoSmithKline") gir bedre antistoffrespons hos personer med nyresvikt, og er godkjent til bruk for denne pasientgruppen.

### 5.1 Vaksinasjonsregimer og dosestørrelse

De norske anbefalingene for preeksponeringsvaksinasjon og posteksponeringsvaksinasjon har i hovedsak vært uendret siden hepatitt B-vaksine ble tilgjengelig. Den nåværende hepatitt B-vaksinen og hepatitt A+B-vaksinen kan gis etter samme skjema. For begge vaksinene anbefales barkedose til og med alder 15 år og voksendose fra alder 16 år. Et todoseregime for ungdom i alderen 11-15 år er nylig godkjent. Det består av voksendose to ganger med minst 6 måneders intervall [17;18]. Todoserimet anbefales bare til barn/ungdom med lav smitterisiko, fordi god beskyttelse først kan påregnes etter andre dose.

Vanligvis brukes tredoseregime med intervall på minst 4 uker mellom første og andre dose og minst 5 måneder mellom andre og tredje dose (0-1-6 måneder). Firedoseregime (0-1-2-12 måneder) gir raskere høyt antistofftiter, og brukes i spesielle risikosituasjoner (til nyfødt barn av HBsAg-positiv mor, etter smitteeksponering, og ved grunnsykdom som medfører dårlig immunrespons). Dobbel dose brukes til enkelte pasientgrupper med forventet lav respons (nyresviktspasienter). I sjeldne tilfeller med tidsnød kan det være aktuelt med "hasteprogram" med tre doser på dag 0, 7 og 21. Det fører til samme eller litt bedre antistoffrespons enn de første to dosene i tredoseregimet, og krever boosterdose senere.

Alle hepatitt B-vaksiner gis intramuskulært, fortrinnsvis i deltoidmuskelen hos personer over 1-2-årsalder og mediolateralt på låret hos barn under 1-2 år. Injeksjon i glutealregionen frarådes, da det har resultert i dårligere antistoffrespons.

Etter mulig eller sikker eksponering for hepatitt B-smitte anbefales fire vaksinedoser (0, 1, 2 og 12 måneder). Inntil nå har også tilførsel av spesifikt immunglobulin (HBIG) med styrke minst 200 IU/ml i dose minst 0,06 ml/kg kroppsvikt vært anbefalt både etter sikker og mulig eksponering for hepatitt B-smitte [1]. Behandlingen bør begynne snarest, og senest 48 timer etter eksponering.

Vaksinasjonsregimet modifiseres avhengig av tidligere vaksinasjonsstatus, som angitt i tabell 6, kap.11.3.

### 5.2 Effekt av vaksinasjon

Over 90 % av alle vaksinerte responderer på vaksinen og får virusnøytraliserende antistoff mot overflateantigen (anti-HBs). Nivået av anti-HBs målt 1-3 måneder etter fullført vaksinasjon anses som en pålitelig markør for graden av vaksineindusert beskyttelse. Det er erkjent risiko for vaksinesvikt hvis vaksinen injiseres subkutant i stedet for intramuskulært.

Spedbarn, barn og ungdom responderer godt. Over 95% oppnår anti-HBs-nivå på >10 IU/l etter fullført vaksinasjon [17;19;20]. Etter første vaksinedose får om lag 50% kortvarig beskyttelse og etter

2. dose stiger det til 80%. Selv når vaksinasjonen begynner like etter fødselen, får over 95% av friske fullbårne barn beskyttende antistoffnivå etter 3 vaksinedoser [21-23].

Grunnvaksinasjon ved 40-årsalderen gir beskyttelse hos bare om lag 90%, og ved 60-årsalder er det bare 65-75% av de vaksinerte som oppnår beskyttende antistoffnivå [2].

### **5.3 Forebygging av perinatal smitte**

Dersom mor er kronisk bærer av hepatitt B (HBsAg+ med eller uten HBeAg) eller får hepatitt B i svangerskapets siste trimester, vil barnet eksponeres for smitte under fødselen. I sjeldne tilfeller skjer smitteeksponering også før fødselen. Også hvis mor er HBsAg-negativ men anti-HBc-positiv og hepatitt B-virus-DNA-positiv, bør barnet vaksineres. Endelig bør tiltak vurderes hvis mors smittestatus er ukjent, men risikoen for at hun er smitteførende anses som stor. Hepatitt B-immunglobulin og vaksine kan redusere risikoen for at barnet blir bærer fra over 90% til under 5%. Vaksinasjon og oppfølging av alle barn av mødre med uavklart hepatitt B-status er trolig enklere å gjennomføre enn HBV-DNA-analyse i alle slike tilfeller.

Nyfødt barn av smitteførende mor skal ha HBIG 1 ml i.m. så raskt som mulig etter fødselen, samtidig med første vaksinedose injisert på annet sted. Barnets hud må vaskes omhyggelig ren for morens blod før noe som helst injiseres. De følgende vaksinedosene settes etter 1, 2 og 12 måneder (til sammen 4 doser).

Barn med fødselsvekt under 2 kg eller gestasjonsalder under 37 uker responderer dårligere enn fullbårne barn på hepatitt B-vaksine ved fødselen [21;24]. Prematurt fødte barn som får første dose hepatitt B-vaksine ved fødselen skal derfor alltid ha firedoseprogram, også om moren ikke er smitteførende.

### **5.4 Lavrespondere og non-respondere**

Ikke alle danner beskyttende antistoffnivå etter vaksinasjon mot hepatitt B etter vanlig regime. 4-10% av friske vaksinerte responderer dårlig (er *lavrespondere*) eller danner i det hele tatt ikke påvisbart antistoff (*non-respondere*) etter hepatitt B-vaksinasjon. Det er påvist at vaksineresponsen er redusert hos personer over 40 år og at menn responderer dårligere enn kvinner på denne vaksinen. Dessuten er røyking, fedme og sannsynligvis visse vevstyper assosiert med redusert immunrespons på hepatitt B-vaksine [20].

Non-responder defineres som person som ikke oppnår antistofftiter >10 IU/l etter 6 korrekt injiserte vaksinedoser. Årsak til helt manglende antistoffrespons er fortsatt ikke klarlagt.

Lavresponder defineres som person som oppnår antistofftiter mellom 10 og 100 IU/l. Erfaring viser at mange lavrespondere oppnår antistoffnivå på  $\geq 100$  IU/l etter gjentatte booster-doser [25]. I flere studier er det vist at over 80% av non-respondere utvikler cellulær immunrespons, som kanskje kan beskytte mot klinisk hepatitt B i fravær av [26-28]. Videre forskning på dette feltet omfatter blant annet utvikling av vaksiner som er mer immunogene [29].

Personer med immunsviktilstander, inkludert HIV-positive, responderer ofte suboptimalt på vaksiner. For HIV-positive anbefales vaksinasjon tidlig i sykdomsforløpet, mens immunsystemet er intakt. Immunsvikt utgjør ikke kontraindikasjon mot hepatitt B-vaksine.

### **5.5 Varighet av beskyttelsen og behov for booster-doser**

Primærvaksinasjon fører til immunologisk hukommelse, som medfører produksjon av anti-HBs i løpet av få dager etter kontakt med viruset i naturlig tilstand eller ny vaksinedose). En booster-dose er en vaksinedose som gis etter et intervall på minst noen måneder etter grunnvaksineringen, med den hensikt å forsterke den vaksineinduserte immuniteten og forlenge varigheten av den. I tredoseprogrammet (0, 1 og 6 måneder) induserer de to første dosene immunrespons med lavt antistofftiter. Den tredje dosen fører til en boosterrespons med høyere anti-HBs-titer enn etter de første to dosene, og økningen kommer raskere. Senere eksponering for HBV eller vaksine vil også føre til boosterrespons. Det innebærer at vedvarende beskyttende antistoffnivå ikke er nødvendig for beskyttelse mot hepatitt B-infeksjon hos den vaksinerte.

Helsepersonell var den første store målgruppen for hepatitt B-vaksinasjon, og det er en gruppe som er grundig studert når det gjelder immunsvær og varighet av beskyttelsen etter ulike vaksinasjonsregimer. Det har vært vanlig å måle antistoffnivået etter hepatitt B-vaksinasjon, og gi en boosterdose når antistoffnivået faller under beskyttende nivå. Varigheten av anti-HBs er nært knyttet til høyeste oppnådde antistoffnivå som respons på vaksinasjon. Antistoffnivået avtar raskere de første årene etter vaksinasjon enn senere.

Anti-HBs over 10 IU/l regnes vanligvis som beskyttende. Imidlertid er det holdepunkter for at lavt antistoffnivå i sjeldne tilfeller kan maskere tilstedeværende infeksjon med påvisbart HBsAg, derfor har mange vestlige land valgt et høyere referansenivå (100 IU/l) som sikkert beskyttende.

I Norge har det tidligere vært generell anbefaling om antistofftesting etter vaksinasjon og i tillegg regelmessige booster doser for alle. Det bør tilstrebes å redusere den ressursbruken som går til unødvendige booster doser og unødvendig antistofftesting. En europeisk konsensusgruppe utredet behovet for booster doser mot hepatitt B og offentliggjorde sin innstilling i 2000 [30]. De hadde ikke funnet holdepunkter for at klinisk hepatitt B-sykdom og kronisk bærertilstand noen gang har forekommet hos immunkompetente personer som er fullvaksinert på riktig måte.

Hepatitt B-vaksine har vært i bruk siden 1983 og overflateantigen vaksine mot hepatitt B har vært i bruk bare siden 1991, derfor er observasjonstiden ennå for kort til å vite hvor lenge den vaksineinduserte beskyttelsen varer. På grunnlag av erfaringene hittil antas beskyttelsen å være langvarig. Dette må revideres hvis framtidige erfaringer med vaksinen gir annen kunnskap.

Konsensusgruppen angir tre mulige strategier for langtidsbeskyttelse:

- stole på immunologisk hukommelse og avstå fra booster doser
- regelmessige booster doser til alle vaksinerte uten vurdering av HB-antistoffstatus
- teste anti-HBs 1 måned etter grunnvaksinasjon eller boostervaksinasjon og gi neste dose hepatitt B-vaksine før antistofftiteret antas å ha falt til laveste beskyttende nivå (avhengig av antistoffnivå ved testing).

Arbeidsgruppen slutter seg til konsensusgruppens anbefaling av den første strategien for de fleste, og antistofftesting etter vaksinasjon bare for visse risikogrupper.

### **Barn og ungdom**

I vaksinasjonsprogrammet er det tilstrekkelig å stole på immunologisk hukommelse.

Barn og ungdom responderer vanligvis godt på hepatitt B-vaksine, og ca 95% får beskyttende antistoff etter fullvaksinering. Det er viktig å sikre at vaksinasjon gjennomføres etter korrekt og fullstendig program, med intervall på minst 5 måneder mellom nest siste og siste dose. Testing etter vaksinasjon anbefales for barn og ungdom etter samme retningslinjer som for andre aldersgrupper ved immunsvikt- eller annen tilstand som medfører sannsynlighet for dårlig vaksinerespons og hvis husstandsmedlem er smitteførende (HBsAg-positiv). Se også kap. 10.

### **Psykisk utviklingshemmede**

De fleste har god vaksinerespons og langvarig beskyttelse. Personer med Down syndrom har en egenskap ved sitt immunsystem som medfører en livslang høy risiko for å bli kroniske smittebærere hvis de smittes med hepatitt B. De responderer godt på hepatitt B-vaksine. Antistoffnivået etter primærvaksinasjon faller noe raskere enn for andre grupper, men booster doser er ikke nødvendig. [31]

### **Helsepersonell og andre med yrkesrelatert smitterisiko**

Det er arbeidsgiver som har ansvar for å tilby vaksinasjon av ansatte som kan eksponeres for smitte i sitt arbeid [32;33]. Det anbefales derfor å teste antistoffnivå etter vaksinasjon og tilstrebe varig beskyttelse (anti-HBs over 100 mIU/ml). I de 24 årene hepatitt B-vaksine har vært i bruk, har det aldri vært rapportert smitte hos vellykket vaksinert helsearbeider etter at anti-HBs har falt til under beskyttende nivå [30]. Hvis det skulle skje, må boosteranbefalingene vurderes på ny.

Hvis antistofftest er negativ etter fullført grunnvaksinering, anbefales følgende strategi:

- teste for markører på tidligere infeksjon.
- gi en ny booster dose.
- teste igjen etter minst 1 måned – eventuelt med annen test.



- gjenta boosterdose med 1-2 års intervall hvis lavt beskyttende antistoffnivå oppnås.
- vurdere beskyttelse med immunglobulin hvis påvisbart antistoffnivå ikke oppnås etter 6 vaksinedoser.

Anbefalingene om tiltak for å hindre blodsmitte må følges uavhengig av vaksinasjon og immunstatus.

### **Personer med svekket immunsystem**

Immunsvikttilstander utgjør ikke kontraindikasjon mot hepatitt B-vaksinasjon, men pasienter med svekket immunrespons, inkl. personer med kronisk nyresvikt og HIV-positive, får ofte lavere vaksineindusert anti-HBs-nivå enn immunkompetente [34]. For disse pasientgruppene er det begrenset kunnskap om varighet av immunresponsen.

Hos HIV-pasienter er det best sjans for vaksinerespons når CD4-tallet er høyt. Vaksinasjon bør derfor tilbys tidlig i forløpet av HIV-infeksjonen, eller eventuelt etter at god CD4-respons på antiviral behandling er etablert. HIV pasienter bør få vanlig vaksinasjonsprogram med tre doser. Det bør gjøres antistofftesting etter vaksinasjon.

I praksis har trolig om lag 50% av nyresviktpasientene ikke mulighet til å oppnå tilstrekkelig antistoffnivå med den vaksinetypen som inntil i år var eneste tilgjengelige vaksine [35]. Når vaksine med nytt adjuvans nå er tatt i bruk for personer med kronisk nyresvikt, forventes det at om lag 50% av non-responderne i denne pasientgruppen oppnår beskyttende antistoffnivå.

Hos vellykket vaksinerte personer med immunosupprimerende behandling eller immunsvikttilstand har hepatitt B-sykdom forekommet, trolig fordi den vaksineinduserte beskyttelsen har avtatt relativt raskt. Dette er godt studert hos dialysepasienter [35]. For disse anbefales derfor testing av anti-HBs med 6-12 måneders intervall, og revaksinasjon som tilstreber å holde antistoffnivået over 10 mIU/ml.

### **Husstandskontakter til smittebærere**

Det er ingen holdepunkter for gjennombruddsinfeksjon etter korrekt utført grunnvaksinering med dokumentert antistoffrespons i denne gruppen med vedvarende økt smitterisiko. Alle bør testes etter gjennomført vaksinasjon for å sikre at de har oppnådd beskyttende antistoffnivå.

### **Personer med seksuell høyrisikoadferd**

Seksualpartnere til kroniske smittebærere, menn som har sex med menn og prostituerte bør tilbys vaksinasjon. Alle bør testes etter gjennomført vaksinasjon for å sikre at de har oppnådd beskyttende antistoffnivå. Det er ikke holdepunkter for at immunkompetente personer trenger booster-doser.

### **Stoffmisbrukere**

Dette er en høyrisikogruppe, som hyppig eksponeres for blod som ikke er screenet. For denne gruppen anbefales testing etter gjennomført vaksinasjon for å sikre at de har oppnådd beskyttende antistoffnivå. Det er ikke holdepunkter for at immunkompetente personer trenger booster-doser.

## **6 Bruk av hepatitt B-vaksine i Norge til nå**

### **6.1 Dagens anbefalinger og regelverk**

Gjeldene retningslinjer for anbefalt bruk av hepatitt B-vaksine i Norge er nedfelt i Sosial- og helsedepartementets ”Retningslinjer for immunisering mot hepatitt A og B som refunderes av Folketrygden” gitt i mai 2000 [1]. De første retningslinjene ble gitt av Helsedirektoratet i 1984 hadde med de viktigste målgruppene for selektiv vaksinasjon mot hepatitt B. Disse retningslinjene ble revidert i 1990 og i 1996. Under revisjonen i 1996 ble også innvandregrupper og personer som utsettes for smittefare under utdanning inkludert i målgruppene for vaksinasjon. De gjeldende retningslinjer fra 2000 er lite forandret siden revisjonen i 1996, men bruk av vaksine til helsepersonell og andre som utsettes for smittefare under utøvelse av sitt yrke har siden 2000 ikke vært inkludert i retningslinjene. Disse er nå regulert i forskrift ”Vern mot eksponering for biologiske faktorer (bakterier, virus, sopp

m.m.) på arbeidsplassen” som trådte i kraft i 1998 [32;33]. Immunisering mot hepatitt B i forbindelse med reise til og opphold i endemiske land omfattes heller ikke av retningslinjene.

Dekning av utgifter til vaksine til grupper som er omtalt i retningslinjene er regulert i ”Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler og spesielt medisinsk utstyr (Blåreseptforskriften)” § 4. Vaksine og hepatitt B-immunglobulin rekvireres fra og utleveres av Folkehelseinstituttet som foretar en nærmere vurdering av om indikasjonen i det enkelte tilfelle er i samsvar med denne paragrafen. Fra 1. januar 2007 er finansieringen av hepatitt B-vaksine til barn av foreldre fra utenfor lavendemisk område flyttet fra blåreseptordningen over til barnevaksinasjonsprogrammet.

Dagens retningslinjer inneholder en generell orientering om laboratoriediagnostikk av hepatitt A og B, hvilke grupper som bør undersøkes før eventuell vaksinasjon, og hvilke grupper som bør tilbys vaksine og posteksponeringstiltak.

### Preeksponeeringsimmunisering

Retningslinjene inkluderer hvilke serologiske markører som bør inngå i serologisk testing før vaksinasjon og hvilke målgrupper som bør testes før preeksponeeringsimmunisering. I tillegg omtales serologisk testing etter vaksinasjon. Hepatitt B-vaksine finansiert av Folketrygden skal bare tilbys personer som er særlig utsatt for smitte i Norge, eller som har sykdom eller tilstand som gjør dem særlig utsatte for å få hepatitt B-infeksjon eller alvorlige konsekvenser av sykdommen. Valget av gruppene som tilbys vaksine, bygger på kunnskap om virusets smitemåter, utbredelsen av hepatitt B i Norge og andre land og mulighetene for å bli eksponert. Målgrupper for hepatitt B-vaksinasjon som dekkes av Folketrygden er vist i tab. 4.

Tabell 4: Målgrupper for vaksinasjon med hepatitt B-vaksine i Norge som dekkes av Folketrygden.

<p><b>Gruppe A</b> Personer med langvarig omgang med kjente kroniske smittebærere</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nyfødte barn av kroniske smittebærere</li> <li>• medlemmer av samme husstand som kroniske smittebærere</li> <li>• seksualpartnere til kroniske smittebærere</li> <li>• barn i familiedaghjem eller barnehageavdeling med kroniske smittebærere under 3 år</li> <li>• beboere i samme bofellesskap som psykisk utviklingshemmede kroniske smittebærere</li> </ul>
<p><b>Gruppe B</b> Andre særlig smitteutsatte personer</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stoffmisbrukere</li> <li>• menn som har sex med menn</li> <li>• prostituerte</li> </ul>
<p><b>Gruppe C</b> Personer med utenlandsk bakgrunn</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• personer under 25 år med foreldre som er født i land utenfor lavendemisk område</li> </ul>
<p><b>Gruppe D</b> Personer med visse sykdommer eller tilstander som gjør dem mer utsatt for hepatitt B eller dens konsekvenser</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pasienter som har kronisk nyresvikt</li> <li>• pasienter som har kronisk leversykdom</li> <li>• pasienter med tilstander som gir økt blødningstendens, og som hyppig krever behandling med blod eller blodprodukter</li> <li>• personer med Downs syndrom</li> </ul>
<p><b>Gruppe E</b> Personer som utsettes for smittefare under utdanningen i Norge</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• studenter i medisin, operasjonssykepleie, anestesisykepleie, intensivsykepleie, jordmorfag, odontologi, tannpleie og bioingeniørfag.</li> </ul>

Det krever betydelige ressurser å identifisere og informere personer i risikogruppene for å få vaksinert dem. Vaksinasjon i barnehageavdeling med hepatitt B-smittebærer under 3 år kan lett føre til brudd på personvernet og stigmatisering av det barnet som er smittebærer. Enkelte foreldre innvandret fra ikke-lavendemisk land har lite forståelse for at deres barn skal ha en vaksine som ikke er god nok til alle norske barn får den.

### **Posteksponeringsimmunisering**

Retningslinjene omhandler i hvilke situasjoner posteksponeringsimmunisering skal gis som hepatitt B-vaksine og evt hepatitt B-immunglobulin. Så raskt som mulig og senest innen 48 timer etter stikkskade, slimhinneeksponering eller seksuell eksponering skal profylaktisk behandling med vaksine og spesifikt immunglobulin igangsettes (tab 6 i kap. 11.3). Det kan ikke ventes effekt av HBIG som gis senere enn 48 timer etter eksponering. Da gis bare vaksine. Ved stikkskader både i og utenfor helsetjenesten anbefaler retningslinjene fra år 2000 bruk av immunglobulin sammen med vaksine også om hepatitt B-status til den som har brukt kanylen er ukjent.

Mer utfyllende informasjon og råd om pre- og posteksponeringsimmunisering er gitt som faglige råd fra Folkehelseinstituttet i bl.a. *Smittevernhandbok for kommunehelsetjenesten* og *Vaksinasjonsboka – veiledning om vaksinasjon for helsepersonell*.

## **6.2 Vaksinasjonsdekning**

En betydelig andel av hvert årskull barn vaksineres mot hepatitt B. I følge det nasjonale vaksinasjonsregisteret (SYSVAK) per februar 2006 har andelen steget for hvert årskull, til ca. 12,5% for barn født i 2002, 2003 og 2004. I Oslo er den registrerte vaksinasjonsdekningen om lag 30 % for disse årskullene. Det er ikke kjent hvor stor andel som gjelder reisevaksinasjon for barn som ellers har lav smitterisiko.

Vaksinasjonsdekningen som angis i SYSVAK er foreløpig lavere enn den reelle, pga. diverse ennå uløste problemer med elektronisk kommunikasjon. SYSVAK-dekningstallene ventes å stige for alle årskull, både pga. etterregistrering i SYSVAK og pga. ettervaksinering av skolebarn i risikogruppene i mange kommuner.

### **Vaksinasjonsdekning for risikogrupper i Norge**

Antall vaksinedoser utlevert fra Folkehelseinstituttet på blå resept gir et estimat av vaksinasjonsdekningen i de ulike risikogruppene [36].

#### *A. Personer med langvarig omgang med kroniske smittebærere*

I perioden 1998-2004 ble 4452 nye tilfeller av kronisk hepatitt B bærertilstand meldt til MSIS. De fleste (ca.80%) var innvandrere fra mellom- og høyendemisk områder. Det ble rekvirert 13 302 vaksinedoser til deres nærkontakter, noe som tilsvarer fullvaksinering (3 doser) til ca en person per nymeldt hepatitt B-smittebærer. 42% var barnedoser.

*B. Andre særlig smitteutsatte personer (stoffmisbrukere, menn som har sex med menn, prostituerte)* I perioden 2000 - 2004 ble det årlig utlevert om lag 3000 doser, som dekker vaksinasjon av 1000 personer i denne gruppen.

#### *C. Personer med utenlandsk bakgrunn*

Antall utleverte vaksinedoser indikerer at vaksinasjonsdekningen for nytilkomne personer i denne gruppen var om lag 60% i årene 2000-2002 og om lag 70% i 2003. I 2003 var 91 % av dosene barnedoser.

#### *D. Personer med visse tilstander som gjør dem mer utsatt for hepatitt B eller dens konsekvenser*

Gruppen ble skilt ut som egen indikasjonsgruppe fra år 2000. Antall vaksinedoser utlevert til denne gruppen har variert fra år til år. Det finnes ingen samlet oversikt over hvor stor gruppen er.

*E. Personer som utsettes for smitterisiko under utdanning i Norge*

Ordningen kom i gang på midten av 1990 tallet. I årene 1999-2002 ble det levert ut vaksine til å dekke ca 90% av den aktuelle studentpopulasjonen, men av ukjent årsak falt etterspørselen til ca.70% i 2003.

## **7 Bruk av hepatitt B-vaksine og retningslinjer for bruken i andre land**

Avhengig av faktorer som utbredelse av sykdommen og alder ved smitteeksponering har ulike land valgt forskjellige strategier ved implementering av et generelt vaksinasjonsprogram for hepatitt B.

### **Generelt vaksinasjonsprogram for nyfødte**

Generell vaksinasjon av nyfødte brukes i land med middels høy og høy forekomst av sykdommen, bl.a. USA, Brasil, Bulgaria, Russland og en rekke land i Afrika, Asia og Sør-Amerika. Da begynner vaksinasjonen like etter fødsel og senest innen 48 timer. I mange land vurderes dette som god nok behandling av nyfødte barn av smitteførende mødre, slik at screening av alle gravide ikke anses nødvendig.

### **Generelt vaksinasjonsprogram for barn i første leveår**

Noen land, som Italia, Tsjekkia og New Zealand, har program med første dose hepatitt B-vaksine ved 2-3-månedersalder. Slike vaksinasjonsprogram krever i tillegg screening av gravide for å identifisere HBsAg-positive mødre slik at deres nyfødte barn sikres oppfølging med vaksine og spesifikt immunoglobulin.

### **Generelt vaksinasjonsprogram for tenåringer**

Tenåringsvaksinasjon brukes i en del land med lav eller middels høy forekomst av sykdommen, bl.a., Sveits, Ungarn og Kroatia. Alle land med tenåringsvaksinasjonsprogram har i tillegg generell screening av gravide for at barn av hepatitt B-smitteførende mødre skal få adekvat behandling og oppfølging. I tillegg må andre barn med høy smitterisiko identifiseres og vaksineres i spedbarnsalder.

### **Kombinasjon av småbarns- og tenåringsvaksinasjonsprogram**

Noen land, som Østerrike, Belgia og Australia bruker slike program med vaksinasjon av to ulike årskull hvert år. Metoden benyttes også som overgangsordning i land som har begynt med tenåringsprogram, men etterpå vil skifte til småbarnvaksinasjon.

### **Selektiv vaksinasjon av definerte risikogrupper**

Noen land med lav forekomst av hepatitt B har ikke har innført universell hepatitt B-vaksinasjon, men har selektiv vaksinasjon av risikogrupper. Dette gjelder Norge, Sverige, Danmark, Island, Finland, Nederland, Storbritannia og Irland. Alle disse landene har utarbeidet liknende retningslinjer som de norske for vaksinasjon av målgrupper. Danmark og Sverige reviderte sine retningslinjer 2004 samtidig som de opprettholdt beslutningen om å ikke innføre universell hepatitt B-vaksinasjon.

Målgruppene for selektiv vaksinasjon varierer noe fra land til land (tab 5). Betalingsordningene er også ulike. Mens det i Norge er samme betalingsordning i hele landet med dekning av vaksiner gjennom Folketrygden, er det til dels store regionale forskjeller i andre land. Norge er det landet i Europa som har flest definerte målgrupper for hepatitt B-vaksinasjon med utgiftene dekket av det offentlige. Unntaket er helsearbeidere og andre med yrkesmessig smitterisiko, som i Norge får utgiftene dekket av arbeidsgiver.

*Tabell 5: Målgrupper for selektiv vaksinasjon mot hepatitt B i europeiske land uten universell vaksinasjon, 2006*

	Norge	Sverige	Danmark	Finland	Island	England / Wales	Irland	Nederland
Kontakter til bærere (inkl. sexpartnere)	X	X	X	X	X	X	X	X
Injisierende misbrukere	X	X	X	X	X	X	X	X
Menn som har sex med menn	X	X	X			X	X	X
Prostituerte	X			X		X		X
Innvandrere	X	X	X					X
Leversykdom	X		X			X	X	
Hemofili	X	X	X	X	X	X	X	X
Downs syndrom	X		X				X	
Barn i institusjon med kroniske smittebærere (f. eks. barnehage)	X	X	X		X			
Dialysepasienter	X	X			X		X	
Helsestudenter under utdanning	X			X				
Innsatte i fengsler		X				X	X	X
Personer med mange sex partnere						X	X	X
Helsearbeidere	X	X	X	X	X	X	X	X

### Posteksponeringsregimer

Danmark, Sverige og Storbritannia anbefaler – i motsetning til Norge - bruk av hepatitt B-immunglobulin kun ved eksponering (stikkskader, seksuell kontakt) fra person som er kjent hepatitt B-smittebærer.

### Screening

De samme landene har - også i motsetning til Norge - innført universell screening for hepatitt B av alle gravide.

## 8 Målet for hepatitt B-vaksinasjonsstrategien i Norge

Målet for hepatitt B-vaksinasjonsstrategien er primært å hindre utvikling av kronisk hepatitt B-infeksjon som kan føre til leverskader og hepatocellulært karsinom og dessuten kan utgjøre en smittekilde. I tillegg er det et mål å redusere antall personer med akutt hepatitt B. Målene søkes nådd ved å gjennomføre vaksinasjon av definerte risikogrupper (se tabell 4). Erfaring fra mange land viser at vaksinasjon av definerte risikogrupper er en strategi som aldri når alle individer i de respektive risikogrupperne, parallelt til at screening av risikogrupper heller aldri når alle personer med den definerte typen risiko. Det skyldes på den ene side at ikke alle med risikofaktorer blir identifisert, og på den andre side at noen "glemmes" av helsepersonell eller ikke møter opp når tilbudet gis.

### 8.1 Bør anbefalingene omfatte flere målgrupper?

Målgrupper for vaksinasjon med hepatitt B-vaksine i Norge som dekkes av Folketrygden ble siste gang revidert i 2000 (Tab 4 i kap. 6.1) [2]. Den epidemiologiske situasjonen for hepatitt B i Norge har siden endret seg noe ved at den høye forekomsten blant injiserende misbrukere som ble observert på slutten av 1990-tallet har fortsatt også i begynnelsen av 2000-tallet. I tillegg er det i forbindelse med misbruket utbruddene sett en klar økning av seksuelt overført smitte til seksualpartnere til misbrukere. Dette er ofte yngre jenter (men også en del yngre menn) som ikke nødvendigvis selv misbruker narkotika. Det er vanskelig å anslå størrelsen på denne gruppen av unge kvinner og menn som er utsatt

for seksuell hepatitt B-smitte i misbrukermiljøene. Med et anslag på ca 15 000 injiserende misbrukere i landet, anslås gruppen til å utgjøre mellom 10 000 og 15 000 individer. Injiserende misbrukere og deres seksualpartnere er de grupper som hyppigst smittes med hepatitt B i Norge i dag, og mer målrettet vaksinasjon av disse to gruppene er derfor nødvendig for å redusere insidensen av sykdommen i Norge.

Personer som har pådradd seg en HIV-infeksjon har pga. risikoatferd vanligvis også høy risiko for hepatitt B-smitte. Etter dagenes bestemmelser er følgende grupper HIV-smittede målgruppe for hepatitt B-vaksinasjon med utgiftene dekket av Folketrygden:

- stoffmisbrukere
- menn som har sex med menn
- prostituerte
- personer av utenlandsk bakgrunn under 25 år

Av de 3556 HIV-smittede som er registrerte i Norge per 01.03.2007 tilhører 2051 (58%) en av disse kategoriene. Det er altså en betydelig del av de HIV-smittede som per i dag ikke er en målgruppe for hepatitt B-vaksinasjon. Mange av disse er innvandrere over 25 år som i mange tilfeller har gjennomgått hepatitt B i barndommen. Det vil likevel være en forholdsvis stor gruppe HIV-smittede som kan utsette seg for smitterisiko for hepatitt B. Etter at behandlingen for HIV-infeksjon er blitt betydelig forbedret de senere årene, vil HIV-smittede leve lenge og vil ved sin atferd kunne utsette seg for hepatitt B-smitte.

Voldtektsofre har til nå ikke vært inkludert i gruppen særlig smitteutsatte personer og som målgruppe for hepatitt B-vaksinasjon. I praksis blir de vanligvis vaksinert ved mottak for voldtektsofre etc når gjerningsmannen er ukjent. I 2004 ble det til Politiet i Oslo innlevert 128 anmeldelser om voldtekt. På landsbasis kan denne gruppen antas å utgjøre ca 300 personer per år. Det synes rimelig at denne gruppen også omfattes av Folketrygdens forskrifter om dekning av utgifter til hepatitt B-vaksinasjon. I praksis bør alle voldtektsofre tilbys vaksinasjon uavhengig om gjerningsmannen er kjent eller ikke. Hvis gjerningsmannen er kjent HBsAg-positiv bør offeret også tilbys spesifikt hepatitt B-immunglobulin (HBIG).

Som et tiltak for å øke vaksinasjonsdekningen blant misbrukere har flere land tilbudt gratis vaksine til alle innsatte i fengslene. Gjennom et slikt tiltak er det bedre mulighet til å nå misbrukere og ungdom som senere kan utvikle et narkotikamisbruk, enn om vaksinasjon bare tilbys innsatte som er kjente misbrukere. En landsomfattende undersøkelse som ble gjennomført av FAFO i 2004, viser at ca 60 prosent av innsatte kan defineres som tunge stoffmisbrukere før de settes i fengsel. Årlig er det ca 11 000 nyinnsettelse i norske fengsler (Kilde: <http://www.kriminalomsorgen.no>).

Erfaringer har vist at dagens ordning med gratis vaksine til personer som utsettes for smittefare under utdanningen i Norge fungerer godt, men sykepleiestudenter er en viktig helsepersonellgruppe som faller utenom ordningen. Sykepleiere er den gruppen av helsepersonell i Norge som oftest blir smittet med hepatitt B etter stikkuehell i tjenesten.

Arbeidsgruppen vil ikke anbefale offentlig finansiering av vaksinasjon for følgende risikogrupper som på faglig grunnlag anbefales hepatitt B-vaksinasjon:

- Personer som utsettes for smitte under utøvelse av sitt yrke. Ifølge retningslinjer fra Direktoratet for arbeidstilsynet er det arbeidsgiver som har ansvar for denne gruppen. Det gjelder også arbeidsoppdrag utenfor Norges grenser.
- Personer som utsettes for smitte under opphold utenfor Norge (reisevaksinasjon).

### **Konklusjon:**

*Arbeidsgruppen anbefaler at målrettet vaksinasjon med hepatitt B-vaksine i Norge som dekkes av Folketrygden utvides med følgende grupper:*

- seksualpartnere til stoffmisbrukere,
- alle innsatte i fengsler
- HIV-smittede
- ofre for overfallsvoldtekt

- *sykepleiestudenter (under gruppen helsefagstudenter som utsettes for smittefare under utdanningen i Norge).*

*Disse nye gruppene ansås til ca 8 000 – 10 000 personer per år. Det anbefales ellers ingen endringer i målgruppene for hepatitt B-vaksinasjon.*

## **8.2 Vaksinasjon rundt tilfeller av kronisk bærerskap hos barn i barnehager**

Retningslinjer for vurdering av behov for vaksinasjon når det er smitteførende barn i barnehage ble gitt av Helsedirektoratet i 1990. Disse retningslinjene gjelder fortsatt og er utdypet i Folkehelseinstituttets. "Smittevernhandbok for kommunehelsetjenesten". Retningslinjene går i hovedsak ut på følgende:

Som hovedregel skal ingen HBsAg-positive barn nektes adgang til barnehage eller familiedaghjem. HBsAg-positive barn under 3 år kan representere noe større smittefare p.g.a. dårlig kontroll av kroppsfunksjoner samt mulighet for kloring og biting. Andre barn (uansett alder) og ansatte i barnehagen skal derfor tilbys hepatitt B-vaksinasjon. For å redusere behovet for vaksinasjon og informasjon til andre bør barnet fortrinnsvis tilbys familiedaghjem framfor vanlig barnehageavdeling. Dersom et familiedaghjemsalternativ ikke er mulig, kan barnet gå i en vanlig barnehage. Ansatte og de andre barna i avdelingen skal tilbys hepatitt B-vaksinasjon. I forbindelse med dette må derfor ansatte og foreldre informeres om den aktuelle situasjonen. Når det er aktuelt å informere barnehagepersonell og andre foreldre om et barns HBV-status, må dette skje i samråd med barnets foresatte. Det er vanligvis ikke nødvendig å tilby vaksinasjon til barn i andre barnehageavdelinger i samme barnehage.

HBsAg-positive barn som har fylt 3 år kan tilbys plass i en vanlig barnehageavdeling eller skole. Institusjonens leder og relevant personale skal orienteres om situasjonen slik at forholdsregler og nødvendige tiltak kan iverksettes hvis en smittefarlig situasjon skulle oppstå. Utover dette har ingen andre behov for informasjon om barnets bærertilstand, og det skal ikke tilbys vaksinasjon til andre barn eller ansatte. Barn over 3 år med spesielle atferdsvansker bør vurderes individuelt.

Anslagsvis 15-20 kjente hepatitt B-bærere under 3 år diagnostiseres hvert år i Norge.

Både Sverige og Danmark har satt en høyere aldersgrense enn 3 år for når vaksinasjon skal tilbys andre barn i barnehagen. Retningslinjene i Sverige sier at gratis vaksinasjon skal tilbys barn og personalet dersom det smittede barnet er under 6 år. I Danmark tilbys gratis vaksinasjon av andre barn uansett alder hos det smittede barnet.

### **Konklusjon:**

*Arbeidsgruppen anbefaler ingen endringer i dagens retningslinje for vaksinasjon rundt et tilfelle av kroniske hepatitt B hos barn i barnehager.*

## **8.3 Selektivt hepatitt B-vaksinasjonsprogram for barn som er født inn i miljøer med høyere forekomst av hepatitt B-bærerskap enn norsk gjennomsnittsbefolkning**

Anbefaling om vaksinasjon av barn i risikogruppene kom på plass i 1990/91, men først i løpet av de siste årene har vaksinasjonsdekningen begynt å nærme seg relevant nivå for barn av foreldre fra utenfor lavendemisk område. Fra 01.01.2007 inngår hepatitt B-vaksine i selektivt barnevaksinasjonsprogram for disse barna. Det anbefales å gjennomføre vaksinasjonen i løpet av det første leveåret, men i praksis har det vært mange som ikke vaksineres før i skolealder.

Det er tallrike eksempler på at velutdannede foreldre fra utenfor lavendemisk område ikke aksepterer at deres barn har annen risiko enn norskfødte barn, og oppfatter selektivt vaksinasjonstilbud som stigmatiserende.

Barn med andre risikofaktorer enn foreldrenes opphavsland, må fremdeles få vaksinen på blå resept.

## **8.4 Bør hepatitt B-vaksine tas inn i barnevaksinasjonsprogrammet?**

Basert på ulik prevalens av kroniske bærere i ulike risikogrupper, har Folkehelseinstituttet estimert at det per 2005 er 12 000-15 000 kroniske bærere av hepatitt B i Norge (se også 4.3). Hvert år øker antallet smittebærere med 600-700 personer (tab 2). Bare en mindre del av disse (de siste årene om lag 10%) skyldes overføring av hepatitt B i Norge (tab 3). Forebyggende tiltak som vaksinasjon i Norge har derfor liten innvirkning på det antall personer med kronisk hepatitt B som lever i Norge og som har en økt risiko for levercirrose og hepatocellulært karsinom.

Verdens helseorganisasjon har siden 1991 oppfordret alle medlemsland til å innføre hepatitt B-vaksinasjon i sine nasjonale vaksinasjonsprogrammer. Over 120 land, deriblant USA, Canada, Kina og Australia, innført slik vaksinasjon. Alle de nordiske landene, Irland, Storbritannia og Nederland har pga. lav forekomst av sykdommen valgt å ikke innføre allmenn vaksinasjon, men har selektiv vaksinasjon av risikogrupper.

Hepatitt B-infeksjon er et omfattende og alvorlig globalt helseproblem. Med stadig økt reisevirksomhet i forbindelse med både fritid og arbeid, vil stadig flere nordmenn eksponeres for hepatitt B-smitte. Samtidig har antall personer som kommer til Norge fra land med høy eller middels forekomst av hepatitt B vært raskt økende de siste 10 år. Dette har bl.a. ført til at det fødes et økende antall barn av HBsAg-positive mødre ved norske barneavdelinger. Vaksinen mot hepatitt B er meget effektiv. Vaksinen gir relativt lite bivirkninger. Den har vært i bruk i 24 år og det finnes en omfattende dokumentasjon på sikkerhet.

Uavhengig av tiltakene for å bedre smittevernet mot hepatitt B i definerte risikogrupper, og den forenkle prosedyrene for vaksinasjon av barn av foreldre fra utenfor lavendemisk område som HOD har innført fra 01.01.2007, bør det vurderes å endre dagens forebyggende strategi med selektiv vaksinasjon av definerte målgrupper til innføring av hepatitt B i det generelle vaksinasjonsprogrammet for barn og ungdom. I de nåværende retningslinjene fra Sosial- og Helsedepartementet anbefales det at vaksinen gis til en rekke utsatte grupper [1]. Erfaringer fra mange land har vist at selektiv vaksinasjon av risikogrupper i praksis aldri omfatter alle personer i risikogruppene [37]. Det er ikke mulig å finne alle, og spesialprogram for enkeltindivider er ressurskrevende og vanskelig å følge opp. Det vil bety en praktisk forenkling for primærhelsetjenesten å vaksinere alle barn framfor å skulle identifisere og følge opp en rekke enkeltpersoner fra ulike risikogrupper.

Innføring av hepatitt B-vaksine i barnevaksinasjonsprogrammet kan i tillegg føre til redusert forekomst av akutt og kronisk hepatitt B hos den del av befolkningen som ikke tilhører de definerte risikogruppene som er dagens målgrupper for hepatitt B-vaksinasjon. Med utgangspunkt i data fra helseundersøkelsen i Oslo 2000-2001, kan det ventes at vaksinasjon av hele befolkningen vil forebygge ett tilfelle av akutt hepatitt B per 30 vaksinerte og ett tilfelle av kronisk hepatitt B per 1000 vaksinerte (Olav Dalgard: personlig meddelelse).

Det bør likevel neves at innføring av universell hepatitt-B vaksinasjon i dagens situasjon vil ha liten innvirkning på det antall personer med kronisk hepatitt B som lever i Norge og som har en økt risiko for levercirrose og hepatocellulært karsinom. Årsaken er at det hvert år diagnostiseres et betydelig antall nyankommende innvandrere med kronisk hepatitt B som er smittet før ankomst til Norge. Sammenliknet med denne gruppen utgjør kronisk HBV-bærerskap som årlig diagnostiseres blant personer bosatt i Norge – og som kan forhindres gjennom vaksinasjon i Norge - en liten andel på om lag 10 %.

Det er to mulige strategier dersom hepatitt-B vaksinen tas inn i det generelle barnevaksinasjonsprogrammet:

- **Hepatitt B-vaksinasjonsprogram for alle spedbarn**

Arbeidsgruppen anbefaler primært at hepatitt B-vaksine innføres i barnevaksinasjonsprogrammet i spedbarnsalder. Arbeidsgruppen har vurdert to alternativer for spedbarnsvaksinasjon: program som begynner på barselavdelingen og program som begynner ved første eller andre helsestasjonsbesøk. Arbeidsgruppen frykter at det med dagens korte liggetider kan være vanskelig



å få gjennomført vaksinasjon av alle barn før utskrivning fra barselavdelingen. Videre kan et vaksinasjonsprogram som begynner i nyfødtp perioden for barn som ikke tilhører risikogrupper, få lav oppslutning i befolkningen. Arbeidsgruppen har derfor valgt å anbefale generelt vaksinasjonsprogram som begynner innen alder 3 måneder. Screening av alle gravide for å identifisere HBV-smitteførende mødre blir fortsatt nødvendig.

Vaksinasjon kan gjøres ved allerede etablerte besøk på helsestasjonen, med tre barnedoser f. eks. ved alder 6 uker, 3 og 12 måneder, eller ved alder 3, 5 og 12 måneder. Det kan bli aktuelt å bruke kombinasjonsvaksine mot difteri, stivkrampe, kikhoste, polio, hepatitt B og Hib-infeksjon. Spedbarnsvaksinasjonsprogram vil først etter 15 – 20 år gi resultater i form av redusert forekomst og bærerskap av hepatitt B hos tenåringer og unge voksne. Imidlertid vil spedbarnsvaksinasjonsprogram spare helsevesenet for betydelige ressurser som nå brukes til å identifisere, informere og vaksinere enkeltpersoner som tilhører definerte risikogrupper.

Selv om det velges å gi første vaksinedose til nyfødte, vil det i et land med vår helsetjenestestandard likevel fortsatt være nødvendig å identifisere hepatitt B-smitteførende mødre slik at deres nyfødte barn får behandling med HBIG og oppfølging videre.

En målgruppe for hepatitt B-vaksinasjon er, i henhold til de samme retningslinjene, ”barn i familiedaghjem eller barnehageavdeling med kroniske smittebærere under 3 år.” Dette kan i praksis tolkes som en plikt for foreldrene til å opplyse om et barn er kronisk hepatitt B-smittebærer slik at de andre barna kan vaksineres. Denne praksisen har ført til en del uro og engstelse i barnehagene og fører potensielt til en stigmatisering av barn som er kroniske bærere av hepatitt B. Dersom alle barn blir vaksinert i spedbarnsalderen, vil dette problemet elimineres.

- **Hepatitt B-vaksinasjonsprogram for alle barn i skolealder**

Hvis spedbarnsvaksinasjon ikke lar seg innføre, anbefaler arbeidsgruppen alternativt at generell hepatitt B-vaksinasjon innføres i skolevaksinasjonsprogrammet til unge tenåringer. Tenåringsvaksinasjonsprogram kan gjennomføres med to voksendoser gitt to forskjellige skoleår (f. eks. en dose i 6. klasse samtidig med difteri-stivkrampevaksine og en dose i 7. klasse samtidig med MMR-vaksine). Skolevaksinasjonsprogram vil allerede etter 5 års tid begynne å gi resultater i form av redusert forekomst og bærerskap av hepatitt B hos tenåringer, og senere hos unge voksne.

Det kan være gode grunner til å innføre hepatitt B-vaksinasjon først i tenårsalder her i landet. Akutt hepatitt B er uvanlig hos barn under 10 år i Norge (se tab. 2 i kap 4.2). Smitte i Norge skjer hovedsakelig i stoffmisbrukermiljøer og ved seksuell omgang og rammer i størst grad tenåringer og yngre voksne (tab. 2). For barn i alder 11-15 år med lav smitterisiko er det er nylig godkjent et todoseprogram for hepatitt B-vaksinasjon, som kan gjøre det forholdsvis enkelt å inkludere hepatitt B-vaksine i skolevaksinasjonsprogrammet ved alder 11 og 12 år med eksisterende personellressurser [17;18;38]. Det er ikke sannsynlig at vaksinekostnadene blir lavere i todoseprogram enn i tredoseprogram, siden todoseprogram for denne aldersgruppen krever voksendoser, som er noe dyrere i innkjøp enn barnedoser.

Hvis tenåringsvaksinasjon innføres, blir det fortsatt nødvendig å identifisere barn med høyere smitterisiko som må tilbys hepatitt B-vaksine i spedbarnsalder. Det blir fortsatt nødvendig med screening av gravide for å identifisere HBsAg-positive mødre.

### **Konklusjon:**

*Selv om det ikke er sterke medisinske og epidemiologiske grunner til å innføre universal hepatitt B-vaksinasjon i barnevaksinasjonsprogrammet, mener arbeidsgruppen at det likevel bør vurderes å innføre hepatitt B-vaksinasjon i det allmenn vaksinasjonsprogrammet. Grunnen til dette er:*

- *Det eksisterende selektive vaksinasjonsprogrammet og de foreslåtte utvidelse av målgrupper har vist seg å gi lavere vaksinasjonsdekning enn ønskelig i risikogruppene. Det krever betydelige ressurser å identifisere og informere personer i risikogruppene for å få vaksinert dem.*
- *Forekomsten av hepatitt B i Norge har vært økende, mest pga. utbrudd blant injiserende stoffmisbrukere. I de senere år har det også vært økning av heteroseksuelt smittede hepatitt B-tilfeller.*

- *Generelt vaksinasjonsprogram kan forebygge økende forekomst av akutt og kronisk hepatitt B i den delen av norsk befolkning som ikke tilhører definerte risikogrupper.*
- *Hvert år diagnostiseres det et betydelig antall tilfeller av kronisk hepatitt B hos personer med innvandrerbakgrunn. Dette medfører over tid et økende smitepress i den generelle befolkningen, spesielt blant ungdom. Ungdom med innvandrebakgrunn og som har tilknytning i familier med høyere forekomst av kronisk bærerskap er i økende grad integrert del av det generelle ungdomsmiljøet.*
- *Erfaringene har vist at dagens ordning med hepatitt B-vaksinasjon for barn av foreldre fra utenom lavendemiske områder kan oppfattes som stigmatiserende siden ikke alle norske barn og ungdom får det samme tilbudet.*
- *Vaksinasjon i barnehageavdeling med hepatitt B-smittebærere under 3 år kan lett føre til brudd på personvernet og stigmatisering av det barnet som er smittebærer.*
- *Det er stor sannsynlighet for at kostnadene i et universelt vaksinasjonsprogram ikke vil bli vesentlig høyere enn nåværende kostnader for det selektive programmet.*

*Arbeidsgruppen foreslår to alternative strategier for innføring av hepatitt B-vaksine i det generelle vaksinasjonsprogrammet.*

- *Primært anbefales vaksinasjon av alle spedbarn på helsestasjonen, ved helsestasjonsbesøk som allerede er i den vanlige rutinen (3 barkedoser, gitt ved alder 6 uker, 3 og 12 måneder, eller alder 3, 5 og 12 måneder). Dette vil først etter 15-20 år gi tydelige resultater i form av redusert forekomst av akutt og kronisk hepatitt B-infeksjon hos tenåringer og unge voksne. Spedbarnsvaksinasjonsprogram vil imidlertid spare helsevesenet for betydelige ressurser som nå brukes til å identifisere, informere og vaksinere enkeltpersoner som tilhører definerte risikogrupper.*
- *Alternativt anbefales vaksinasjon av alle skolebarn etter program to voksendoser gitt to forskjellige skoleår (f. eks. en dose i 6. klasse samtidig med difteri-kikhostevaksine og en dose i 7. klasse samtidig med MMR-vaksine). Dette vil i løpet av 5 års tid begynne å gi resultater i form av redusert forekomst av akutt og kronisk hepatitt B-infeksjon hos tenåringer og unge voksne. Hvis skolevaksinasjonsprogram innføres, må både selektiv vaksinasjon av spedbarn i risikogruppene og vaksinasjon av barn i barnehager med hepatitt B-smittebærere under 3 år fortsette som før.*

## **9 Serologisk testing for hepatitt B**

Personer som kjenner til sin infeksjon kan ta forholdsregler for å unngå å smitte sine nærkontakter. Partnere, husstandsmedlemmer og evt. andre barnehagebarn kan tilbys vaksinasjon. Det er derfor viktig for både personene selv og samfunnet at hepatitt B diagnostiseres tidlig.

### **9.1 Nåværende praksis for testing**

Personer som tilhører befolkningsgrupper med erkjent smitterisiko for hepatitt B, skal tilbys testing. Hepatitt B-testing tilbys til alle asylsøkere under opphold i ordinært mottak. Overføringsflyktninger og familiegjenforente og adoptivbarn tilbys vanligvis hepatitt B-testing av kommunehelsetjenesten etter anbefalinger gitt i veilederen "Helsetjenestetilbud til asylsøkere og flyktninger" utgitt av Sosial- og helsedirektoratet 2003. Stoffmisbrukere testes ofte for hepatitt B når de er i kontakt med helsevesenet, f.eks. i forbindelse med rehabilitering eller fengselsopphold. Oslo kommune gjennomfører årlig prevalensundersøkelser for en rekke blodoverførte sykdommer (inkl. hepatitt B) blant ca 500 misbrukere. Disse undersøkelsene foretas "i felten" i forbindelse ved feltstasjoner hvor det distribueres gratis sprøyter. Alle blodgivere testes for hepatitt B. Hepatitt B-testing skal tilbys alle gravide med erkjente risikofaktorer [39]. Andre testes etter behov, ofte i sammenheng med vaksinasjon pga økt risiko forbindelse med yrkesutøvelse eller utenlandsreiser. Hvis det er tvil om betydning av prøvesvaret, kan det laboratoriet som har utført analysen være behjelpelig med å tolke resultatene.

Antistoffmåling før vaksinasjon er meget ressurskrevende, og bør ikke prioriteres så høyt at det fører til forsinket vaksinasjon av personer som er utsatt for smitterisiko. Hovedhensikten bør være å identifisere kroniske smittebærere slik at de best mulig kan følges opp og evt. behandles.

## 9.2 Målrettet testing av gravide

I Norge er det i dag selektiv screening av hepatitt B hos gravide. Det foreligger ingen retningslinjer på dette feltet, men faglige råd er gitt bl.a. i Folkehelseinstituttets "Smittevernhandbok for kommunehelsetjenesten". Her anbefales undersøkelse for HBsAg og anti-HBc ved svangerskapskontroll i primærhelsetjenesten dersom den gravide selv, eller tidligere eller nåværende seksualpartner:

- er født eller oppvokst i mellom- eller høyendemisk område
- er tidligere eller nåværende sprøytemisbruker
- har fått blodoverføring i utlandet
- har hatt seksuell kontakt med sprøytemisbruker eller biseksuell mann
- har vært utsatt for yrkesmessig eksponering
- har hatt hepatitt B

MSIS har i perioden 1992-2005 identifisert 2 tilfeller av akutt hepatitt B hos nyfødte barn av misbrukere hvor kvinnen ikke var testet for hepatitt B. I tillegg er det diagnostisert mange tilfeller av kronisk bærerskap hos personer født i Norge uten at moren var testet under svangerskapet. Dette gjelder særlig når den gravide opprinnelig kommer fra et høyendemisk land, f.eks. kvinner adoptert til Norge som barn før hepatitt B-undersøkelse var tilgjengelig.

Danmark, Island, Sverige og Storbritannia har innført universell screening for hepatitt B av alle gravide. Erfaringer etter 5 måneders screening av gravide i Danmark er at mange ukjente HBV-bærere oppdages [40].

Arbeidsgruppen vil anbefale å innføre rutinemessig undersøkelse for hepatitt B av alle gravide kvinner. Med prøvetaking en gang i svangerskapet vil dette anslagsvis medføre ca 50 000 ekstra hepatitt B-undersøkelser per år.

Det anbefales å teste alle gravide med en HBsAg-test. Fordi noen av de smitteførende er HBsAg negative, ville det ideelle være å teste alle med en anti-HBc-test i tillegg. Det er usikkert hvor stor andel som er HBsAg negative og anti-HBc positive, men andelen er større hos personer fra høyendemisk fødeland. En løsning kan være å gjøre begge undersøkelsene bare hos gravide fra høyendemisk fødeland, mens gravide uten kjent risikobakgrunn testes for HBsAg.

### **Konklusjon:**

*Arbeidsgruppen anbefaler at det innføres rutinemessig undersøkelse for hepatitt B av alle gravide kvinner. Undersøkelsen bør tas én gang i svangerskapet, ved samme blodprøvetaking som den allerede etablerte screening. Anslagsvis vil dette medføre ca 50 000 ekstra hepatitt B-undersøkelser per år. Det bør innføres betalingsordninger som gjør at undersøkelsen er gratis for den gravide og at laboratorier får dekket sine ekstrautgifter i forbindelse med denne rutineundersøkelsen.*

## 10 Antistoffundersøkelse etter vaksinasjon

En stor andel av de vaksinerte får beskyttende antistoffnivå etter 2. vaksinedose. Etter 3. vaksinedose mangedobles antistoffnivået og beskyttelsen blir langvarig [41;42]. Det anbefales å kontrollere antistoffnivået en måneds tid etter at siste dose er gitt for å vurdere immunresponsen. Er anti-HBs >100 IU/l etter fullvaksinasjon hos personer med normalt immunforsvar, regnes beskyttelsen som livslang, og nye antistoffmålinger er ikke indisert. Antistoffnivået synker normalt mest i løpet av det første året etter fullført vaksinasjon, for deretter å flate ut [43]. I de tilfellene antistoffmåling etter

vaksinasjon skal gjøres, anbefales det å ta blodprøven etter 1 – 3 måneder (dvs. tidligst 4 uker og ikke senere enn 3 måneder) etter siste vaksinedose.

Antistoffmåling før vaksinasjon er meget ressurskrevende, og bør ikke prioriteres så høyt at det fører til forsinket vaksinasjon av personer som er utsatt for smitterisiko. Hovedhensikten bør være å identifisere kroniske smittebærere slik at de best mulig kan følges opp og evt. behandles.

Testing etter vaksinasjon er nært knyttet til vurdering av behov for boosterdose. Anti-HBs målt 1-3 måneder etter fullført grunnvaksinasjon utgjør et direkte mål for vaksineindusert beskyttelse. I fagmiljøene internasjonalt ser det ut til å være enighet om at rutinemessig testing av immunologisk friske personer som er adekvat vaksinert ikke er indisert [2;30].

Fire grupper bør anbefales antistoffmåling etter vaksinasjon for å sikres best mulig beskyttelse:

- nyfødte barn av hepatitt B-smitteførende mødre
- personer med smitterisiko i yrkessammenheng (inkludert helsearbeidere),
- personer med økt smitterisikorisiko i sammenheng med familie, husstand eller livsstil (stoffmisbrukere, menn som har sex med menn, prostituerte, husstandsmedlemmer og seksualpartnere til kroniske hepatitt B-smittebærere)
- personer med sykdommer som gjør dem mer usatt for hepatitt B-smitte eller dens konsekvenser (inkl. immunsviktilstander),

### **Konklusjon:**

*Arbeidsgruppen anbefaler antistoffundersøkelse 1 måned etter fullført vaksinasjon mot hepatitt B for følgende grupper:*

- *nyfødte barn av hepatitt B-smitteførende mødre*
- *personer som vaksineres i yrkessammenheng (inkludert helsearbeidere)*
- *personer med spesiell risiko for hepatitt B-smitte (stoffmisbrukere, menn som har sex med menn, prostituerte, husstandsmedlemmer og seksualpartnere til kroniske smittebærere)*
- *personer med sykdommer som gjør dem mer usatt for hepatitt B-smitte eller konsekvenser av hepatitt B.*

*Immunkompetente personer som ved en slik undersøkelse har oppnådd antistoffrespons med anti-HBs > 100 IU/l bør betraktes som livslangt beskyttet og skal normalt aldri ha boosterdose med hepatitt B-vaksine.*

*Personer utenfor disse risikogruppene skal vanligvis ikke testes etter vaksinasjon.*

## **11 Bruk av spesifikt hepatitt B-immunglobulin (HBIG)**

Arbeidsgruppen har vurdert behovet for bruk av spesifikt immunglobulin (HBIG) i ulike kliniske sammenhenger i forhold til den kunnskap som foreligger om effekt, og i forhold til gjeldende anbefalinger.

I Norge ble HBIG tilgjengelig fra 1976 [16]. I 2005 ble det utlevert 583 doser og i 2006 utlevert nesten 1150 doser HBIG (38% småbarnsdoser og 62% voksendoser). Økningen skyldes trolig at stadig flere sykehusapotek og legevakter tar inn preparatet og at det er økt oppmerksomhet om posteksponeringsprofylakse.

Tidlige studier, hvorav en rekke er kliniske studier gjort på helsepersonell etter stikkuhell og annen aksidentell eksponering, viste at bruk av HBIG etter smitteeksponering ga klart redusert risiko for utvikling av hepatitt B både sammenlignet med normalt immunglobulin og sammenlignet med ingen behandling [44-47].

Etter at vaksine ble allment tilgjengelig har det imidlertid vært forsket lite på effekten av HBIG brukt i slik sammenheng. Forskningen har konsentrert seg om å vurdere nytten av HBIG i sammenheng med

levertransplantasjoner, og som tiltak for å forebygge smitteoverføring til nyfødte barn av mødre som er bærer av hepatitt-B-smitte. Arbeidsgruppen har ikke kunnet finne dokumentasjon på noen tilleggseffekt av HBIG ved siden av vaksine som posteksponeringsprofylakse etter tilfeldig eksponering. På det grunnlag mener arbeidsgruppen at indikasjonene for bruk av HBIG har vært litt for vide, og anbefaler strengere indikasjoner for bruken.

### **11.1 HBIG til nyfødte barn av HBsAg-pos mødre**

Vertikal smitte fra mor som er bærer av hepatitt-B-smitte til barnet i forbindelse med fødsel er en vesentlig årsak til den høye andel kroniske bærere i særlig sør-øst-Asiatiske land, og med økende innvandring er dette et problem også i Norge. Å bryte denne smitteveien vil derfor være et viktig bidrag til å redusere forekomst av sykdommen.

En rekke studier de senere år har demonstrert at HBIG gitt til barnet straks etter fødsel, sammen med oppstart av vaksiner, reduserer denne smitteoverføringen, og tillegg av HBIG gir bedre beskyttelse enn vaksine alene [11;12].

Flere studier har også demonstrert at HBIG gitt til mor i den siste del av svangerskapet ytterligere reduserer risikoen for vertikal smitteoverføring, antagelig ved å redusere nivået av viremi hos mor og dermed den smittedose barnet utsettes for i forbindelse med fødselen [48-50]. Det er ikke funnet noen referanser til denne tilnærmingen utenfor Kina. Det er lite aktuelt å prøve ut strategien i et lavendemisk land som Norge. Videre advarer en nyere artikkel mot denne strategien, fordi mødre risikerer å danne auto-immunkomplekser [51]. Forfatterne fraråder å ta i bruk denne metoden før det er gjort flere studier.

#### **Konklusjon:**

*Arbeidsgruppen anbefaler ingen endringer i dagens retningslinjer for nyfødte barn av sikkert eller mulig hepatitt B-smitteførende mødre: spesifikt hepatitt B-immunglobulin (HBIG) samtidig med oppstart av hurtigvaksinasjon (0, 1, 2 og 12 måneder) så snart som mulig og senest 48 timer etter fødselen.*

### **11.2 HBIG ved levertransplantasjon**

Hepatitt B kan føre til leversvikt, enten akutt ved fulminant sykdom, eller etter langvarig bærerskap som kan gi levercirrhose eller hepatocellulært karsinom. Levertransplantasjon er i slike tilfelle livreddende behandling, men det er stor risiko for reinfisering med hepatitt B som kan medføre funksjonssvikt også i av den transplanterte leveren. Det er i de senere årene gjort en rekke studier på levertransplanterte som samlet gir gode holdepunkter for at regelmessig, langvarig bruk av HBIG sammen med et antiviralt middel (lamivudin) gir vesentlig bedre beskyttelse mot reinfeksjon og aktiv hepatitt B enn lamivudin alene [52;53].

#### **Konklusjon:**

*Arbeidsgruppen anbefaler at det sikres refusjonsordning for kostnadene for hepatitt B-immunglobulin til personer som har gjennomgått levertransplantasjon pga. kronisk hepatitt B-infeksjon.*

### **11.3 HBIG etter smitteeksponering ved stikkskader, seksuell eksponering og annen slimhinneeksponering**

Da hepatitt B-vaksine kom i bruk, medførte det muligheten for langvarig, god beskyttelse mot smitte, og det ble tidlig demonstrert at vaksine gitt som behandling etter eksponering gir god beskyttelse mot sykdom [47]. Imidlertid anbefalte flere forskere å også bruke HBIG etter eksponering for å oppnå høyt antistofftiter den første tiden, og dermed teoretisk redusert mulighet for at en infeksjon kunne utvikles [54;55]. På den bakgrunn har det i Norge vært anbefalt å bruke HBIG sammen med vaksine etter sikker eller mistenkt smitteeksponering. Arbeidsgruppen kjenner ikke til at det har vært gjennomført studier som kan demonstrere bedre resultat av HBIG brukt i tillegg til hepatitt B-vaksine etter eksponering enn av vaksinen brukt alene. Det har imidlertid vært gjort studier som indikerer like god virkning av vaksine alene som vaksine kombinert med HBIG [55].

I Norge anbefales etter dagens retningslinjer HBIG etter både sikker og mulig eksponering for smitte (stikk på kontaminert sprøytespiss, slimhinneeksponering, ubeskyttet sex med smittebærer og lignende). Dette fører til relativt høyt forbruk av HBIG på relativt svak mistanke om smitteeksponering. Etter arbeidsgruppens kjennskap er Norge alene om en slik utstrakt bruk av HBIG etter mulig eksponering.

HBIG skal gis innen 48 timer etter eksponering. På grunn av preparatets høye pris og begrensede holdbarhet er det bare større helseinstitusjoner som i praksis har mulighet til å lagere preparatet. 48-timersregelen medfører derfor en god del praktiske utfordringer for de øvrige deler av helsetjenesten, særlig i forbindelse med helger og høytider.

Selv om det ikke foreligger studier som kan dokumentere tilleggseffekten av HBIG brukt sammen med vaksine etter smitteeksponering ved stikkskader, slimhinneeksponering og seksuell eksponering, mener arbeidsgruppen at et regime med både vaksine og HBIG bør brukes etter slik eksponering når kilden er en kjent hepatitt B-smittebærer. På bakgrunn av den forholdsvis høye transmisjonsraten i slike situasjoner bør optimal behandling tilstrebes, selv om det mangler dokumentasjon for tilleggseffekten av HBIG når også vaksine brukes. På bakgrunn av den epidemiologiske situasjonen for hepatitt B i Norge anser arbeidsgruppen det som tilstrekkelig å tilby hurtigvaksinasjon (0, 1, 2 og evt. 12 måneder) i situasjoner hvor kildens hepatitt B-status er ukjent og den eksponerte er frisk og immunkompetent. Dette er i samsvar med anbefalinger gitt i andre vestlige land som USA og Sverige [56;57].

De samme anbefalingene bør gjelde ved stikkskader både i og utenfor helsevesenet. I helsevesenet bør det i tillegg, dersom det ikke er mulig å fastslå hepatittstatus hos pasienten ved stikkskader, gjøres en risikovurdering av sannsynligheten for at den som kanylen tidligere har vært brukt på kan hepatitt B-smittet. Dersom risikoen anses som liten, er det tilstrekkelig å tilby hurtigvaksinasjon (0, 1, 2 og 12 måneder). Dersom risikoen anses som stor for at pasienten kan være hepatitt B-smittet anbefales det at HBIG gis i tillegg til hurtigvaksinasjon.

Bruk av HBIG bør i tillegg vurderes i de sjeldne tilfeller når kildens hepatitt B-status er ukjent og hvor personen som er blitt eksponert er en kjent ikke-responder etter tidligere vaksinasjon.

Arbeidsgruppens reviderte anbefalinger for posteksponeringsprofylakse er summert i tab. 6.

Tabell 6: Tiltak etter eksponering hvor kilden er kjent HBsAg positiv eller hvor kildens hepatitt B-status er ukjent.

Den eksponerte		Kilden	
Vaksinasjonsstatus	Anti-HBs målt 1 mnd etter avsluttet vaksinasjon	Tiltak om kilden er sikker HBsAg-positiv	Tiltak om kildens HBsAg-status er ukjent
Ikke vaksinert	-	Straks HBIG og full hurtigvaksinasjon (måned 0, 1, 2 og 12)	Straks full hurtigvaksinasjon (måned 0, 1, 2 og 12)
Fått 1 dose	-		Straks én dose vaksine
Fått 2 doser	-		Straks én dose vaksine
Fått 3 eller flere doser	Ukjent	Straks HBIG og én dose vaksine	Straks én dose vaksine
	< 10 IU/l	Straks HBIG og én dose vaksine	Straks én dose vaksine
	>10 IU/l og < 100 IU/l	Én dose vaksine straks	Straks én dose vaksine
	> 100 IU/l	Ingen tiltak	Ingen tiltak

## Konklusjon:

*Arbeidsgruppen anbefaler at spesifikt immunglobulin mot hepatitt B (HBIG) brukt som posteksponeringsprofylakse ved stikkskader, slimhinneeksponering og seksuell eksponering bare bør benyttes i de tilfellene der kilden er kjent smittebærer med hepatitt B-virus. Hurtigvaksinasjon (0, 1, 2 og 12 evt. måneder) med hepatitt B-vaksine bør fortsatt brukes som posteksponeringsprofylakse både i slike tilfeller og i tilfeller der kildens hepatitt B-status er ukjent.*

*HBIG bør i tillegg vurderes i de sjeldne tilfeller når kildens hepatitt B-status er ukjent og hvor personen som er blitt eksponert er en kjent ikke-responder etter tidligere vaksinasjon.*

*Ved stikkskader i helsevesenet med ukjent hepatitt B-status for den som tidligere har benyttet kanylen, bør det gjøres en risikovurdering for å avgjøre om HBIG skal benyttes samtidig med hurtigvaksinasjon (0, 1, 2 og 12 måneder).*

## Referanser

### Reference List

- [1] Rundskriv om endring i "blåreseptforskriften" og retningslinjer for immunisering mot hepatitt A og B som refunderes av folketrygden, Rundskriv I-27/2000, Det kongelige sosial- og helsedepartement, (2000).
- [2] WHO position paper. Hepatitis B vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 2004 Jul 9;79(28):255-63.
- [3] Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *J Natl Cancer Inst* 2005 Feb 16;97(4):265-72.
- [4] Lin KW, Kirchner JT. Hepatitis B. *Am Fam Physician* 2004 Jan 1;69(1):75-82.
- [5] LaMont J. Viral hepatitis. In: Stein JH, editor. *Internal medicine*. 1 ed. Boston, Little, Brown and Company, 1983: p. 187-96.
- [6] Jara P, Bortolotti F. Interferon-alpha treatment of chronic hepatitis B in childhood: a consensus advice based on experience in European children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999 Aug;29(2):163-70.
- [7] EASL International Consensus Conference on Hepatitis B: 13-14 September, 2002 Geneva, Switzerland Consensus statement (Long version) The EASL Jury. *J Hepatol* 2003;39(Supplement 1):3-25.
- [8] Lee PI, Chang MH, Lee CY, et al. Changes of serum hepatitis B virus DNA and aminotransferase levels during the course of chronic hepatitis B virus infection in children. *Hepatology* 1990 Oct;12(4 Pt 1):657-60.
- [9] Fung SK, Lok AS. Treatment of chronic hepatitis B: who to treat, what to use, and for how long? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004 Oct;2(10):839-48.
- [10] Heird WC. The feeding of infants and children. In: Behrman R, Kliegman R, Jenson H, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia, Saunders, 2004: p. 158-9.
- [11] Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Hepatitis B immunisation for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD004790.
- [12] Hepatitis B. In: Pickering L, Baker C, Long SS, McMillan J, editors. *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 27th ed. American Academy of Pediatrics, 2006: p. 335-55.
- [13] Chang MH. Natural history of hepatitis B virus infection in children. *J Gastroenterol Hepatol* 2000 May;15 Suppl:E16-E19.
- [14] Wathne KO, Rojahn A. Hepatitt B hos barn - diagnostikk, oppfølging og behandling. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2002 Aug 30;122(20):1981-4.



- [15] Dalgard O, Skaug K. Prevalence of HBV serum markers in the general adult population of Oslo. Annual Meeting of the Scandinavian Society for Antimicrobial Chemotherapy, Reykjavik, Iceland 2005 . 2005.  
Ref Type: Abstract
- [16] Winsnes R. Bruk av immunglobulin mot hepatitt B. MSIS-rapport 1976;1976(46).
- [17] Cassidy WM, Watson B, Ioli VA, Williams K, Bird S, West DJ. A randomized trial of alternative two- and three-dose hepatitis B vaccination regimens in adolescents: antibody responses, safety, and immunologic memory. *Pediatrics* 2001 Apr;107(4):626-31.
- [18] van der Sande MAB, Mendy M, Waight P, et al. Similar long-term vaccine efficacy of two versus three doses of HBV vaccine in early life. *Vaccine* 2007 Feb 9;25(8):1509-12.
- [19] Duval B, Gilca V, Boulianne N, et al. Comparative long term immunogenicity of two recombinant hepatitis B vaccines and the effect of a booster dose given after five years in a low endemicity country. *Pediatr Infect Dis J* 2005 Mar;24(3):213-8.
- [20] Keating GM, Noble S. Recombinant hepatitis B vaccine (Engerix-B): a review of its immunogenicity and protective efficacy against hepatitis B. *Drugs* 2003;63(10):1021-51.
- [21] Freitas da Motta MS, Mussi-Pinhata MM, Jorge SM, Tachibana Yoshida CF, Sandoval de Souza CB. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in preterm and full term infants vaccinated within the first week of life. *Vaccine* 2002 Feb 22;20(11-12):1557-62.
- [22] Belloni C, Chirico G, Pistorio A, Orsolini P, Tinelli C, Rondini G. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in term and preterm infants. *Acta Paediatr* 1998 Mar;87(3):336-8.
- [23] Sadeck LS, Ramos JL. [Immune response of preterm infants to hepatitis B vaccine administered within 24 hours after birth]. *J Pediatr (Rio J)* 2004 Mar;80(2):113-8.
- [24] Lau YL, Tam AY, Ng KW, et al. Response of preterm infants to hepatitis B vaccine. *J Pediatr* 1992 Dec;121(6):962-5.
- [25] Clemens R, Sanger R, Kruppenbacher J, et al. Booster immunization of low- and non-responders after a standard three dose hepatitis B vaccine schedule--results of a post-marketing surveillance. *Vaccine* 1997 Mar;15(4):349-52.
- [26] Das K, Gupta RK, Kumar V, Kar P. Immunogenicity and reactogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in subjects over age of forty years and response of a booster dose among nonresponders. *World J Gastroenterol* 2003 May;9(5):1132-4.
- [27] Desombere I, Cao T, Gijbels Y, Leroux-Roels G. Non-responsiveness to hepatitis B surface antigen vaccines is not caused by defective antigen presentation or a lack of B7 co-stimulation. *Clin Exp Immunol* 2005 Apr;140(1):126-37.
- [28] Jarrosson L, Kolopp-Sarda MN, Aguilar P, et al. Most humoral non-responders to hepatitis B vaccines develop HBV-specific cellular immune responses. *Vaccine* 2004 Sep 9;22(27-28):3789-96.

- [29] Zuckerman JN. Protective efficacy, immunotherapeutic potential, and safety of hepatitis B vaccines. *J Med Virol* 2006 Feb;78(2):169-77.
- [30] Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. *Lancet* 2000 Feb 12;355(9203):561-5.
- [31] Vellinga A, Van Damme P, Bruckers L, Weyler JJ, Molenberghs G, Meheus A. Modelling long-term persistence of hepatitis B antibodies after vaccination. *J Med Virol* 1999 Feb;57(2):100-3.
- [32] Forskrift om vern mot eksponering for biologiske faktorer (bakterier, virus, sopp m.m.) på arbeidsplassen (FOR-1997-12-19 nr 1322 ). Arbeids- og sosialdepartementet, Arbeidsmiljø- og sikkerhetsavd., 1997.
- [33] Biologiske faktorer. Veiledning til arbeidsmiljøloven (best. nr. 549). Direktoratet for arbeidstilsynet, 1999.
- [34] Nokleby H. Vaksinasjon av pasienter med nedsatt immunforsvar. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2002 Nov 20;122(28):2711-2.
- [35] Stevens CE, Alter HJ, Taylor PE, Zang EA, Harley EJ, Szmuness W. Hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis. Immunogenicity and efficacy. *N Engl J Med* 1984 Aug 23;311(8):496-501.
- [36] Kostova V, Willbergh K. Evaluering av hepatitt B-vaksinasjonsdekningen i Norge 1998-2003. MSIS-rapport 2005 Jan 4;33(1).
- [37] Fitzsimons D, Francois G, Alpers K, et al. Prevention of viral hepatitis in the Nordic countries and Germany. *Scand J Infect Dis* 2005;37(8):549-60.
- [38] Zuckerman J, Langer B. Hepatitis B vaccination in a school age population: a feasibility study. *J Med Virol* 2005 May;76(1):47-54.
- [39] Forholdsregler mot hepatitt B og retningslinjer for bruk av hepatitt B-vaksine, herunder om betalingsordningen. Helsedirektoratet; 1990 Dec 19. Report No.: Rundskriv 35/90.
- [40] Cowan S A, Bagdonaite J, Qureshi K. Universal hepatitis B screening of pregnant women in Denmark ascertains substantial additional infections: results from the first five months. *Eurosurveillance* 2006 Jun 8;11(2006)(6):E060608.3.
- [41] Dupont J, Altclas J, Lepetic A, et al. A controlled clinical trial comparing the safety and immunogenicity of a new adjuvanted hepatitis B vaccine with a standard hepatitis B vaccine. *Vaccine* 2006 Nov 30;24(49-50):7167-74.
- [42] Jackson Y, Chappuis F, Mezger N, Kanappa K, Loutan L. High immunogenicity of delayed third dose of hepatitis B vaccine in travellers. *Vaccine* 2007 Apr 30;25(17):3482-4.
- [43] Rendi-Wagner P, Kundi M, Stemberger H, et al. Antibody-response to three recombinant hepatitis B vaccines: comparative evaluation of multicenter travel-clinic based experience. *Vaccine* 2001 Feb 28;19(15-16):2055-60.

- [44] Seeff LB, Wright EC, Zimmerman HJ, et al. Type B hepatitis after needle-stick exposure: prevention with hepatitis B immune globulin. Final report of the Veterans Administration Cooperative Study. *Ann Intern Med* 1978 Mar;88(3):285-93.
- [45] Seeff LB, Zimmerman HJ, Wright EC, et al. A randomized, double blind controlled trial of the efficacy of immune serum globulin for the prevention of post-transfusion hepatitis. A Veterans Administration cooperative study. *Gastroenterology* 1977 Jan;72(1):111-21.
- [46] Winsnes R, Siebke JC. Efficacy of post-exposure prophylaxis with hepatitis B immunoglobulin in Norway. *J Infect* 1986 Jan;12(1):11-21.
- [47] Iwarson S, Ahlmen J, Eriksson E, et al. Hepatitis B immune globulin in prevention of hepatitis B among hospital staff members. *J Infect Dis* 1977 Mar;135(3):473-7.
- [48] Yue Y, Yang X, Zhang S. Prevention of intrauterine infection by hepatitis B virus with hepatitis B immune globulin: efficacy and mechanism. *Chin Med J (Engl)* 1999 Jan;112(1):37-9.
- [49] Li XM, Shi MF, Yang YB, et al. Effect of hepatitis B immunoglobulin on interruption of HBV intrauterine infection. *World J Gastroenterol* 2004 Nov 1;10(21):3215-7.
- [50] Zhu Q, Yu G, Yu H, et al. A randomized control trial on interruption of HBV transmission in uterus. *Chin Med J (Engl)* 2003 May;116(5):685-7.
- [51] Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2006 Feb 11;332(7537):328-36.
- [52] Kruger M. European hepatitis B immunoglobulin trials: prevention of recurrent hepatitis B after liver transplantation. *Clin Transplant* 2000;14 Suppl 2:14-9.
- [53] Pruett TL, McGory R. Hepatitis B immune globulin: the US experience. *Clin Transplant* 2000;14 Suppl 2:7-13.
- [54] Szmunes W, Stevens CE, Oleszko WR, Goodman A. Passive-active immunisation against hepatitis B: immunogenicity studies in adult Americans. *Lancet* 1981 Mar 14;1(8220 Pt 1):575-7.
- [55] Palmovic D, Crnjakovic-Palmovic J. Prevention of hepatitis B virus (HBV) infection in health-care workers after accidental exposure: a comparison of two prophylactic schedules. *Infection* 1993 Jan;21(1):42-5.
- [56] Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR* 2006 Aug 4;55(RR-11):71-6.
- [57] Rekommendationer för profylax mot hepatit B. Stockholm: Socialstyrelsen; 2005 Oct.