

HEPATIT B YRKESRISK FÖR VÅRDPERSONAL

Vaccination rekommenderas som profylax

Studier vid akutsjukhus i Stockholm har visat att sjukvårdspersonal som exponerats för blod eller stick har högre förekomst av hepatit B-antikroppar i serum än oexponerade och att tillbudsfrekvensen är fortsatt hög. Intradermal vaccination med låg dos är ett kostnadsbesparande alternativ vid pre-expositionsprofylax till friska kvinnor och unga män som inte röker, medan övrig personal bör vaccineras intramuskulärt. Antikroppssvaret bör kontrolleras en månad efter avslutad grundvaccination.

Författare

JOHAN STRUVE

med dr, specialitäläkare, avdelningen för infektionssjukdomar, institutionen för immunologi, mikrobiologi, patologi och infektionssjukdomar, Karolinska institutet, Hud- dinge sjukhus; tf biträdande överläkare, infektionskliniken, Danderyds sjukhus

BO ARONSSON

docent, Läkemedelsverket, Uppsala

MARIANNE FORSGREN

docent, överläkare, avdelningen för klinisk virologi, institutionen för immunologi, mikrobiologi, patologi och infektionssjukdomar, Karolinska institutet, Huddinge sjukhus

BERTIL FRENNING

docent, överläkare, Riksförsäkringsverkets sjukhus, Nynäshamn

MADELEINE VON SYDOW

biträdande överläkare, avdelningen för klinisk mikrobiologi, Karolinska sjukhuset, Stockholm

OLA WEILAND

docent, högskolelektor, överläkare, avdelningen för infektionssjukdomar, institutionen för immunologi, mikrobiologi, patologi och infektionssjukdomar, Karolinska institutet, Huddinge sjukhus.

Strömmen av frågor om vaccination, post-expositionsprofylax och den räds- la som ovaccinerad sjukvårdspersonal uppvisar vid stickskador eller stänk av kroppsvätskor visar att hepatit B-virus- infektion (HBV) fortfarande är ett pro- blem inom sjukvården. På basis av erfarenheter från egna studier av 885 an- ställda vid akutsjukhus i Stockholms in- nerstad, samt aktuell litteratur, vill vi belysa några av de vanligaste frågorna.

MATERIAL OCH METODER

885 sjukvårdsanställda med frekvent blodkontakt (57 procent av hela mål- gruppen) anmälde intresse för HBV- vaccination, fyllde i en enkät med frå- gor om kontraindikationer mot vaccina- tion, tidigare gulsotsanamnes och yr- kesmässiga risker för HBV-exposition, samt lämnade ett blodprov som analy- serades avseende anti-HBs, anti-HBc och HBsAg.

Seronegativa personer erbjöds tre doser av ett rekombinantframställt HBV-vaccin (Engerix B, SmithKline Beecham), antingen 20 µg intramuskulärt i deltoideusmuskeln (Sabbatsbergs och Beckomberga sjukhus) eller 2 µg intradermalt i deltoideusregionen (S:t Görans sjukhus) vid tidpunkterna 0, 1 och 6 månader. Deltagarna förde själva biverkningsjournaler. Anti-HBs-kon- centrationen mättes 2, 7, 18 och 24 må- nader efter första vaccindosen (AU- SAB, Abbott Laboratories, North Chi- cago, Ill, USA), varvid ≥ 10 IU/l bedöms vara adekvat antikroppssvar [1].

Personer som inte uppnådde adekvat anti-HBs-koncentration i 7-månaders- provet erbjöds en fjärde vaccindos gi- ven på samma sätt som grundvaccina- tionen med efterföljande antikroppss- kontroll. Personer som uppnådde 10–99 IU/l vid 7-månaderskontrollen erbjöds en booster-dos given på samma sätt som grundvaccinationen vid 24-månaders- kontrollen.

Vid 24-månaderskontrollen besvara- de deltagarna en ny enkät, där kvarva- rande biverkningar samt yrkesmässig riskexposition under studiens gång ef- terfrågades.

Medelhavsländer, Afrika, Asien och Sydamerika betraktas som högende-

miska för HBV. Studien genomfördes efter godkännande av etisk kommitté och Läkemedelsverket.

I den statistiska analysen jämfördes proportioner med Fishers exakta test eller chi-2, och geometriska medelkon- centrationen av anti-HBs (GMT, geo- metrisk medelkoncentration) med t- test. Betydelsen av HBV-relaterade riskfaktorer i yrket och faktorer relate- rade till otillräckligt vaccinationssvar analyserades stegvis i en logistisk re- gressionsmodell av Fredrik Granath, Institutionen för matematisk statistik, Stockholms universitet, med hjälp av dataprogrammet JMP (SAS Institute, Berkely, Ca, USA).

Vilka är riskutsatta?

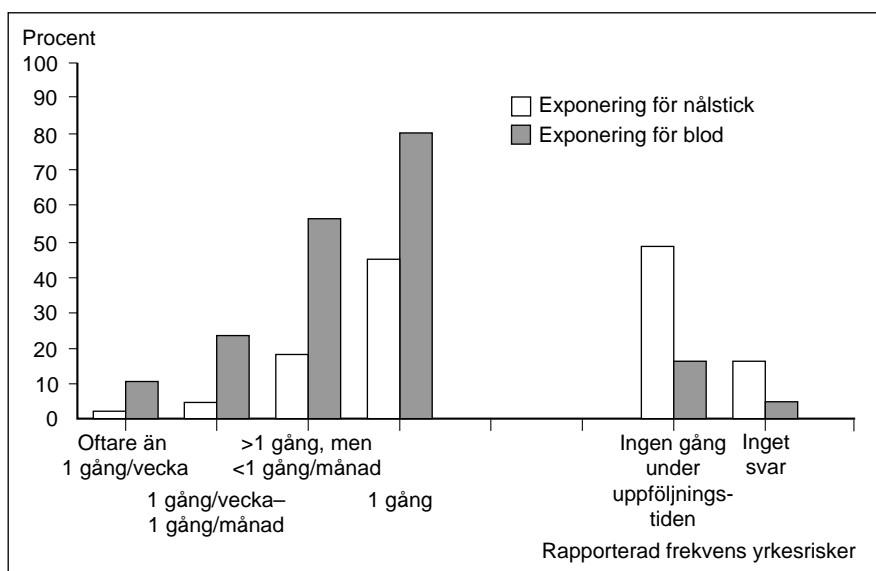
Bland personer med nordeuropeiskt ursprung fann vi att 5,4 procent hade HBV-antikroppar i utgångsblodprovet. Arbetad tid inom yrket och ålder var de viktigaste faktorerna som korrelerade till ökad förekomst av HBV-antikrop- par. Personal som exponerats för stick- skador, blod eller andra kroppsvätskor uppvisade ökad förekomst av HBV-an- tikroppar i serum jämfört med oexpone- rade. Enbart vård av HBV-smittade pa- tienter innebar inte någon ökad risk. Andelen som exponerats för någon av de risker vi frågade om ökade snabbt med arbetad tid inom yrket. Redan efter fem till sex år inom yrket hade 65 procent utsatts för ett risktillbud med en pa- tient med känd HBV-infektion [2].

Figur 1 visar frekvensen tillbud som angavs i enkäten då studien avslutades. Sammanlagt erinrade sig 45 procent att de exponerats för stick, och 80 procent att de exponerats för blod under obser- vationstiden. Detta bekräftar tidigare observationer som visade dels att kon- takt med infektiöst material är en förut- sättning för att HBV skall överföras, dels att enbart vård av smittade patienter utan tillbud inte innebär någon risk [3], samt att frekvensen potentiellt smittfar- liga tillbud fortfarande är hög [4].

Behövs antikroppstest före vaccination?

Den låga prevalensen HBV-anti- kroppar bland nordeuropeer stöder gäl- lande rekommendation att rutinmässigt ►

ANNONS



Figur 1. Uppskattad frekvens av exposition för blod eller stickskador bland sjukvårdspersonal under en två års vaccinationsstudie.

antikroppstest inte behövs före vaccination [5]. Bland personer med ursprung från högendemiska länder var sju av tolv (58 procent) immuna, varför immunitetstest kan övervägas före vaccination av vissa invandrargrupper.

Hur många utvecklar adekvat antikropssvar?

En månad efter avslutad vaccination hade 241/257 (94 procent) av intramuskulärt och 302/338 (89 procent) av intradermalt vaccinerade uppnått en adekvat anti-HBs-koncentration på ≥ 10 IU/l ($p < 0,05$). En månad efter andra vaccindosen hade 140/257 (54 procent) intramuskulärt och 77/339 (23 procent) intradermalt vaccinerade uppnått denna nivå ($p < 0,001$). Den relativa betydelsen av faktorer som var korrelerade till risken att inte uppnå adekvat antikropssvar redovisas i Tabell I.

Det bästa vaccinationsresultatet sågs hos unga, icke-rökande kvinnor som gavs intramuskulär vaccination, bland vilka 98 procent utvecklade anti-HBs-nivå. Det sämsta svaret sågs hos äldre, rökande män som fick intradermal vaccination, bland vilka 76 procent svarade adekvat. GMT av anti-HBs var minst fem gånger högre bland intramuskulärt än bland intradermalt vaccinerade i de olika undergrupperna [6]. Nedsatt immunförsvar, vaccindosens storlek, genetiska faktorer och subkutan injektion är andra faktorer som tidigare visats påverka antikropssvaret vid HBV-vaccination [1].

Några allvarliga biverkningar sågs ej, vilket stämmer med tidigare erfarenheter [7]. Sammanlagt tre intramuskulärt och fyra intradermalt vaccinerade avbröt sin vaccination eller uppgav sub-

jektivt oacceptabla biverkningar. Lokala biverkningar, varav 16 procent med kvarstående pigmentering och/eller klåda vid studiens slut, var betydligt vanligare bland intradermalt än bland intramuskulärt vaccinerade. Några intradermalt vaccinerade atopiker rapporterade också ökade allergiska besvär. Atopiker bör kanske därför rekommenderas intramuskulär vaccination.

När skall antikropssvaret mätas?

Sammanlagt 52 personer (9 procent) uppnådde inte adekvat anti-HBs-koncentration efter grundvaccinationen (»non-responders»). Bland personer som svarat adekvat kunde vi bekräfta att anti-HBs-koncentrationerna sjönk logaritmiskt efter avslutad vaccination [8-10] oavsett övriga faktorer relaterade till antikropssvaret. Efter 18 månader hade anti-HBs-koncentrationen sjunkit till under 10 IU/l hos 10/11 (91 procent) av intramuskulärt och 44/51 (86 procent) av intradermalt vaccinerade som uppnått en initial anti-HBs-nivå i intervallet 10–99 IU/l [11]. För att identifiera »non-responders», vilka inte har något skydd mot infektion vid smittillbud [12], och för att inte missa ett lågt men adekvat antikropssvar, bör mot denna bakgrund kontroll av vaccinationssvaret ske ca en månad efter avslutad grundvaccination.

Tabell I. Faktorer relaterade till dåligt antikropssvar efter vaccination med ett rekombinantframställt hepatit B-vaccin.

Faktor	Oddsratio	95 procents konfidensintervall	Signifikansnivå
Manligt/kvinnligt kön	2,6	1,4–2,9	$p < 0,01$
Intradermal lågdos/ intramuskulär vaccination	2,3	1,2–2,4	$p < 0,01$
Varje tioårs intervall stigande ålder	1,3	1,0–1,7	$p < 0,05$
Rökare/icke-rökare	1,6	0,9–2,9	ej signifikant

Av 23 personer som ej fått adekvat anti-HBs-koncentration efter grundvaccinationen uppnådde 5/8 intramuskulärt vaccinerade och 7/15 intradermalt vaccinerade detta efter en fjärde dos given på samma sätt. Ytterligare två personer som vaccinerats intradermalt och som inte svarade adekvat på en fjärde dos, gjorde detta efter en femte [13]. Tidigare har små okontrollerade studier visat att 59–88 procent av »non-responders» serokonverterat efter ytterligare intramuskulära och 0–28 procent efter ytterligare intradermala vaccindoser [8, 14-16]. Man bör därför i första hand ge åtminstone två ytterligare doser på samma sätt som grundvaccinationen, med anti-HBs-kontroll en månad efter varje dos, innan andra vaccinationsalternativ övervägs.

Vad som händer om man ej svarat på intramuskulär vaccination och går över till intradermal vaccination, eller vice versa, är ofullständigt känt. I en studie erhölet man adekvat anti-HBs-svar hos personer som ej svarat på subkutan vaccination genom att ge upprepade intradermala doser [17]. I framtiden kan kombination av vaccin och immunstimulerande faktorer [18], eller vaccin med annan sammansättning, vara ett alternativ för dem där vaccination är angelägen men det vanliga vaccinet inte fungerar.

Behövs booster-doser?

I studier bland högendemiska befolkningar har man funnit att skyddet mot klinisk HBV-sjukdom, död och kroniskt bärarskap sannolikt kvarstår långt efter det att anti-HBs-koncentrationen sjunkit under 10 IU/l. Rekommendationen om rutinmässig booster-vaccination har därför upphört i flera länder [1, 19]. I lågendemiska befolkningsgrupper är varaktigheten av skyddseffekten inte känd. I Sverige och Norge rekommenderas därför än så länge booster-vaccination inom två år till personer som svarar med anti-HBs-koncentration inom intervallet 10–99 IU/l efter grundvaccination [5, 20]. I vår studie accepterade 62/110 personer som uppnådde en anti-HBs-koncentration i detta intervall en booster-dos 18 månader efter avslutad grundvaccination. Anti-HBs-koncentrationen steg då

ANNONS

åter över 10 IU/l hos samtliga 18 intramuskulärt och 39/44 (89 procent) intradermalt vaccinerade. En månad efter booster-dosen var GMT 1 074 IU/l bland intramuskulärt och 121 IU/l bland intradermalt vaccinerade ($p < 0,001$). Två intradermalt vaccinerade som ej erhöill adekvat anti-HBs-nivå accepterade ytterligare en intradermal dos, på vilken båda svarade [11].

Eftersom anti-HBs-koncentrationen en månad efter avslutad grundvaccination ger en bra uppfattning om hur länge antikropsaktiviteten kommer att kvarstå, finns ingen anledning att göra ytterligare analys före eventuell booster-dos. Om det gäller en person som för mer än något år sedan fått tre doser med okänt resultat, är det från kostnadssynpunkt mer rationellt att först ge en booster-dos och därefter mäta anti-HBs-nivån efter en månad för att se att vederbörande utvecklat antikropsvar.

Vad gör man vid inträffad exposition med smittorisk?

För personer med dokumenterat adekvat antikropsvar behöver inga specifika åtgärder utöver sedvanlig serologisk uppföljning och arbetsskadeanmälan vidtas. Om personen är en »non-responder» bör ytterligare doser ges, då minst 50 procent kan förväntas svara adekvat [13, 14, 16]. Om personen inte svarat på sammanlagt sex intramuskulära doser kan upprepade intradermala doser var fjortonde dag tills en fördröjd överkänslighetsreaktion uppstår vara ett alternativ [17]. Bedöms smittrisen vara hög bör dessutom specifikt immunoglobulin ges snarast.

Även om få sjukvårdsanställda insjuknat i HBV-infektion de senaste åren, leder sjukdomen i det individuella fallet i genomsnitt till fyra veckors sjukskrivning [21] och en långvarig smittsamhetsperiod. Att ha exponerats för potentiellt smittförande kroppsvätskor medför också ofta oro för den ovaccinerade. Flertalet som påbörjar värdbildning kan förmodas bli exponerade för blod eller utsättas för stickskada vid något tillfälle. Vi föreslår därför att HBV-vaccin erbjuds alla redan under utbildningen, då vaccinationsresultatet är bättre i lägre åldrar [22] och kostnaderna kan hållas nere genom intradermal vaccination i lågdos.

Många av deltagarna i studien hade sedan länge omfattats av Socialstyrelsens vaccinationsrekommendationer [23], men var ändå ovaccinerade vid studiens start. Det fanns också personal som exponerats för blod eller stick från en person med känd HBV-infektion som inte tillhörde någon av riskgrupperna. Vi fann också att rörligheten mellan olika typer av anställningar var stor. Mot bakgrund av den höga fre-

kvensen tillbud och svårigheten att identifiera samtliga riskutsatta personalgrupper, bör man därför överväga att erbjuda vaccination till all sjukvårdspersonal som kan komma att exponeras för infektiöst material. I jämförelse med adekvat postexpositionsprofylax [24] blir en sådan policy kostnadseffektiv, åtminstone på sjukhus med hög frekvens av tillbud med säkerställd smittrisk.

I två andra svenska studier har man uppnått liknande goda resultat med intradermal vaccination i lågdos med rekombinant HBV-vaccin [25, 26], medan resultaten var sämre i en annan studie [27]. En invärdning som riktas mot lågdos intradermalt jämfört med intramuskulär vaccination har varit att en större andel vaccinerade erhåller relativt låga anti-HBs-koncentrationer i intervall 10–99 IU/l och att dessa bör rekommenderas en booster-dos inom två år för att upprätthålla adekvat anti-HBs-koncentration under längre tid [5]. Trots detta förefaller intradermal vaccination i lågdos kostnadseffektiv om den begränsas till de kategorier som förväntas svara bäst [26].

Då rekommendationerna om rutinmässig booster-vaccination tagits bort i flera länder, tycker vi i rådande tider av begränsade resurser att det är bättre att prioritera grundvaccination av fler personer framför att regelmässigt följa upp och ge booster-doser till personer man vet tidigare erhållit ett adekvat anti-HBs-svar.

SAMMANFATTNING

Våra studier har visat att en stor del av vår sjukvårdspersonal fortsätter att exponeras för smittrisker där hepatit B kan överföras. Vi tycker att en mer frikostig inställning till vaccination av all vårdpersonal är motiverad. Vaccinkostnaderna kan reduceras genom att kvinnor och unga män som inte röker ges intradermal vaccination. Även om intradermal lågdosvaccination ger lägre antikropsnivåer än intramuskulär vaccination, finns ännu inget som talar för att detta har någon praktisk betydelse.

Oavsett vaccinationssätt bör antikropssvaret kontrolleras en månad efter avslutad grundvaccination. De som inte uppnått adekvat anti-HBs-nivå ≥ 10 IU/l bör erbjudas vaccindoser tills dess att adekvat svar erhållits. Personer som svarat väl behöver inga ytterligare serologiska kontroller, sannolikt inte heller några booster-doser.

*

Studierna har stötts ekonomiskt av Medicinska forskningsrådet, Svenska Läkaresällskapet och Karolinska institutet. Vaccin för intramuskulärt bruk

har tillhandahållits av SmithKline Beecham. Johan von Sydow har utfört huvuddelen av de serologiska analyserna.

Litteratur

1. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). Hepatitis B virus: A comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1991; 40: 1-25.
2. Struve J, Aronsson B, Frenning B, Forsgren M, Weiland O. Prevalence of hepatitis B virus markers and exposure to occupational risks likely to be associated with acquisition of hepatitis B virus among health care workers in Stockholm. *J Infect* 1992; 24: 147-56.
5. Socialstyrelsens författningssamling. Socialstyrelsens allmänna råd om förebyggande åtgärder mot hepatit B. SOSFS 1991; 2: 1-10.
6. Struve J, Aronsson B, Frenning B, Granath F, von Sydow M, Weiland O. Intramuscular versus intradermal administration of a recombinant hepatitis B vaccine: A comparison of response rates and an analysis of factors influencing the antibody response. *Scand J Infect Dis* 1992; 24: 423-9.
11. Struve J, Aronsson B, Frenning B, Forsgren M, Weiland O. Response to a booster dose after a low anti-HBs response (10–99 IU/l) to three doses of intradermally or intramuscularly administered recombinant hepatitis B vaccine. *Infection* 1995; 23: 42-5.
13. Struve J, Aronsson B, Forsgren M, Frenning B, Weiland O. Seroconversion after additional vaccine doses to non-responders to three doses of intradermally or intramuscularly administered recombinant hepatitis B vaccine. *Scand J Infect Dis* 1994; 26: 468-70.
14. Morris CA, Oliver PR, Reynolds F, Selkon JB. Intradermal hepatitis B immunization with a yeast-derived vaccine: Serological response by sex and age. *Epidemiol Infect* 1989; 103: 387-94.
15. Gonzales ML, Usandizaga M, Alomar P, Salva F, Martin F, Erroz M et al. Intradermal and intramuscular route for vaccination against hepatitis B. *Vaccine* 1990; 8: 402-5.
16. Rogan PD, Duguid KM. Immunisation of staff of a regional blood transfusion centre with a recombinant hepatitis B vaccine. *J Infect* 1991; 22: 5-9.
20. Nøkleby H, Lystad A. Hepatitt B vaksine: anbefalninger om antistoffmåling og revaksinasjon. MSIS-report 1994; 2: 1.
22. Bryan J, Sjogren M, Perine P, Legters L. Low-dose intradermal and intramuscular vaccination against hepatitis B. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 697-707.
24. Aronsson B, Frenning B, Struve J, Weiland O. Förebyggande hepatit B-vaccination av sjukvårdspersonal lönsam investering. *Läkartidningen* 1990; 87: 2775-6.
25. Bergman J, Mares I, Eriksson G, Järnmark O, Ringkvist I. Vaccinationsmetod för effektivare intradermal immunisering mot hepatit B. *Svenska läkaresällskapets handlingar Hygiea* 1993; 102 (häfte 3): 176.
26. Odén I, Jörbeck H. Hepatit B-vaccination av sjukvårdspersonal. Dyrast ge vaccin intramuskulärt. *Läkartidningen* 1994; 91: 596-7.
27. Wiström J, Settergren B, Gustafsson Å, Juto P, Norrby RS. Intradermal vs intramuscular hepatitis B vaccinations. *JAMA* 1990; 264: 181-2.

En fullständig litteraturförteckning kan erhållas från Johan Struve, Infektionskliniken, Danderyds sjukhus, 182 88 Danderyd.