



Nacionalni inštitut
za **javno zdravje**

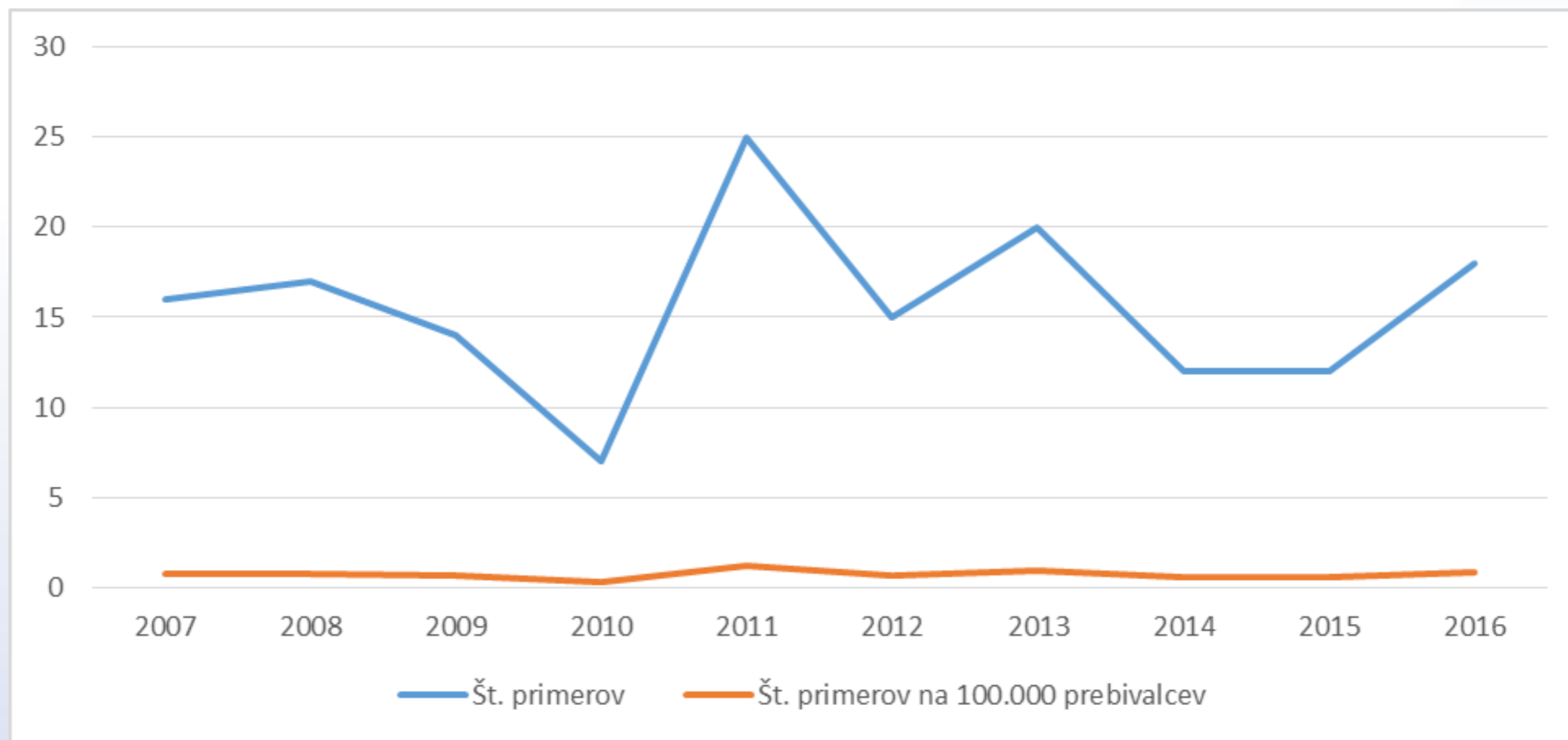
Cepljenje proti hepatitisu B – obravnavava „neodzivnikov“

Nadja Šinkovec
Marta Grgič Vitek
Veronika Učakar
Alenka Trop Skaza

Srečanja izvajalcev cepljenja 2018

Hepatitis B

Število prijavljenih primerov in prijavne incidenčne stopnje akutnega hepatitisa B v Sloveniji, 2007 - 2016



Hepatitis B

V obdobju 2012 – 2016 v Sloveniji prijavljenih

- 12 – 20 primerov akutnega hepatitisa B na leto
- 22 – 32 primerov kroničnega hepatitisa B na leto
- 36 – 53 nosilcev plaščnega antigena HBV (HBsAg) na leto

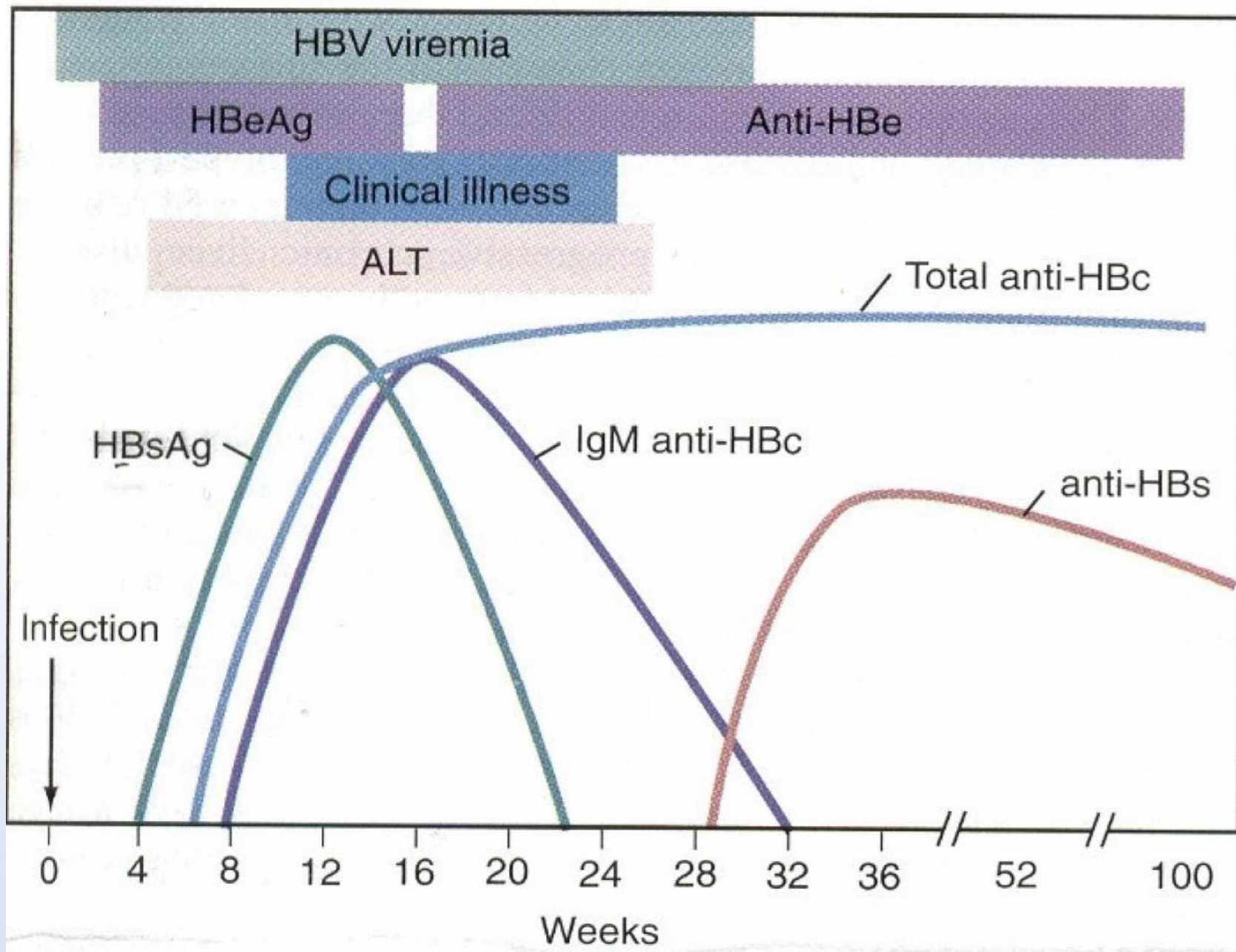
V obdobju 2012 – 2016 – povprečna stopnja prijavljenih novih diagnoz akutnih in kroničnih okužb s HBV v Sloveniji:

- 1,9 - 2,5 primera na 100.000 prebivalcev

Večina akutnih okužb v starostni skupini 25 - 44 let;

Okužbe pogostejše pri moških, kot pri ženskah

Diagnostični označevalci okužbe s hepB



1. HBsAg in anti-HBs
2. anti-HBc IgM
3. HBeAg in anti-HBe
4. HBV-DNA

Kronologija preventivnih ukrepov proti okužbam s hepatitisom B v SLO

- Konec 70. let – rutinsko testiranje darovane krvi in krvnih pripravkov
- L. 1987 – uvedba splošnih previdnostnih ukrepov pri ravnanju s krvjo in telesnimi tekočinami v zdravstvu
- L. 1994 – testiranje vseh nosečnic na HBV
- L. 1998 – uvedba obveznega cepljenja proti hepatitisu B za otroke ob vstopu v šolo

Cepljenje proti hepatitisu B

V Sloveniji je cepljenje proti hepatitisu B obvezno:

- Za otroke ob vstopu v šolo (1. in 2. odmerek pred vstopom v šolo, 3. odmerek v prvem razredu);
- Za dijake in študente zdravstvenih in drugih izobraževalnih programov, ki so pri praktičnem pouku izpostavljeni okužbi z virusom hepatitisa B, pred začetkom praktičnega pouka, če še niso bili cepljeni ob vstopu v osnovno šolo;

v navodilih za leto 2018 se je spremenila dikcija iz obveznega v priporočeno cepljenje za nekatere druge rizične skupine (osebe, ki živijo v tesnem stiku z osebami, ki so nosilci antigena hepatitisa B, hemodializne bolnike, hemofilike, uživalce drog, varovance zavodov za duševno in telesno prizadete, ...)

Cepljenje proti hepatitisu B za zaposlene

- V skladu z izjavo o varnosti z oceno tveganja delovnih mest se cepljenje proti hepatitisu B opravi tudi za **zaposlene, ki pri svojem delu lahko pridejo v stik s krvjo in/ali drugimi telesnimi izločki ali z ostrimi predmeti, ki so onesnaženi s krvjo in/ali drugimi telesnimi izločki** (npr. zdravstvene delavce in sodelavce, policaje, gasilce, manikerje, pedikerje, brivce...).
- Po programu cepljenja osebe, ki so pri opravljanju dela izpostavljene hepatitisu B, cepimo s tremi odmerki rekombinantnega cepiva proti hepatitisu B (0,1,6);

Preverjanje zaščitne ravni protiteles proti hepatitisu B

Zaščitne ravni protiteles (anti-HBs) po cepljenju rutinsko ne preverjamo. Preverjanje se priporoča:

- Pri zdravstvenih delavcih, ki so v stiku z bolnikom, njegovo krvjo in drugimi telesnimi tekočinami in izločki ali tkivi in pri njih obstaja stalno tveganje za perkutani prenos okužbe:
 - 1-2 meseca po zaključenem osnovnem cepljenju;
 - rezultat testiranja zabeležiti poleg podatkov o cepljenju
- Pri hemodializnih bolnikih 1-2 meseca po osnovnem cepljenju (pri hemodializnih bolnikih odzivnikih se raven protiteles preverja enkrat letno)
- V nekaterih primerih ob incidentu (poškodbi z ostrim s krvjo onesnaženim predmetom, človeškem ugrizu ali politju kože/sluznice s potencialno kužnimi izločki)

Preverjanje zaščitne ravni protiteles proti hepatitisu B

Zakaj je pri zdravstvenih delavcih pomembno poznati raven protiteles 1-2 meseca po zaključenem osnovnem cepljenju:

- Zdravstveni delavci, ki imajo 1-2 meseca po zaključenem osnovnem cepljenju ugotovljen zaščitni nivo protiteles („ODZIVNIKI“), se smatrajo kot zaščiteni, tudi če nivo protiteles pri njih s časom upade;
- Raziskave kažejo, da kljub upadu protiteles s časom, pri večini cepljenih oseb proti hepatitisu B ostaja celično posredovana imunost, ki osebo ščiti pred okužbo (imunski spomin).

Ukrepanje pri ZD glede na raven protiteles proti hepB

Zdravstveni delavci – „odzivniki“

- 1-2 meseca po zaključenem osnovnem cepljenju ugotovljen nivo protiteles proti hepatitisu B (anti-HBs) **≥10 mIE/ml**;
- So zaščiteni – nadaljnje obdobje testiranje in ugotavljanje prisotnosti protiteles ni potrebno.

Ukrepanje pri ZD glede na raven protiteles proti hepB

„Neodzivniki“

- 1-2 meseca po zaključenem osnovnem cepljenju ugotovljen nivo protiteles proti hepatitisu B (anti-HBs) **<10 mIE/ml**;
- Zdravstvenega delavca, ki je neodzivnik, je potrebno **testirati na HbsAg in anti-HBc**
- Zdravstvenega delavca, ki je HbsAg/anti-HBc pozitiven - napotimo k infektologu.

Ukrepanje pri ZD glede na raven protiteles proti hepB

Neodzivniki

Zdravstveni delavec, ki je HbsAg/anti-HBc negativen:

- Dobi **še eno serijo cepiva (3 odmerke po standardni shemi)**;
- 1-2 meseca po 6. odmerku ponovno preveriti odziv na cepljenje;
- Če cepljenje uspešno, nadaljnje kontrole niso potrebne;
- **V primeru ponovne neodzivnosti, cepljenja ni smiselno ponavljati** (možnost uporabe alternativnih strategij za zagotovitev odgovora na cepljenje, ki pa niso dorečene – individualna presoja)
 - Dvojni odmerki cepiva proti hepatitisu B
 - Dvojni odmerki Twinrixa
 - Intradermalna aplikacija manjših odmerkov cepiva proti hepatitisu B (Engerix-B 5µg/0,25ml)
 - Fendrix

Pregled priporočil drugih držav

Država	Odzivniki	„Low responders“	Neodzivniki
SLO	zaščiteni ^{\$}	\	3 dodatne odmerke
ZDA	zaščiteni ^{\$}	\	do 3 dodatne odmerke
Kanada	zaščiteni ^{\$}	\	3 dodatne odmerke
Avstralija	zaščiteni ^{\$}	\	do 3 dodatne odmerke
Nova Zelandija	zaščiteni ^{\$}	\	3 dodatne odmerke
Norveška	zaščiteni ^{\$}	\	3 dodatne odmerke
VB	po 5 letih enkratni poživitveni odmerek ^{\$}	dodaten odmerek	3 dodatne odmerke
Irska	zaščiteni ^{\$}	dodaten odmerek	3 dodatne odmerke; 3 dvojne odmerke Twinrixa*; en odmerek Fendrixa*
Nemčija	po 10 letih ponovno testiranje – poživitveni odmerek (če anti-HBs <100) [#]	do 3 dodatne odmerke; nato individualna presoja*	3 dodatne odmerke; nato individualna presoja*
Avstrija	poživitveni odmerki na 10 let ^{\$}	dodaten odmerek	3 dodatne odmerke
Švica	zaščiteni ^{\$}	\	do 3 dodatne odmerke; nato individualna presoja*

^{\$} nadaljnje testiranje ni potrebno; * če nezadosten imunski odziv; # za osebe z zelo visokim tveganjem

Pregled priporočil drugih držav

Definicija odzivnik / „low responder“ / neodzivnik

Država	Odzivnik (nivo anti-HBs)	„Low responder“ (nivo anti-HBs)	Neodzivnik (nivo anti-HBs)
SLO	≥10 mIE/ml	\	<10 mIE/ml
ZDA	≥10 mIE/ml	\	<10 mIE/ml
Kanada	≥10 mIE/ml	\	<10 mIE/ml
Avstralija	≥10 mIE/ml	\	<10 mIE/ml
Nova Zelandija	≥10 mIE/ml	\	<10 mIE/ml
Norveška	≥10 mIE/ml	\	<10 mIE/ml
VB	≥100 mIE/ml	10 – 99 mIE/ml	<10 mIE/ml
Irska	≥100 mIE/ml	10 – 99 mIE/ml	<10 mIE/ml
Nemčija	≥100 mIE/ml	10 – 99 mIE/ml	<10 mIE/ml
Avstrija	≥100 mIE/ml	20 – 99 mIE/ml	<20 mIE/ml
Švica	≥100 mIE/ml	\	<100 mIE/ml

Mejno vrednost 10 mIE/ml ima tudi Švedska (Folkhälsomyndighetens, 2016)

Ukrepanje pri ZD glede na raven protiteles proti hepB

Neodzivniki

- Neodzivniki so dovzetni za okužbo;
- Potrebno svetovati glede zaščitnih ukrepov za preprečevanje okužbe s HBV in glede izbire ustreznega delovnega mesta;
- Ob morebitni izpostavljenosti HbsAg pozitivni krvi je potrebna zaščita z imunoglobulini (HBIG).

Ukrepanje pri ZD glede na raven protiteles proti hepB

Odziv na cepljenje ni znan

Če pri zdravstvenem delavcu po osnovnem cepljenju ni bila preverjena uspešnost cepljenja:

- ob incidentu potrebno preveriti nivo protiteles in ravnati v skladu z navodili o poekspozicijski profilaksi.

Incidenti pri zdravstvenih delavcih

Incident:

- nenamerna poškodba (vbod, ureznina) z okuženim ostrim predmetom
- izpostavljenost sluznic oči, nosu ali ust krvi oz. aerosolu, ki nastane ob razpršitvi krvi
- razlitje krvi ali telesnih tekočin s primesjo krvi po poškodovani koži ali po večjih površinah normalne kože in/ali sluznice

Incidenti pri zdravstvenih delavcih

Tveganje za prenos okužbe s HBV ob incidentu:

- HBV je parenteralno približno 10-krat bolj prenosljiv kot HCV, ta pa se načeloma prenaša lažje kot HIV;
- HBV je stabilen virus, ki v okolju preživi vsaj en teden, kar omogoča posredno okužbo s HBV s stikom z okuženimi predmeti;
- Po naključnem vbodu z iglo je tveganje za prenos okužbe s HBV vsaj 30 %, če je vir okužbe (bolnik) HBeAg-pozitiven in manj kot 6 %, če je bolnik HBeAg-negativen;
- Prenos HBV se lahko zgodi ob incidentu z okuženo krvjo, slino, spermo, nožničnimi izločki, cerebrospinalno, sinovijsko, pleuralno, peritonealno, perikardialno in amnijsko tekočino ter tudi drugimi telesnimi tekočinami z vidno primesjo okužene krvi ali preko okuženega materiala v laboratorijih;
- Sputum, seč ali izbruhanina niso kužne, če ne vsebujejo vidne količine krvi.
- Druge telesne tekočine (npr. pot, blato, nosna sluz) običajno niso potencialni vir okužbe, razen če vsebujejo kri (vsebujejo izredno nizke količine virusa).

Ukrepanje v primeru incidenta pri zdravstvenih delavcih

V vsaki zdravstveni ustanovi mora biti nujno vzpostavljen sistem obvladovanja poklicnih okužb, ki je na voljo 24 ur dnevno:

- takojšnje izvajanje ustrezne prve pomoči;
 - poročanje o incidentu odgovorni osebi;
 - ovrednotenje incidenta;
 - ustrezna zaščita po izpostavljenosti HBV (tudi HCV in/ali HIV);
 - svetovanje ter klinično in laboratorijsko spremljanje izpostavljenega zdravstvenega delavca.
-
- Če je le mogoče, je treba takoj testirati »indeks bolnika« na okužbo s HBV (ter HCV in HIV).

Postekspozicijska profilaksa v primeru incidenta pri zdravstvenih delavcih

Priporočila NAKOBO, 2009:

Zdravstvena ustanova izdela pisno navodilo o poekspozicijski zdravstveni zaščiti (PEP) osebja s tveganjem za prenos HBV, HCV ali/in HIV, ki je v skladu z vsakoletnim Programom za imuno- in kemoprofilakso (Ur.I.RS) ter z najnovejšimi mednarodnimi priporočili. Potrdi ga KOBO. Indikacijo za PEP postavi s strani delovne organizacije ali KOBO pooblaščen zdravnik.

Kadar gre za izpostavitve poškodovanega zdravstvenega delavca virusu hepatitisa B ali tega ni mogoče izključiti, je potrebna:

- Imunoprofilaksa:
 1. Če je pri zdravstvenem delavcu **AntiHBs >10IE/l**, ukrepanje ni potrebno
 2. Če je **AntiHBs med 1 in 10IE/l**, je potreben poživitveni odmerek cepiva proti hepatitisu B
 3. Če je **AntiHBs odsoten**, je potrebno pričeti s cepljenjem in poškodovancu dati HIBIG
- Serološko sledenje zdravstvenega delavca po 12-18 tednih in 6 mesecev pozneje oz. vsaj 6 mesecev po incidentu
- Poučiti poškodovanca o znakih eventuelne okužbe in spremljanje kliničnega stanja in lab. testov (aminotransferaze)
- Posvet z izbranim zdravnikom in/ali infektologom

Postekspozicijska profilaksa v primeru incidenta

Program cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2018 (navodilo za splošno populacijo):

Poekspozicijsko cepljenje proti hepatitisu B je obvezno za osebe, ki še niso bile cepljene proti hepatitisu B ali so bile cepljene nepopolno ali ni dokazov o cepljenju, bile pa so izpostavljene okužbi z virusom hepatitisa B in sicer preko kože ali sluznice.

- Izpostavljeni, ki **ni bil cepljen ali ni dokazov o cepljenju** in je imunski status izvornega vzorca **neznan ali pozitiven** – cepljenje po shemi 0, 1, 2, 12 + HIBIG (istočasno s prvim odmerkom cepiva na dve različni mesti).
- Izpostavljeni, ki **ni bil cepljen ali ni dokazov o cepljenju** in je imunski status izvornega vzorca **negativen** – tri odmerke cepiva po shemi 0, 1, 6.
- Izpostavljeni, predhodno **popolno cepljen** in ima raven protiteles **<10 mIE/ml** ter je bil imunski status izvornega vzorca **neznan ali pozitiven** – 1 poživitveni odmerek cepiva + HIBIG (istočasno s cepivom na dve različni mesti).
- Izpostavljeni, predhodno **popolno cepljen** in ima raven protiteles **<10 mIE /ml** ter je bil imunski status izvornega vzorca **negativen** – 1 poživitveni odmerek cepiva proti hepatitisu B.
- Izpostavljeni, predhodno **popolno cepljen** in ima zaščitno raven protiteles **≥10 mIE/ml** – cepljenje ni potrebno, ne glede na imunski status izvornega vzorca.

Postekspozicijska profilaksa v primeru incidenta pri zdravstvenih delavcih

Priporočila CDC, 2013

TABLE 2. Postexposure management of health-care personnel after occupational percutaneous and mucosal exposure to blood and body fluids, by health-care personnel HepB vaccination and response status

Health-care personnel status	Postexposure testing		Postexposure prophylaxis		Postvaccination serologic testing [†]
	Source patient (HBsAg)	HCP testing (anti-HBs)	HBIG*	Vaccination	
Documented responder [§] after complete series (≥3 doses)	No action needed				
Documented nonresponder [¶] after 6 doses	Positive/unknown	—**	HBIG x2 separated by 1 month	—	No
	Negative	No action needed			
Response unknown after 3 doses	Positive/unknown	<10mIU/mL**	HBIG x1	Initiate revaccination	Yes
	Negative	<10mIU/mL	None		
	Any result	≥10mIU/mL	No action needed		
Unvaccinated/incompletely vaccinated or vaccine refusers	Positive/unknown	—**	HBIG x1	Complete vaccination	Yes
	Negative	—	None	Complete vaccination	Yes

** Serološko sledenje ZD (anti-HBs <10mIU/mL, necepljenih ali nepopolno cepljenih), izpostavljenih HBsAg-pozitivnemu bolniku ali bolniku z neznanim HBsAg statusom, še 6 mesecev po incidentu.

Previdnostni ukrepi za preprečevanje okužb s hepatitisom B v zdravstvu

- Z vsakim bolnikom ravnamo tako, kot da je okužen;
- Splošna načela čiščenja, dezinfekcije in sterilizacije;
- Dosledno izvajanje preprostih ukrepov (zavarovanje kože in sluznic z uporabo rokavic, zaščitnih oblačil, maske, ščitnikov za obraz, pokrival in očal);
- Previdno ravnanje z iglami in ostrimi predmeti ter njihovo pravilno odstranjevanje;
- Pravilno označevanje kužnega materiala in preprečevanje nezgod z ostrimi instrumenti pri operacijskih posegih;
- Izobraževanje zdravstvenega osebja o tveganju in zaščiti pred okužbami, ki se prenašajo s krvjo;
- **CEPLJENJE proti Hepatitisu B!**

HVALA ZA POZORNOST!