



ΚΕΝΤΡΟ ΕΛΕΓΧΟΥ & ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ (ΚΕΕΛΠΝΟ)

ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ & ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ηπατίτιδα Β προκαλείται από τον ιό της ηπατίτιδας Β και αποτελεί σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας. Σε όλο τον κόσμο υπολογίζεται ότι περισσότερα από 2 δισεκατομμύρια άτομα έχουν μολυνθεί και περίπου 350 εκατομμύρια είναι χρόνιοι φορείς. Κάθε χρόνο καταγράφονται περίπου 4 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις οξείας ηπατίτιδας Β και 0.5-1.2 εκατομμύρια θάνατοι, από κίρρωση, ηπατοκυτταρικό καρκίνο ή κεραυνοβόλο ηπατίτιδα Β (1, 2).

Η επώαση της νόσου είναι 40-160 ημέρες. Ο ιός μεταδίδεται με τη σεξουαλική επαφή, παρεντερικά (iv, im, sc) και από μητέρα με HBsAg (+) στο παιδί, κυρίως κατά τον τοκετό και σπανιότατα κατά την κύηση (κάθετη μετάδοση) (3, 4). Λόγω του μεγέθους του, ο ιός δεν διαπερνά τον πλακούντα, εκτός αν υπάρξει ρήξη του εμβρυομητρικού φραγμού, όπως π.χ. σε περιπτώσεις αμνιοπαρακέντησης (5).

Στα άτομα που μολύνονται με τον ιό της ηπατίτιδας Β, ο κίνδυνος μετάπτωσης σε χρόνια φορεία / νόσο εξαρτάται από την ηλικία. Σε περιγεννητική λοίμωξη μέχρι και 90% των παιδιών αναπτύσσει χρόνια φορεία / νόσο, με αντίστοιχα ποσοστά 25-50% για μόλυνση σε ηλικία 1 μέχρι 5 χρονών και περίπου 1-5% για μόλυνση σε ηλικία άνω των 5 χρόνων (1, 2, 5).

Μόνον άτομα που έχουν εμβολιασθεί επιτυχώς ή έχουν αναπτύξει αντισώματα έναντι του αντιγόνου επιφανείας (anti-HBs) μετά από λοίμωξη είναι άνοσα.

A) ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ανάλογα με τον επιπολασμό των χρόνιων φορέων του ιού της ηπατίτιδας Β παγκόσμια, διακρίνονται περιοχές με υψηλή ενδημικότητα (>8%), ενδιάμεση (2-8%) και χαμηλή (<2%) (1).

Στις περιοχές *υψηλής ενδημικότητας* ανήκουν η Νοτιοανατολική Ασία και περιοχές του Ειρηνικού (εκτός της Ιαπωνίας, της Αυστραλίας και της Νέα Ζηλανδίας), οι χώρες της Αφρικής νοτίως της Σαχάρας, η περιοχή του Αμαζόνιου, περιοχές της Μέσης Ανατολής και της Κεντρικής Ασίας, καθώς και μερικές χώρες της Ανατολικής Ευρώπης. Στις περιοχές αυτές περίπου 70 έως 90% του πληθυσμού μολύνεται με τον ιό πριν από την ηλικία των 40 χρόνων και 8 έως 20% του πληθυσμού είναι χρόνιοι φορείς (2, 3).

Στις περιοχές με *ενδιάμεση ενδημικότητα* περιλαμβάνονται η Νότια, Κεντρική και Νοτιοδυτική Ασία, το Ισραήλ, η Ιαπωνία, η Ανατολική και Νότια

Ευρώπη, η Ρωσία και το μεγαλύτερο τμήμα της Κεντρικής και Νότιας Αμερικής (2, 3, 5).

Στις περιοχές χαμηλής ενδημικότητας ανήκουν η Βόρεια Αμερική, η Δυτική και Βόρεια Ευρώπη, η Αυστραλία και κάποιες περιοχές της Νότιας Αμερικής (2, 3, 5).

Η Ελλάδα ανήκει στις περιοχές με ενδιάμεση ενδημικότητα, αλλά ο επιπολασμός των φορέων του ιού ηπατίτιδας Β παρουσιάζει πτωτική τάση τα τελευταία χρόνια. Η επίπτωση ποικίλλει στα διάφορα γεωγραφικά διαμερίσματα και είναι υψηλότερη στη Βόρεια Ελλάδα και κυρίως, στην περιοχή της Θράκης. Σε ορισμένες πληθυσμιακές ομάδες ο επιπολασμός των φορέων ξεπερνάει το 8% (π.χ. 22,5% σε οικονομικούς μετανάστες στην περιοχή των Ιωαννίνων, 15% σε μουσουλμάνους της Θράκης, 8% σε αθίγγανους) (6, 7, 8, 9).

Η μέση επίπτωση οξείας ηπατίτιδας στη χώρα μας με βάση τα δηλωθέντα κρούσματα στο ΚΕΕΛΠΝΟ κατά το έτος 2005, ήταν 1 περιστατικό ανά 100.000 πληθυσμού. Από την καταγραφή που διενεργείται τα τελευταία 8 χρόνια στο ΚΕΕΛΠΝΟ διαπιστώνεται μείωση των κρουσμάτων οξείας ηπατίτιδας Β, αλλά πρέπει να σημειωθεί ότι πολλά περιστατικά οξείας ηπατίτιδας δεν δηλώνονται και επομένως η προαναφερθείσα επίπτωση υποεκτιμά την πραγματικότητα.

Β) ΠΡΟΛΗΨΗ

Η πρόληψη της ηπατίτιδας Β έχει τεθεί ως προτεραιότητα στην παγκόσμια κοινότητα.

Ο εμβολιασμός έναντι της ηπατίτιδας Β είναι **ο μόνος αποτελεσματικός τρόπος για την πρόληψη της νόσου και των επιπλοκών της και θα πρέπει να ξεκινά από την πρώτη βρεφική ηλικία**. Άλλα μέτρα που παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόληψη είναι:

- Περιορισμός της περιγεννητικής μόλυνσης με έγκαιρη ανίχνευση των μητέρων με ηπατίτιδα Β και άμεση χορήγηση υπεράνοσης γ – σφαιρίνης και εμβολιασμό των νεογνών.
- Ενημέρωση για τους τρόπους μετάδοσης της ηπατίτιδας Β, εφαρμογή των μέτρων υγιεινής, ατομική χρήση οδοντόβουρτσας, ξυριστικών λεπίδων και χρήση προφυλακτικών κατά τη σεξουαλική επαφή.

Παθητική Ανοσοποίηση

Παθητική ανοσοποίηση επιτυγχάνεται με τη χορήγηση υπεράνοσης γ – σφαιρίνης (HBIG) η οποία περιέχει υψηλούς τίτλους αντισωμάτων έναντι του αντιγόνου επιφανείας (anti-HBs).

Για να είναι αποτελεσματική, η HBIG πρέπει να χορηγηθεί το ταχύτερο δυνατόν (εντός 48 ωρών), μετά την έκθεση και η προφύλαξη που παρέχει διαρκεί 3 έως 6 μήνες (2, 5, 10). Μελέτες σχετικά με τον μέγιστο χρόνο μέσα στον οποίο μπορεί να χορηγηθεί η HBIG μετά από έκθεση, δείχνουν ότι αυτός δεν πρέπει να ξεπερνά τις 7 ημέρες για περιγεννητική προφύλαξη και νυγμό από βελόνη και τις 14 ημέρες σε περίπτωση σεξουαλικής έκθεσης (11, 12).

Η χορήγηση HBIG σε νεογνά HBsAg (+) μητέρων, σε συνδυασμό με την πρώτη δόση του εμβολίου έναντι της ηπατίτιδας Β μέσα σε 12 έως 24 ώρες από τη γέννηση είναι αποτελεσματική σε ποσοστό 85-95% στην πρόληψη της

λοίμωξης, ενώ η χορήγηση μόνον εμβολίου μέσα σε 24 ώρες από τη γέννηση προφυλάσσει σε ποσοστό 70-95%. Όταν χορηγούνται ταυτόχρονα εμβόλιο και ΗΒΙG, πρέπει να ενίνονται σε διαφορετικά σημεία (1).

Από το 1977 όλα τα σκευάσματα ΗΒΙG που κυκλοφορούν στο εμπόριο περιέχουν τίτλο αντισωμάτων έναντι του επιφανειακού αντιγόνου (ΗΒsAg) τουλάχιστον 1:1000 με τη μέθοδο RIA. Ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση της υπεράνοσης γ-σφαιρίνης είναι πολύ σπάνιες.

Ενεργητική Ανοσοποίηση με εμβόλιο

Από το 1982 υπάρχει ασφαλές κι αποτελεσματικό εμβόλιο έναντι του ιού της ηπατίτιδας Β, το οποίο ήταν το πρώτο εμβόλιο που μπορεί να «δράσει» προληπτικά έναντι μιας σοβαρής μορφής καρκίνου, του ηπατοκυτταρικού.

Τουλάχιστον 85-90% των θανάτων, που σχετίζονται με την ηπατίτιδα Β, θα μπορούσαν να είχαν προληφθεί με τον εμβολιασμό. Τα εμβόλια που κυκλοφορούν περιέχουν ΗΒsAg, που παρασκευάζεται με την τεχνική του ανασυνδυασμένου DNA και δεν ενέχουν κίνδυνο μετάδοσης του ιού.

Το εμβόλιο πρέπει να φυλάσσεται στο ψυγείο στους 2-8⁰ C, αλλά όχι να ψύχεται (1, 2, 5).

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Στην Ελλάδα ο εμβολιασμός έναντι της ηπατίτιδας Β εντάχθηκε στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών από 1/1/1998, με τη διάταξη 4543/10-9-97. Σύμφωνα με τη διάταξη αυτή ο εμβολιασμός είναι υποχρεωτικός σε βρέφη και παιδιά με τον στόχο όλα τα παιδιά να έχουν ολοκληρώσει τον εμβολιασμό πριν από την εφηβεία. Ένδειξη εμβολιασμού έχουν επίσης άτομα που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου που είναι οι εξής:

- Εργαζόμενοι σε νοσηλευτικά ιδρύματα (ιατροί, νοσηλευτές, προσωπικό εργαστηρίων, φοιτητές ιατρικών επαγγελμάτων)
- Οδοντίατροι και βοηθητικό προσωπικό σε άμεση επαφή με ασθενείς
- Προσωπικό και τρόφιμοι ιδρυμάτων για άτομα με νοητική υστέρηση
- Προσωπικό Κέντρων υποδοχής προσφύγων και μεταναστών, φυλακισμένοι και προσωπικό φυλακών σε στενή επαφή με άτομα υψηλού κινδύνου (π.χ. χρήστες ενδοφλεβίων εξαρτησιογόνων ουσιών)
- Ασθενείς σε αιμοκάθαρση ή πολυμεταγγιζόμενοι και γενικά προεγχειρητικά, αν η επέμβαση απαιτεί μεγάλο αριθμό μεταγγίσεων
- Άτομα σε στενή επαφή (σεξουαλική ή ενδοοικογενειακή) με φορείς του ιού
- Νεογνά ΗΒsAg (+) μητέρων (σε συνδυασμό με υπεράνοση γ-σφαιρίνη).
- Ομοφυλόφιλοι, εκδιδόμενα άτομα, χρήστες ενδοφλεβίων εξαρτησιογόνων ουσιών
- Άτομα με πολλαπλούς ερωτικούς συντρόφους ιδιαίτερα αν έχουν άλλο σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα
- Ταξιδιώτες σε χώρες υψηλής ενδημικότητας
- Χρόνιοι ηπατοπαθείς (εκτός ηπατίτιδας Β)
- Ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε μεταμόσχευση οργάνων ή ιστών.

ΕΜΒΟΛΙΑΣΤΙΚΟ ΣΧΗΜΑ

Το κλασικό εμβολιαστικό σχήμα συνίσταται στη χορήγηση 3 δόσεων του εμβολίου σε χρόνο 0,1 και 6 μήνες. Το εμβόλιο χορηγείται ενδομυϊκά στον δελτοειδή μυ στους ενήλικες και τα παιδιά ή στην προσθιοπλάγια επιφάνεια του μηρού στα νεογνά και τα βρέφη. Σε ταυτόχρονη χορήγηση του εμβολίου με άλλα εμβόλια στο βρέφος, ενίεται σε διαφορετικό σημείο του μύος.

Εναλλακτικά, μπορούν να χορηγηθούν 4 δόσεις εμβολίου (επιταχυμένο σχήμα) 0, 1, 2 και 12 μήνες, ιδιαίτερα σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς ή σε περιπτώσεις που απαιτείται ταχεία ανοσοποίηση (π.χ. σε περιπτώσεις μετά από έκθεση). Εντούτοις, ανεξαρτήτως έκθεσης, δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι το επιταχυμένο σχήμα υπερέρχει του κλασικού ως προς την παρεχόμενη προστασία.

Το μεσοδιάστημα μεταξύ 1^{ης} και 2^{ης} δόσης του εμβολίου πρέπει να είναι τουλάχιστον 4 εβδομάδες, ενώ η 3^η δόση μπορεί να χορηγηθεί 2 μήνες μετά τη 2^η και 4 μήνες μετά την 1^η. Η τελευταία δόση 3^η ή 4^η του εμβολίου δεν πρέπει να χορηγείται στα βρέφη πριν από την ηλικία των 6 μηνών (1, 3).

Σε περίπτωση μη τήρησης του χρονοδιαγράμματος ο εμβολιασμός συνεχίζεται και ολοκληρώνεται. Δεν ξεκινά από την αρχή. Η ανοσιακή απάντηση δεν επηρεάζεται, αν, για την ολοκλήρωση του εμβολιασμού, χρησιμοποιηθούν εμβόλια διαφορετικών κατασκευαστριών εταιριών (13).

Μέχρι την ηλικία των 19 χρόνων χρησιμοποιείται παιδιατρικό εμβόλιο (5 ή 10 µg ανάλογα με το σκεύασμα) (3). Σε ασθενείς που πρόκειται να αρχίσουν αιμοκάθαρση και δεν έχουν εμβολιαστεί στο παρελθόν, καθώς και σε ανοσοκατασταλμένα άτομα, χορηγείται μεγαλύτερη δοσολογία αντιγόνου (40µg) ανά δόση. Αν ο ασθενής έχει αρχίσει την αιμοκάθαρση πριν ολοκληρωθεί το εμβολιαστικό σχήμα, οι υπόλοιπες δόσεις εμβολίου πρέπει να είναι μεγαλύτερης περιεκτικότητας αντιγόνου (40µg) (14). Για άτομα ηλικίας κάτω των 20 χρόνων, δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες για υψηλότερη δοσολογία (3, 14).

Η συνιστώμενη χορήγηση 3 δόσεων εμβολίου ηπατίτιδας Β ενδομυϊκά προκαλεί προστατευτικό τίτλο αντισωμάτων (HBsAb \geq 10 mIU/ml) σε ποσοστό άνω του 90% σε ανοσοεπαρκείς ενήλικους και άνω του 95% σε ανοσοεπαρκή βρέφη, παιδιά και εφήβους (1, 3). Η ανοσία από το εμβόλιο αρχίζει 14-21 ημέρες μετά τον εμβολιασμό (3).

Η ανοσιακή απάντηση στον εμβολιασμό είναι σημαντικά χαμηλότερη αν ο εμβολιασμός γίνει στον γλουτό. Άλλοι παράγοντες που μειώνουν την ανοσιακή απάντηση είναι: ηλικία άνω των 40 χρόνων, άρρεν φύλο, κάπνισμα, παχυσαρκία και ανοσοανεπάρκεια. Μειωμένη είναι, επίσης, η ανοσιακή απάντηση πρόωρων νεογνών με βάρος σώματος <2 kg (15, 16, 17).

ΕΜΒΟΛΙΑ ΠΟΥ ΚΥΚΛΟΦΟΡΟΥΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Μονοδύναμα εμβόλια

1. HBvaxPro (Anentis Pasteur)
 - i. 5µg/0.5 ml (0-19 χρόνων)
 - ii. 10µg/1 ml (ενήλικες \geq 20 χρόνων)
 - iii. 40µg/1 ml (αιμοκαθαιρόμενοι)
2. Engerix (GlaxoSmithKline)

- i. 10μg/0.5 ml (0-19 χρόνων)
 - ii. 20μg/1 ml (ενήλικες ≥20 χρόνων)
3. Fendrix (GlaxoSmithKline)
- i. 20μg/0.5 ml με ανοσοενισχυτικό παράγοντα (ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια > 15 χρ)

Συνδυασμένα εμβόλια

- Διφθερίτιδας – τετάνου - ακυτταρικό κοκκύτη – πολιομυελίτιδας - H. influenzae b - ηπατίτιδας B
- Διφθερίτιδας – τετάνου - ακυτταρικό κοκκύτη – πολιομυελίτιδας - ηπατίτιδας B
- H. influenzae b - ηπατίτιδας B
- Ηπατίτιδας A - ηπατίτιδας B

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

- Σοβαρή αλλεργία σε ένα από τα συστατικά του εμβολίου ή αλλεργική αντίδραση μετά από προηγούμενη δόση
- Οξύ εμπύρετο νόσημα

Με βάση την περιορισμένη εμπειρία, δεν φαίνεται να υπάρχουν δυσμενείς επιδράσεις του εμβολιασμού στο αναπτυσσόμενο έμβρυο, αν χορηγηθεί το εμβόλιο στην έγκυο. Γενικά, ούτε η κύηση ούτε η γαλουχία θεωρούνται αντενδείξεις για τον εμβολιασμό (18).

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ (3, 19)

- Πόνος στο σημείο της ένεσης (3-29%)
- Κεφαλαλγία, καταβολή (0-20%)
- Πυρετός (0,4-6%)
- Σπανιότατα αλλεργικές αντιδράσεις

ΕΛΕΓΧΟΣ ΔΕΙΚΤΩΝ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ ΠΡΙΝ ΤΟΝ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟ

Η απόφαση για έλεγχο ορολογικών δεικτών ηπατίτιδας πριν από τον εμβολιασμό, εξαρτάται από τη σχέση κόστους-ωφέλειας, η οποία στηρίζεται σε τρεις μεταβλητές:

- Το κόστος του εμβολίου
- Το κόστος του ελέγχου
- Τον αναμενόμενο επιπολασμό άνοσων ατόμων στον συγκεκριμένο πληθυσμό.

Λόγω του χαμηλού επιπολασμού της HBV λοίμωξης στον παιδικό και εφηβικό πληθυσμό στην Ελλάδα, δεν απαιτείται έλεγχος δεικτών πριν από τον εμβολιασμό. Έλεγχος για παρελθούσα λοίμωξη πρέπει να γίνεται σε ενήλικους που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου (π.χ. υγειονομικό προσωπικό, χρήστες ενδοφλεβίων εξαρτησιογόνων ουσιών), στα μέλη της οικογένειας και στο σεξουαλικό σύντροφο ατόμου με θετικό HBsAg (3).

Σε έλεγχο ρουτίνας πριν από την έναρξη του εμβολιασμού, μπορεί να ελέγχεται μόνο ένας δείκτης, πχ HBcAb ή το HBsAg.

Η παρουσία HBcAb υποδηλώνει επαφή με τον ιό της ηπατίτιδας B στο παρελθόν, χωρίς να διαχωρίζει τους χρόνιους φορείς από τους έχοντες φυσική ανοσία. Η παρουσία HBsAb υποδηλώνει ανοσία είτε φυσική, είτε μετά από εμβολιασμό.

Για τους παραπάνω λόγους, συνιστάται ο έλεγχος του HBcAb πριν από τον εμβολιασμό. Επί θετικού αποτελέσματος, ελέγχονται και άλλοι δείκτες (HBsAg, HBsAb), επί αρνητικού γίνεται εμβολιασμός.

Η ανεύρεση μεμονωμένου HBcAb με αρνητικά HBsAg και HBsAb έχει τις εξής πιθανές ερμηνείες) (20):

- Περίοδος παραθύρου σε οξεία λοίμωξη
- ▶ μέτρηση HBcAb- IgM .
- Φυσικής ανοσίας με μη ανιχνεύσιμους τίτλους HBsAb ή ψευδώς θετικό HBcAb
- ▶ Χορήγηση μιας δόσης εμβολίου και επανέλεγχος HBsAb μετά από ένα μήνα. Τιμές ≥ 50 IU/L είναι ενδεικτικές ύπαρξης φυσικής ανοσίας, ενώ στην αντίθετη περίπτωση, ολοκληρώνεται ο εμβολιασμός με δύο επιπλέον δόσεις, θεωρώντας ότι πρόκειται για ψευδώς θετικό HBcAb).

- Χρόνιοι φορείς με μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HBsAg
- ▶ μέτρηση HBV DNA.

ΕΛΕΓΧΟΣ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟ

Σε βρέφη, παιδιά και εφήβους δεν απαιτείται έλεγχος αντισωμάτων (HBsAb) μετά από τον εμβολιασμό.

Έλεγχος συνιστάται σε:

1. Βρέφη HBsAg-θετικών μητέρων
2. Ανοσοκατασταλμένα άτομα (π.χ. αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς, άτομα με HIV λοίμωξη)
3. Επαγγελματίες υγείας που λόγω της φύσης εργασίας τους μπορεί να εκτεθούν σε αίμα ή βιολογικά υγρά
4. Σεξουαλικούς συντρόφους ατόμων με λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β και μέλη της οικογένειας

Ο έλεγχος αντισωμάτων πρέπει να γίνεται 1-2 μήνες μετά την ολοκλήρωση του εμβολιασμού (11, 21). Ο έλεγχος των βρεφών HBsAg-θετικών μητέρων που εμβολιάστηκαν και έλαβαν HBIG αμέσως μετά τον τοκετό, γίνεται 3 με 9 μήνες μετά την ολοκλήρωση του εμβολιασμού (11).

Σε όσους δεν ανταποκρίθηκαν στο αρχικό σχήμα εμβολιασμού, χορηγούνται άλλες 3 δόσεις εμβολίου (2^{ος} κύκλος) και ελέγχεται εκ νέου ο τίτλος αντισωμάτων (20). Η πιθανότητα απάντησης μετά τον 2^ο κύκλο είναι 30-50%. Οι μη ανταποκριθέντες μετά τον 2^ο κύκλο, είναι επίνοσοι για λοίμωξη και μετά από κάθε έκθεση, πρέπει να λαμβάνουν προφύλαξη με υπεράνοση γ-σφαιρίνη (HBIG) (2).

Εναλλακτικές στρατηγικές για την αντιμετώπιση του προβλήματος της μη ανταπόκρισης είναι (20):

- χορήγηση τριών ενδοδερμικών δόσεων του εμβολίου (5μg) ανά δύο εβδομάδες
- χορήγηση αυξημένων (διπλάσιων) δόσεων του εμβολίου

Σε όσους ανταποκρίθηκαν στον εμβολιασμό με χαμηλούς τίτλους αντισωμάτων (HBsAb: 10-100 IU/L), συνιστάται η χορήγηση μιας επιπλέον δόσης του εμβολίου (22).

ΑΝΑΜΝΗΣΤΙΚΕΣ ΔΟΣΕΙΣ

Με βάση τα έως σήμερα βιβλιογραφικά δεδομένα, δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι χρειάζονται επαναληπτικές δόσεις εμβολίου (booster) για τις δύο πρώτες δεκαετίες μετά από επιτυχή εμβολιασμό και ως εκ τούτου, περιοδικοί έλεγχοι τίτλου αντισωμάτων δεν συνιστώνται (23, 24, 25, 26). Στο ερώτημα αν χρειάζονται επαναληπτικές δόσεις εμβολίου κατά την 3^η δεκαετία μετά τον εμβολιασμό, θα απαντήσουν μελλοντικές μελέτες.

Ο προστατευτικός τίτλος αντισωμάτων μειώνεται προοδευτικά σε χαμηλά ή ακόμη και μη ανιχνεύσιμα επίπεδα στο 30% των εμβολιασθέντων, 15 χρόνια μετά τον εμβολιασμό (27). Ωστόσο, μελέτες μακράς παρακολούθησης σε επαγγελματίες υγείας και άλλες ομάδες υψηλού κινδύνου έδειξαν ότι η ανοσιακή μνήμη παραμένει άθικτη, ακόμη και με μη ανιχνεύσιμους τίτλους αντισωμάτων, εξασφαλίζοντας 100% προστασία έναντι του ιού της ηπατίτιδας Β σε άτομα που ανέπτυξαν αρχικά τίτλο αντισωμάτων ≥ 10 IU/L μετά από εμβολιασμό (5, 28, 29). Στα 20 χρόνια κυκλοφορίας του εμβολίου, καμία χρόνια ΗΒV λοίμωξη δεν έχει τεκμηριωθεί σε άτομα ανταποκριθέντα στον εμβολιασμό.

Για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η ανάγκη αναμνηστικής δόσης εμβολίου καθορίζεται από τον τίτλο ΗΒsAb, ο οποίος πρέπει να ελέγχεται ετησίως. Αναμνηστική δόση χορηγείται, όταν ο τίτλος αντισωμάτων είναι < 10 IU/L (14).

Προκειμένου για ανοσοκατασταλμένα άτομα (π.χ. άτομα με HIV λοίμωξη, δέκτες μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων, ασθενείς υπό χημειοθεραπεία) δεν έχουν ορισθεί επακριβώς ενδείξεις χορήγησης αναμνηστικής δόσης εμβολίου. Ετήσιος έλεγχος του τίτλου αντισωμάτων και αναμνηστική δόση, όταν ο τίτλος είναι < 10 IU/L, πρέπει να γίνεται στα άτομα που βρίσκονται σε συνεχή κίνδυνο έκθεσης στον ιό (3).

Πρόληψη περιγεννητικής μετάδοσης

Η έγκαιρη ανίχνευση των εγκύων που έχουν μολυνθεί με τον ιό της ηπατίτιδας Β είναι καθοριστική δεδομένου ότι:

- Αν η μητέρα είναι θετική για ΗΒsAg και ΗΒeAg (4, 30):
 - 70%-90% των νεογνών μολύνονται
 - 90% των μολυνθέντων νεογνών παραμένουν χρόνιοι φορείς
- Αν η μητέρα είναι θετική για ΗΒsAg μόνο (29)
 - 20% των νεογνών μολύνονται
 - 90% των μολυνθέντων νεογνών παραμένουν χρόνιοι φορείς

Αν η μητέρα είναι θετική ως προς το ΗΒsAg, χορηγείται εμβόλιο ηπατίτιδας Β (μονοδύναμο) μέσα στις πρώτες 12 ώρες μετά τον τοκετό σε συνδυασμό με τη χορήγηση υπεράνοσης γ-σφαιρίνης (HBIG) (0,5 ml). Το μεσοδιάστημα μεταξύ 1^{ης} και 2^{ης} δόσης του εμβολίου πρέπει να είναι τουλάχιστον 4 εβδομάδες, και 1^{ης} και 3^{ης} τουλάχιστον 4 μήνες. Έτσι, η 2^η δόση χορηγείται σε ηλικία 1-2 μηνών και η τελευταία όχι πριν από την ηλικία των 6 μηνών.

Προκειμένου για πρόωρα νεογνά με βάρος γέννησης < 2000 gr, χορηγείται η πρώτη δόση αμέσως μετά τον τοκετό, εφ' όσον υπάρχει ένδειξη άμεσης προφύλαξης, και χορηγούνται 3 επιπλέον δόσεις εμβολίου (συνολικά 4

δόσεις) αρχίζοντας από την ηλικία του ενός μηνός. Η 4^η δόση στα πρόωρα δεν πρέπει να χορηγείται πριν την ηλικία των 6 μηνών (3).

Στα παιδιά HBsAg θετικών μητέρων πρέπει να γίνεται ορολογικός έλεγχος (HBsAg και HBsAb) σε ηλικία 9-15 μηνών (3).

Εάν οι ορολογικοί δείκτες της μητέρας είναι άγνωστοι, χορηγείται στο νεογνό εμβόλιο μέσα στις πρώτες 12 ώρες από τον τοκετό και ελέγχεται η μητέρα. Αν το HBsAg της μητέρας βρεθεί θετικό χορηγείται στο νεογνό και HBIG (0,5 ml) το ταχύτερο δυνατόν και, οπωσδήποτε όχι μετά το τέλος της πρώτης εβδομάδας ζωής. Η 2^η δόση του εμβολίου χορηγείται σε ηλικία 1-2 μηνών και η τελευταία όχι πριν την ηλικία των 6 μηνών.

Προφύλαξη ατόμου μετά από έκθεση σε αίμα ή βιολογικά υγρά

A) HBsAg–θετική πηγή

➤ Σε ανεμβολίαστα άτομα χορηγείται HBIG και εμβόλιο όσο το δυνατόν συντομότερα μετά την έκθεση (κατά προτίμηση μέσα στο πρώτο 24ωρο). Σε περίπτωση σεξουαλικής έκθεσης, ο μέγιστος χρόνος δεν πρέπει να ξεπερνά οποίο θα πρέπει να χορηγηθεί η HBIG δεν θα πρέπει να ξεπερνά τις 14 ημέρες. Στη συνέχεια, ολοκληρώνεται το εμβολιαστικό σχήμα (1,3).

➤ Σε άτομα που έχουν αρχίσει, αλλά δεν έχουν ολοκληρώσει τον εμβολιασμό, χορηγείται HBIG και ολοκληρώνεται το εμβολιαστικό σχήμα.

➤ Σε παιδιά και εφήβους που έχουν ολοκληρώσει το εμβολιαστικό σχήμα (με γραπτή επιβεβαίωση στο βιβλιάριο υγείας του παιδιού) και δεν έχουν ελεγχθεί μετά τον εμβολιασμό, χορηγείται αναμνηστική δόση του εμβολίου (3).

B) HBsAg–άγνωστη πηγή

➤ Ανεμβολίαστα άτομα πρέπει να αρχίσουν τον εμβολιασμό έναντι της ηπατίτιδας Β, όσο το δυνατόν συντομότερα (κατά προτίμηση ≤ 24 ώρες). Ο εμβολιασμός πρέπει να ολοκληρώνεται σύμφωνα με το εμβολιαστικό σχήμα.

➤ Άτομα που δεν έχουν πλήρως εμβολιαστεί, πρέπει να ολοκληρώσουν τον εμβολιασμό.

➤ Παιδιά και έφηβοι που έχουν ολοκληρώσει το εμβολιαστικό σχήμα (με γραπτή επιβεβαίωση στο βιβλιάριο υγείας του παιδιού) δεν χρειάζονται περαιτέρω αντιμετώπιση (3)

Βιβλιογραφία

1. World Health Organization, 2002:2 Hepatitis B
2. Hollinger FB, Liang TJ. Hepatitis B virus. In: Knipe DM et al., eds. *Fields Virology*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001:2971-3036
3. CDC. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2005;54(No.RR-16)
4. Okada K, Kamiyama I, Inomata M, Imai M, Miyakawa Y. e antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. *N Engl J Med* 1976;294:746-9
5. Mahoney FJ, Kane M. Hepatitis B vaccine. In Plotkin SA, Orenstein WA, eds *Vaccines*, 3rd ed Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1999;158-182.
6. Dalekos GN, Zervou E, Karabini F, Tsianos EV. Prevalence of viral markers among refugees from southern Albania: increased incidence of infection with hepatitis A, B and C viruses. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995 Jun;7(6):553-8.
7. Βακαλόπουλος Α, Χολόγκιτας Ε, Μάνεσης Ε. Επιπολασμός ηπατίτιδας Β και D στον Ελληνικό χώρο: Νεότερα επιδημιολογικά δεδομένα. *Ιατρική* 86(5), 405-412 2004
8. Papaevangelou V, Hadjichristodoulou C, Cassimos D, Theodoridou M. Adherence to the screening program for HBV infection in pregnant women delivering in Greece. *BMC Infect Dis.* 2006 May 9;6:84.
9. Νικολάου Α., Μανωλάκου Κ., Καψάλη Ε., Σερέτη Ε., Λιώση Β., Χαϊδάς Α., Παπανδρέου Φ. Η ηπατίτιδα μείζον πρόβλημα στους αθίγγανους της Ατικής, *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 12 (2), 1995, σελ. 138-141
10. Robinson WS. Hepatitis B virus and hepatitis D virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 1995:1406-1439.
11. Marion SA, Tomm PM, Pi DW, Mathias rG. Long-term follow-up of hepatitis B vaccine in infants of carrier mothers. *Am J Epidemiol.* 1994;140:734-46.
12. Szmunn W, Stevens CE, Harley EJ, et al. Hepatitis B vaccine : demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high-risk population in the United States. *N Engl J Med* 1980;303:833-41.
13. Seto D, West DJ, Gilliam RR, Ioli VA, Ferrara DK, Rich B. Antibody responses of healthy neonates of two mixed regimens of hepatitis B vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:840-1
14. CDC. Recommendations for Preventing Transmission of Infections Among Chronic Hemodialysis Patients. *MMWR* 2001/50(RR05);1-43.
15. Ukena T, Esber H, Bessette R, Parks T, Crocker B, Shaw FE, Jr Site of injection and response to hepatitis B plasma vaccine, *JAMA* 1985;313:579-80.
16. Weber DJ, Rutala WA, Samsa GP, Santimaw JE, Lemon SM. Obesity as a predictor of poor antibody response to hepatitis B plasma vaccine. *JAMA* 1985;254:3187-9.
17. Shaw FE, Jr., Guess HA, Roets JM, et al. Effect of anatomic injection site, age and smoking on the immune response to hepatitis B vaccination. *Vaccine* 1989;7:425-30.
18. Levy M, Koren G. Hepatitis B vaccine in pregnancy: maternal and fetal safety. *Am J Perinatol* 1991;8:227-32
19. Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics* 2003;112:815-20.
20. European Recommendations for the Management of Health Care Workers Occupationally Exposed to Hepatitis B Virus and Hepatitis C Virus. November 2002.

21. CDC, Hepatitis B Virus: A Comprehensive Strategy for Eliminating Transmission in the United States Through Universal Childhood Vaccination: Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP), MMWR, 1991 / 40(RR-13).
22. PHLS, Immunisation Against Infectious Disease 1996, "The Green Book".
23. Banatvala JE, Van Damme P. Hepatitis B vaccine -- do we need boosters? *Viral Hepat.* 2003; 10(1):1-6.
24. Williams JL, Christensen CJ, McMahon BJ, Bulkow LR, Cagle HH, Mayers JS, Zanis CL, Parkinson AJ, Margolis HS. Evaluation of the response to a booster dose of hepatitis B vaccine in previously immunized healthcare workers. *Vaccine* 2001; 19:4081-5.
25. Whittle H, Jaffar S, Wansbrough M, Mendy M, Dumpis U, Collinson A, Hall A. Observational study of vaccine efficacy 14 years after trial of hepatitis B vaccination in Gambian children. *BMJ* 2002; 325:569.
26. Κέντρο Ελέγχου Ειδικών Λοιμώξεων (ΚΕΕΛ) Προφύλαξη Υγειονομικού προσωπικού έναντι των ιών ηπατίτιδας Β, C και του ιού HIV μετά από επαγγελματική έκθεση σε αίμα ή βιολογικά υγρά.
27. Boland GJ, de Gast GC, Italiander E, van der Reijden J, van Hattum I. Long-term immunity to hepatitis B infection after vaccination with recombinant hepatitis B vaccine. *Hepatology* 1995; 22:325.
28. European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000; 355:561-5.
29. Whittle H, Jaffar S, Wansbrough M, Mendy M, Dumpis U, Collinson A, Hall A. Observational study of vaccine efficacy 14 years after trial of hepatitis B vaccination in Gambian children. *BMJ* 2002; 325:569.
30. Xu ZY, Liu CB, Francis DP, et al. Prevention of perinatal acquisition of hepatitis B virus carriage using vaccine : preliminary report of a randomized, double-blind placebo-controlled ancomparative trial. *Pediatrics* 1985;76:713-8.

ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ
Γ. Νικολοπούλου
Α. Ζησούλη
Ε. Μάνεσης
Β. Παπαευαγγέλου
Ν.Μανωλάκη
Ι. Πιερρουτσάκος