



**Karolinska
Institutet**

Hepatit A profylax

SK-kurs Umeå 13 November 2019

Helena Hervius Askling

Smittskyddsläkare, Sörmland

SÖS/Sacchska barnsjukhuset vaccinationsteam

Karolinska Institutet

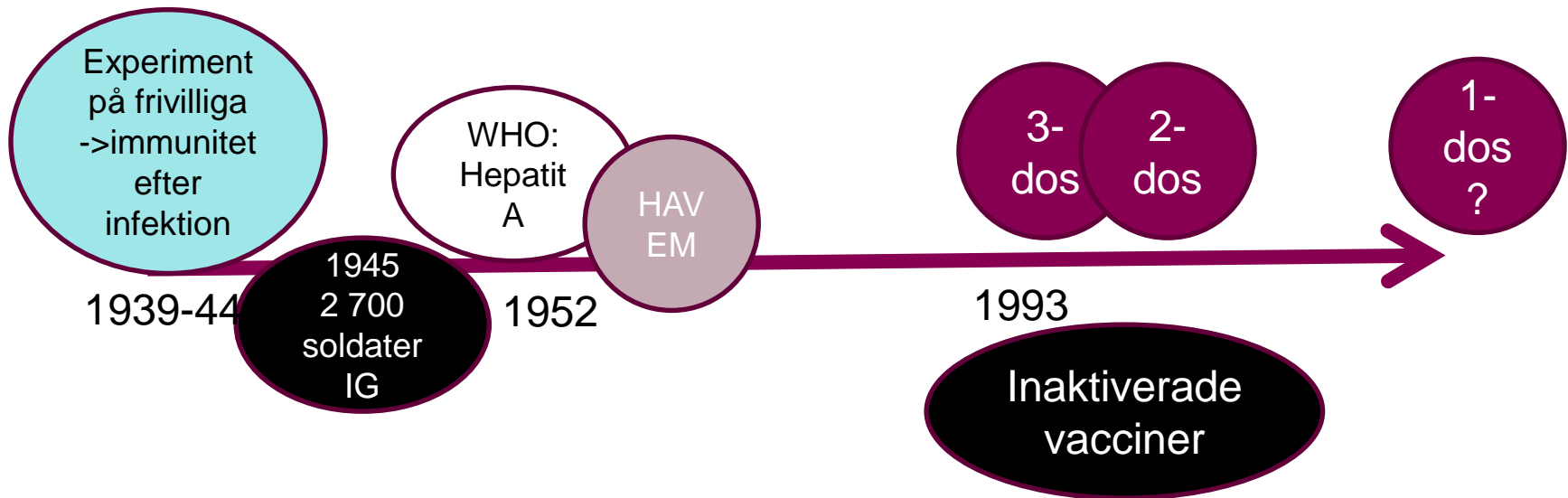
helena.hervius.askling@ki.se

helena.hervius.askling@regionsormland.se

Hepatit A viruset (HAV)

- Familj Picornaviridae (även entero-och rhinovirus)
 - *En* serotyp
 - Fecal-oral transmission
 - Hepatocyterna->gallan->feaces
 - Maximal fekal virusmängd: 2 veckor innan symptom (ikterus) och en vecka efter
 - Fr.a human smitta men även människoapor och marsvin – reservoir finns??
-

Kort historik



Vaccinerna

Monovalenta

Inaktiverade, 2 doser (månad 0,6)

- Adjuvans aluminiumhydroxid (AlOH) *Havrix, Vaqta*
- Virosom (H1N1): *Epaxal* (fn ej tillverkning)

Kombinationsvaccin (Hepatit A+B) *Twinrix, Ambirix*

Inaktiverade, AlOH-adjuvans, 3 doser (månad 0,1,6)

Hälften av hepatit A antigenmängden per dos = ej för PEP

Ambirix för barn 1-16 år 2 doser 0,6 mån = "Twinrix vuxen" OBS 1ml

Godkända från 1 års ålder (särskild pediatrik dos)

(Kina: inaktiverat och levande försvagat vaccin finns)

Skyddseffekt 1(2)

En månad efter första dosen: 90-100% skyddande ak

Nedre gräns för skydd saknas!

10mIU/mL? 20mIU/mL? 33 mIU/mL? Neutraliserande ak?

Anti-HAV efter naturlig infektion >>> post IG eller vaccination

Två veckor efter vaccination: anti-HAV högre än efter IG

Utmärkt immogenicitet efter en dos = B/T-cells svar liknar naturlig infektion

Melgaco JG Vaccine 2018, Andraud M PLoS Comput Biol 2012

Skyddseffekt 2(2)

Skyddsduration

2 doser minst 30 år

Chappius F et al Vaccine 2017

Plumb ID J Viral Hepat 2017

1 dos räcker länge men hur länge?

Obs 2% av vuxna svarar inte alls på hepatit A vaccinering!

(Avsaknad av hepatit A cellulär receptor CD4-celler förknippad med inget/dåligt vaccinations svar)

Säkerhet?

- Lokala biverkningar
 - Inga allvarliga biverkningar som har kunnat kopplas till hepatit A vaccin
-

Preexpositionsprefylax

Monovalent vaccin

En dos före resan gärna minst två veckor innan men samma dag som resan fungerar (inkubationstid!), åtminstone hos yngre och friska

Kombinationsvaccin

Twinrix Två doser med fyra veckors mellanrum

Ambirix (barn 1-16 år) En dos innan resan (ej optimalt Hep B skydd)

Preexpositionsprefylax

Hepatit A fall, per 100 000 resenärer, som diagnostiserades i Sverige 1997-2005 uppdelat på regioner där smittan skett.



Hur många är vaccinerade i Sverige?

399 resenärer till Asien, Nordafrika, Iran
(medianålder 26 år, 47% kvinnor, 15 % barn)

- **79% uppgavs vara vaccinerade mot hepatit A**
- 12% inte vaccinerade
- 9% visste inte
- 0.7% (n=3) tidigare sjukdom
- Resenärer till Asien oftare vaccinerade än de till Nordafrika ($p < 0.0001$).

Askling et al. JTM 2009

1698 resenärer till vaccinationsmottagning

- **79% fick hepatit A vaccin**

Angelin et al. Scand J Inf Dis 2011

Postexpositionsprefylax

Inom 2 veckor efter exposition

< 1 år: **immunoglobulin** (? överväg klinisk nytta)

1-60 år: **vaccin**

> 60 år, alla immunsupprimerade, (gravida): **vaccin+ immunoglobulin**

Victor JC et al N Engl J Med. 2007
PHE Public Health England

Obs 1 *Twinrix* ska inte användas

Obs 2 Kostnadsfritt enligt smittskyddslagen
(inte booster dosen)

Obs 3 Provtagning av närkontakter ibland, före vaccination

Särskilda riskgrupper

för svårare sjukdom OCH för dåligt vaccinsvar

Äldre (+60: 1,5% dödlighet)

Immunsuppression- heterogen grupp

Gravida

Äldre

Lägre antikropps nivåer efter vaccination- klinisk betydelse?

Anti-HAV GMT (Geometric mean titers) x 1.7 hos de under 45 år
Både efter priming och boosterdos.

Seroprotektion (< or = 20 mIU/mL)

Efter dos 1: Yngre 100% och äldre 65%

Efter dos 2: Yngre 100% och äldre 97%

D´Acremont V et al. J Trav Med 2006

Immunsupprimerade

HIV+

2 doser: 50-95% skyddande antikropps nivåer (men lägre än hos HIV-) men beroende av CD4 och virusnivåer

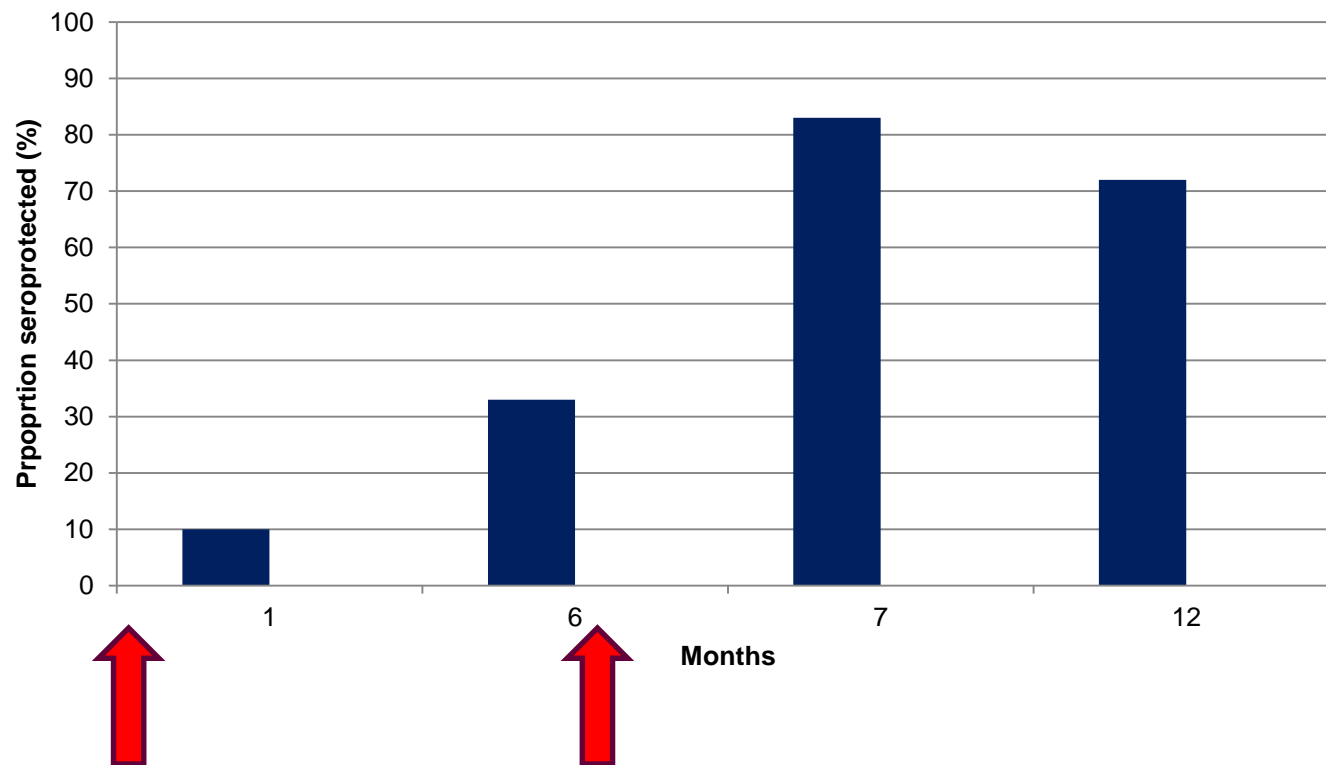
3 doser bättre än 2 doser (OR3.36, 95% CI 1.14-9.93)

Mätt som kvarvarande anti-HAV >20 mIU/mL efter 5 år, justerat för ålder, ART, CD4, och virusmängd, rökning, hepatit, syfilis.

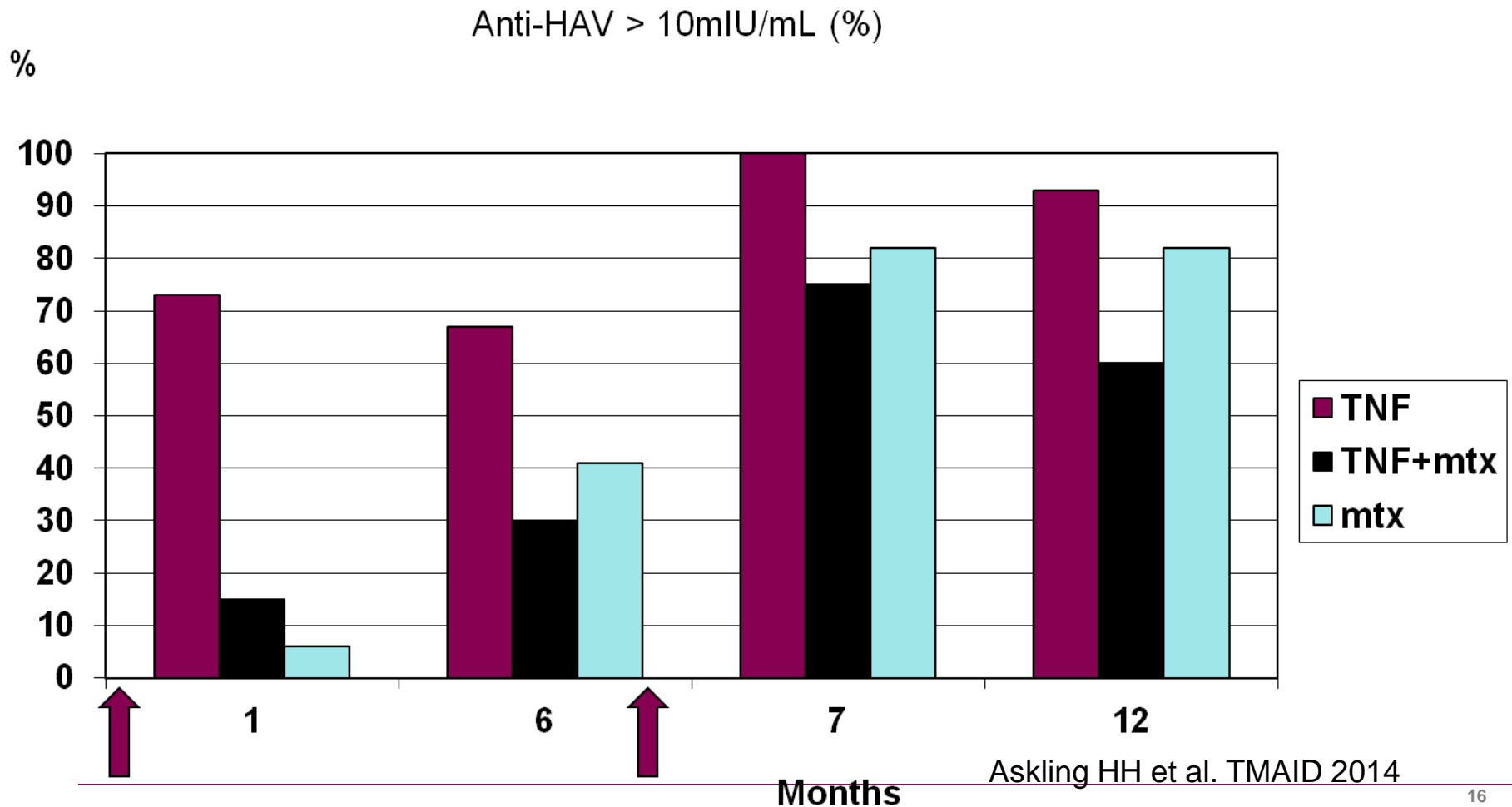
Cheng et al J Infect Dis 2016

Immunsupprimerade

Andel RA-patienter med TNF-hämmar- och/eller methotrexatebehandling som är hepatit A-
immuna (anti-HAV>20 mIU/mL) efter vaccination



Andel RA-patienter med TNF-hämmar- och/eller methotrexatebehandling som är hepatit A-immuna (anti-HAV > 20 mIU/mL) efter vaccination, uppdelat på behandling.



Fler hepatit A doser före resan till immunsupprimerade?

Ja om kort om tid ge två doser

87 RA patienter TNFi och/eller MTX, medianålder 50 .

Dubbel dos (n=45) + en booster efter 6 mån
eller

Två doser med en månads intervall(n=42)+ en booster efter 6 mån

58 friska (medianålder 60) fick två doser (0,6 månader)

Seroprotektion två månader efter första dosen/erna

84% av patienterna

100% av de friska yngre, 76% av friska äldre (> 50 år)

Efter 12 månader 97% i båda grupperna

TABLE 1. Recommendations for postexposure prophylaxis and preexposure protection, by age group and risk category

Indication/ Age group	Risk category/ Health status	Hepatitis A vaccine	Immune globulin
Postexposure prophylaxis			
<12 mos	Healthy	No	0.1 mL/kg*
12 mos–40 yrs	Healthy	1 dose [†]	None
>40 yrs	Healthy	1 dose [†]	0.1 mL/kg [§]
≥12 mos	Immunocompromised or chronic liver disease	1 dose [†]	0.1 mL/kg [¶]
≥12 mos	Vaccine contraindicated**	No	0.1 mL/kg
Preexposure protection^{††}			
<6 mos	Healthy	No	0.1–0.2 mL/kg ^{§§}
6–11 mos	Healthy	1 dose ^{¶¶}	None
12 mos–40 yrs	Healthy	1 dose ^{***}	None
>40 yrs	Healthy	1 dose ^{***}	0.1–0.2 mL/kg ^{§§,†††}
All ages	Immunocompromised or chronic liver disease	1 dose ^{***}	0.1–0.2 mL/kg ^{§§,†††}
>6 mos	Persons who elect not to receive vaccine or for whom vaccine is contraindicated	No	0.1–0.2 mL/kg ^{§§}

* Measles, mumps, and rubella vaccine should not be administered for at least 3 months after receipt of IG.

[†] A second dose is not required for postexposure prophylaxis; however, for long-term immunity, the hepatitis A vaccination series should be completed with a second dose at least 6 months after the first dose.

[§] The provider's risk assessment should determine the need for immune globulin administration. If the provider's risk assessment determines that both vaccine and immune globulin are warranted, HepA vaccine and immune globulin should be administered simultaneously at different anatomic sites

[¶] Vaccine and immune globulin should be administered simultaneously at different anatomic sites.

** Life-threatening allergic reaction to a previous dose of hepatitis A vaccine, or allergy to any vaccine component.

^{††} IG should be considered before travel for persons with special risk factors for either HAV infection or increased risk for complications in the event of exposure to HAV.

^{§§} 0.1 mL/kg for travel up to 1 month; 0.2 mL/kg for travel up to 2 months, 0.2mL/kg every 2 months for travel of ≥2 months' duration.

^{¶¶} This dose should not be counted toward the routine 2-dose series, which should be initiated at age 12 months.

^{***} For persons not previously vaccinated with HepA vaccine, administer dose as soon as travel is considered, and complete series according to routine schedule.

^{†††} May be administered, based on providers' risk assessment.

US recommendations CDC:
Recommendations of the
Advisory Committee on
Immunization Practices for Use
of Hepatitis A Vaccine for
Postexposure Prophylaxis and
for Preexposure Prophylaxis for
International Travel MMWR /
November 2, 2018 / Vol. 67 / No.
43

Gravida

Vaccinera vid risk för hepatit A!

Glömda doser?

Börja aldrig om!

Barn under 1 år?

Maternella antikroppar

Studier visar på lägre anti-HAV vid vaccinering vid 2,4,6 månader: klinisk signifikans?

De flesta, men inte alla, svarar på boosterdos

Utmaning

**Det finns inga nationella rekommendationer för
preexpositionsprofylax avseende risk,
immunsupprimerade, äldre etc**

(För postexpositionsprofylax
se smittskyddsbladen/ kontakta smittskyddsenheten)