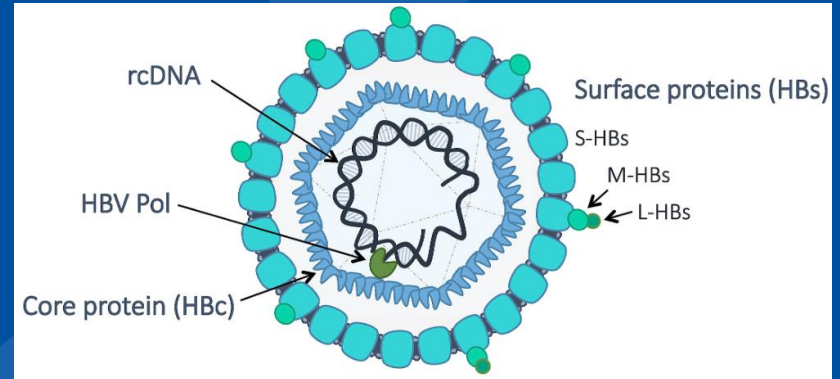


# Vaccination mot hepatit B

# Viruset

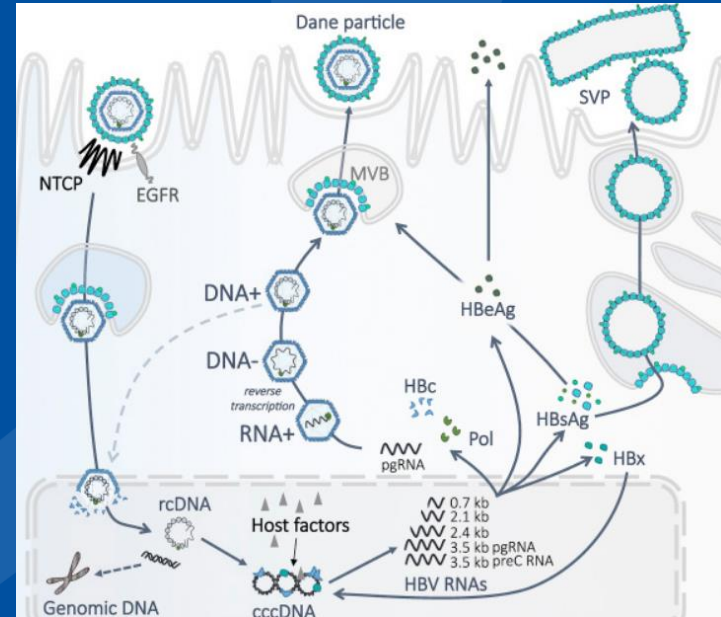
- Partiellt dubbelsträngat DNA, 3.2 kb
- Polymeras (RT och helikas)
- Ikosahedral kapsid HBcAg
- Hölje med HBsAg
- Icke-strukturella: HBeAg och protein X



*S. Tsukuda, Antivir. Res., 2020*

# Livscykel

- NTCP - gallsyretransportör
- Cellkärna
- cccDNA och intergrerat
- mRNA och pregentiskt RNA
- Dane partikel och SVP



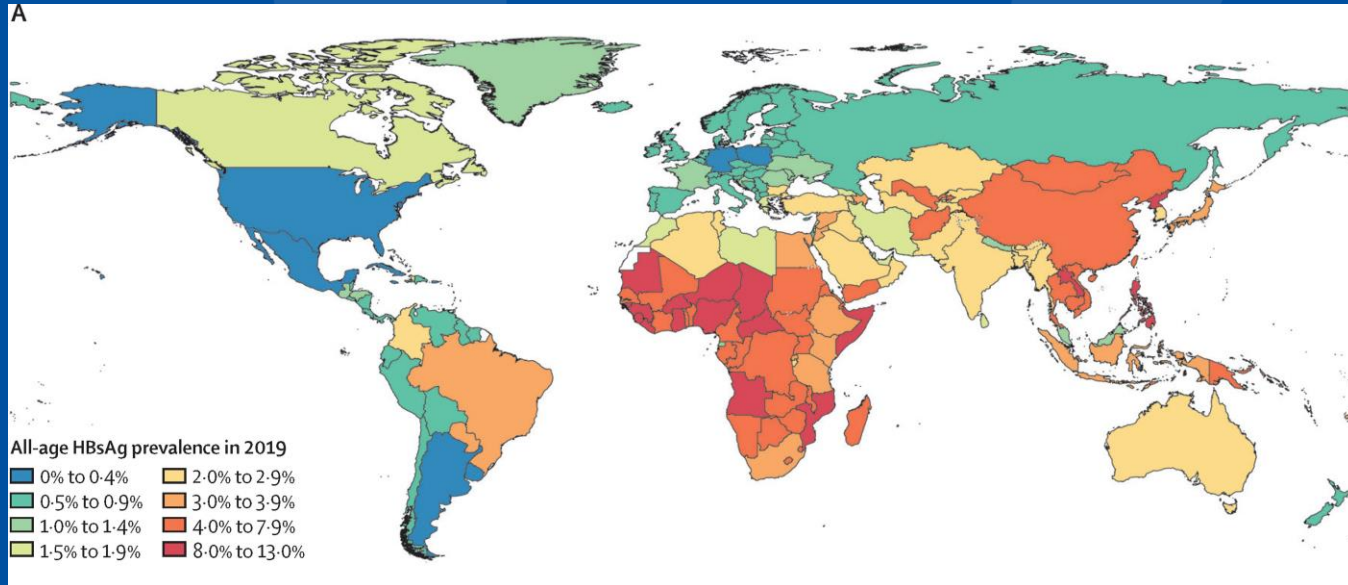
S. Tsukuda, *Antivir. Res.*, 2020

# Epidemiologi

- 2 miljarder har tecken på genomgången HBV
- 254 miljoner med kronisk hepatit B
- 1,2 miljoner nya infektioner varje år
- 1,1 miljoner dödsfall
- 13 % diagnosticerade

WHO, 2022

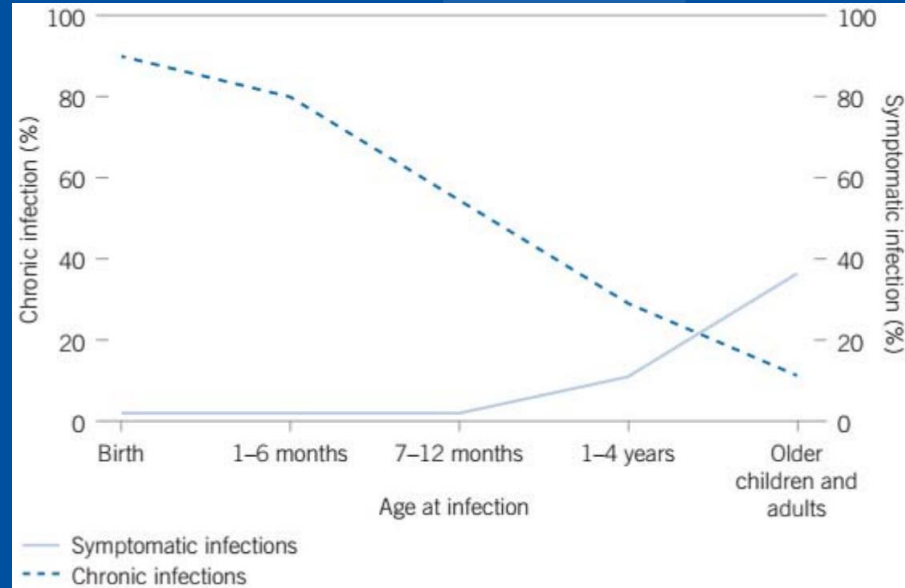
# Epidemiologi



GBD 2019 Hepatitis B Collaborators, *Lancet*, 2022

# Smitta

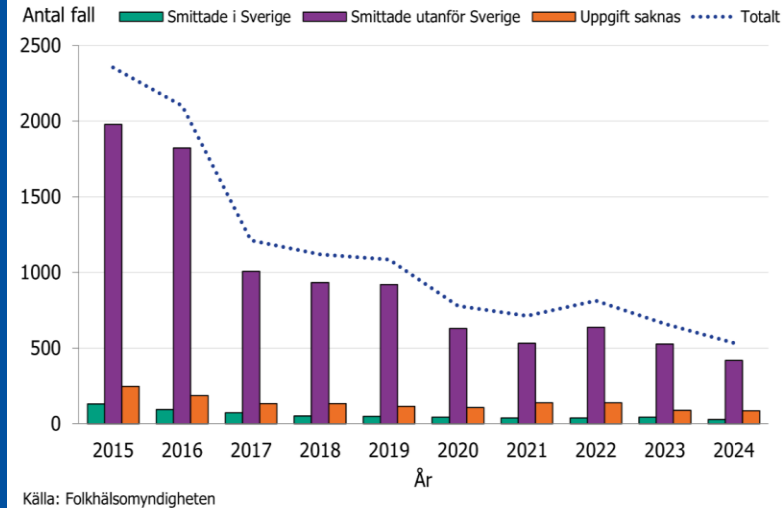
- Mor till barn
- Horisontell smitta i barndomen
- Sexuell smitta
- Inokulation



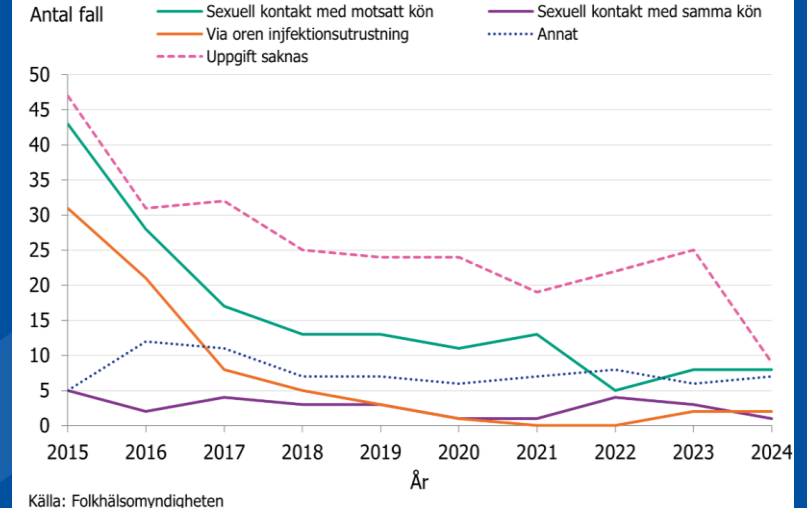
WHO

# Smitta

Figur 2. Antalet rapporterade fall av hepatit B smittade i Sverige, smittade utanför Sverige och där smittland är okänt samt totalt antal smittade under åren 2015–2024.



Figur 3. Antalet rapporterade fall av hepatit B per smittväg bland de som fått infektionen i Sverige under åren 2015–2024.



# Vaccin

# Vaccin

## Plasmavaccin

- Heptavax-B
- HEVAC B

## Jästvaccin

- Engerix
- HBVAXPRO
- Ny adjuvans
  - Fendrix
  - Hepelisav-B

## Hamsterovarier

- Prehevbri

## Kombinationer

- Twinrix
- Ambirix
- Hexyon

# Vaccination

- Vanligen 0, 1 och 6 – 12 månader
- Snabbschema 0, 7 och 21 dagar samt 12 månader
- Halverad dos under 15 - 16 års ålder
- Beskedliga biverkningar
- Lokala allergiska reaktioner vid allergi mot hjälpämnen
- Avvakta vid akut infektionssjukdom med feber

# Gravida

## Vaccination of Pregnant Women

- Pregnant women who are identified as being at risk for HBV infection during pregnancy (e.g., having more than one sex partner during the previous 6 months, been evaluated or treated for an STI, recent or current injection-drug use, or having had an HBsAg-positive sex partner) should be vaccinated.
- Pregnant women at risk for HBV infection during pregnancy should be counseled concerning other methods to prevent HBV infection.

ACIP 2018

**GRAVIDITET /  
AMNING:**

Vaccinet kan ges under *graviditet och amning*, men enbart vid ökad infektionsrisk.

## Vaccinationsguiden

### Graviditet

Effekterna av HBsAg på fostrets utveckling har ej fastställts.

Som för alla inaktiverade virala vacciner är skador på fostret ej att förvänta. Engerix-B ska endast användas under graviditet om absolut nödvändigt och då fördelarna överväger de möjliga riskerna för fostret.

Fass

## 5. Vaccin som endast ges vid reell smittrisk

**Vaccin mot hepatit B (Engerix, HBVAX PRO)** Vaccin mot hepatit B är avdödade virusvacciner som enbart innehåller delar av virus yta. Gravida som är mottagliga för hepatit B och som löper risk för att exponeras eller som utsatts för blodsmitta kan vaccineras. Kan även ges som kombinationsvaccin mot hepatit A och B (Twinrix).

Infpreg

## 2 Vaccin mot hepatit

🔗 Visa all info 📄 Skriv ut 📧 Kontakta oss

**Produkter** > Visa alla produkter

**Engerix-B**, Ambirix, Avaxim, Epaxal, Fendrix, HBVAXPRO, Havrix, Hav.....

**ATC-koder**

**J07BC01**, J07BC02, J07BC20, J07CA09, J07CA10

**Substanser** > Visa alla substanser

hepatit A-virus, inaktiverat antigen, hepatit A-virus, stam RG-SB, ina.....

**Bedömning**

Det är inte troligt att vaccination mot hepatit skulle kunna leda till fosterskada, men försiktighet bör rekommenderas tills mera erfarenhet finns. Om sådan vaccination skett i tidig graviditet är den eventuella riskökningen i det enskilda fallet inte så stor att det finns anledning till oro.

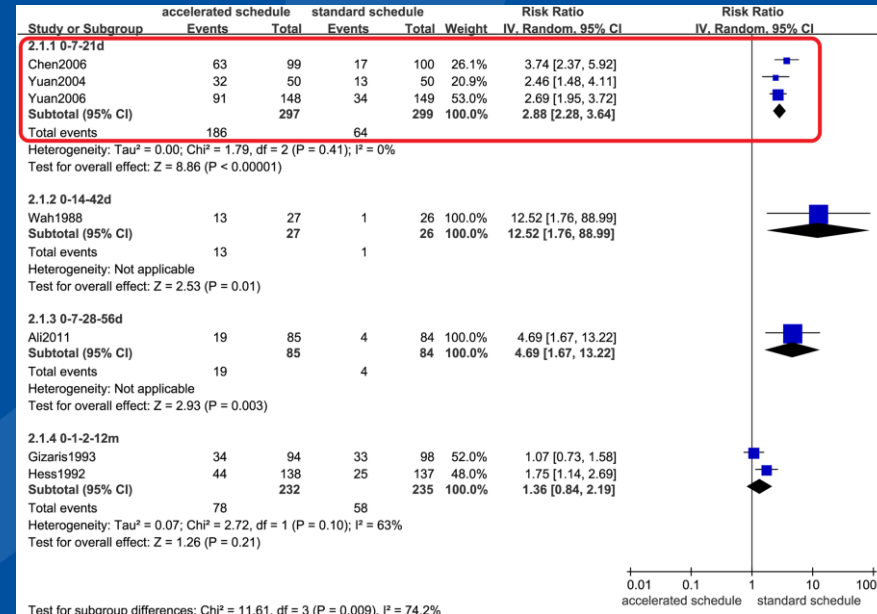
Janusmed

# Immunitetskontroll

- Postexpositionsprofylax
- Sjukvårdspersonal
- Dialyspatienter och immunsupprimerade
- Inför transplantation
- Partners

# Skyddseffekt

- Aktuellt eller tidigare anti-HBs  $\geq 10$  IU/L korrelerar med skydd
- "Mer än 95 procent av immunkompetenta barn och vuxna utvecklar ett skyddande antikroppssvar..."
- >40 års ålder ca 80 procent
- Med Twinrix >90 %
- Låg andel svarar efter första dosen, drygt 2/3 efter andra



Jin, PLoS ONE, 2015

# Skydd – McMahons kohort

- 1578 Alaska natives > 6 månaders ålder
- 15 byar med HBsAg-prevalens mellan 0 % till 27,5 %
- 3 doser plasmavaccin 1981 – 1982
- Serologisk kontroll 6 mån efter tredje dosen
- Årlig uppföljning i 11 år sedan 15 år, 22 år, 30 år och 35 år



# Skydd – McMahons kohort

- Anti-HBs  $\geq 10$  IU/L 6 mån efter tredje dosen
  - 99 % 6 mån - 19 år, 91 % 20 år - 49 år, 68 %  $\geq 50$  år
- Kvarstående anti-HBs  $\geq 10$  IU/L
  - 70 % efter 15 år, 60 % efter 22 år, 51 % efter 30 år, 47 % efter 35 år
- Inräknat anamnestic response på boosterdos
  - 92,5 % efter 22 år, 94 % efter 30 år, 86,1 % efter 35 år

# Skydd – McMahons kohort

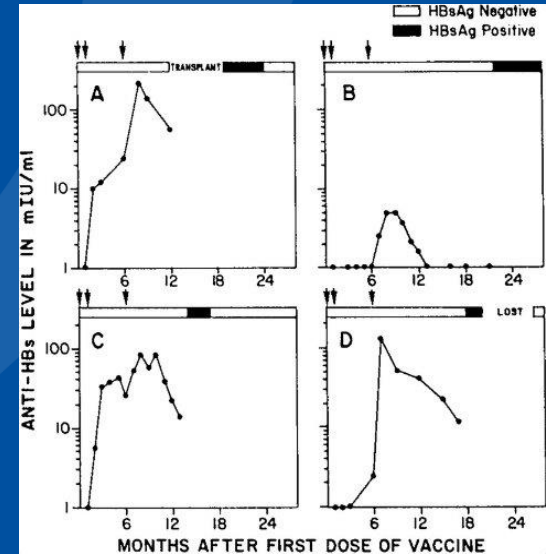
- Ingen episod med akut hepatit B
- Inga nya kroniska hepatit B
- 28 st anti-HBc positiva vid något tillfälle
- 5 ggr vanligare hos non-responders
- Minskning av akut hepatit från 200/100 000/år till 0
- Tidigare världens högsta incidens av HCC hos barn, nu inga fall sedan 1999

# Non-response

- Ökande ålder
- Rökning
- Övervikt
- Manligt kön
- Diabetes
- Njursvikt
- Immunsuppression
- Celiaki
- Genetiska faktorer

# Pre-dialys/Dialys

- Med vanlig schema 30 % - 50 % skydd
- Fendrix 0, 1, 2 och 6 mån, 90,9 %
  - AS04-adjutant – Aluminium och modifierad LPS
- Dubbel Engerix 0, 1, 2 och 6 mån, 84,4 %
- *Tong, Kidney Int., 2005*
- Revaccination?



*Stevens et al, NEJM, 1984*

# Immunsupprimerade

- Twinrix framför Engerix
- Vid levercirros eller vaccination efter organtransplantation ges dubbel dos Engerix x 4
- Revaccinera som dialyspatienter?

# Rekommendationer

# Rekommendationer ACIP 2018

- Risk för sexuell exposition
  - Partners, ej i monogamt förhållande, STI, MSM
- Pågående eller nyligt intravenöst missbruk
- Hushållskontakter
- Personal i vård och omsorg
- Dialys
- Diabetes
- Resenärer till hög- och medelincidensländer
- Hepatit C
- Kronisk leversjukdom
- HIV
- Eget önskemål

# Rekommendationer ACIP 2018

- Risk för sexuell överföring
  - Partners, ej i monogamt förhållande
  - MSM
- Pågående eller nyligt intravenös drogbruk
- Hushållskontakter
- Personal i vård och omsorg
- Dialys
- Diabetes
- Resenärer till hög- och medelincidensländer
- Hepatit C
- Kronisk leversjukdom
- HIV
- Eget önskemål

# Rekommendationer ACIP 2022

- Alla vuxna 19-59 år
- Vuxna  $\geq 60$  med riskfaktorer
- Överväg vuxna  $\geq 60$  utan riskfaktorer
- Alla spädbarn (sedan 1991)

# Folkhälsomyndigheten 2019

- Riskgrupper

- Personer som injicerar droger
- MSM
- Hepatit C
- HIV
- Njursvikt och/eller aktiv uremivård
- Partners och familjemedlemmar
- Barn från medel- eller högendemiska länder

- Föräldrar och syskon till adoptivbarn från medel och högendemiska länder
- Barn och personal i barnomsorg där HBV finns
- Vårdtagare inom omsorg som kommer i kontakt med personer med HBV

- Yrkesexponering

- Resenärer

- Spädbarn

# Spädbarn

- Sedan 1996 till riskgrupper
- Rekommenderat till alla av SoS, Folkhälsomyndigheten och WHO
- Avslaget av regeringen 2017, ej kostnadseffektivt
- I praktiken infört 2016
- Vid 3, 5 och 12 månaders ålder

# Nationell elimineringsplan 2025

- Riskgrupper, barn, resenärer till medel- och högendemiska länder och yrkesexponering enligt FoHMs rekommendation
- Inför insättande av immunnedsättande läkemedel bör man överväga vaccination mot hepatit B.
- "Samhället bör ha en låg tröskel för att vaccinera personer mot hepatit B..."
- "Sverige har ett välfungerande system för att förhindra smittöverföring av hepatit B från mor till barn i samband med graviditet/förlossning."

## Rekommendation om förbättringar av preventiva insatser:

- Förbättra vaccinationstäckningen i riskgrupper genom att vaccinera inom kriminalvård, mobila lågröskelmottagningar, mottagningar för sexuellt överförda infektioner (STI), mottagningar för personer som har sex mot ersättning mm
- Kostnadsfri hepatit B-vaccination till riskgrupper i hela landet, se lista hos Folkhälsomyndigheten [9]
- Inkludera hepatit B-vaccin i nationella barnvaccinationsprogrammet
- All kompletteringsvaccination till ovaccinerade skolbarn/ungdomar bör ges av elevhälsan
- LARO och sprututbyten, mobila enheter – fortsätta öka geografisk tillgänglighet
- Smittspårning ska göras kring alla fall av hepatit B

# Postexpositionsprofylax

# Barn till mödrar med HBV

- Alltid vaccination
  - 0 och 1 månad
- HBIG vid HBV DNA >200k och/eller HBeAg+
- TDF till modern vid HBV DNA >200k
- Provtagning vid 15-18 mån

## Rekommendation: Handläggning under graviditet och förlossning vid HBV-infektion (B1)

HBV-DNA > 200 000 IU/ml	HBeAg- status	Behandling av kvinnan	HBIG till barnet	Vaccination av barnet
<b>Ja</b>	<b>positivt</b>	<b>Ja</b>	<b>Ja</b>	<b>Ja</b>
<b>Ja</b>	negativt	<b>Ja</b>	<b>Ja</b>	<b>Ja</b>
Nej	<b>positivt</b>	Nej	<b>Ja</b>	<b>Ja</b>
Nej	negativt	Nej	Nej	<b>Ja</b>

- Behandling av kvinnan: Tenofovir disoproxil fumarat, 245 mg, en gång dagligen med start i graviditetsvecka 28-32.
- HBIG till barnet: Umanbig, 180 IE/mL. 1 ml ges intramuskulärt så snart som möjligt efter förlossningen.
- Vaccination av barnet: Engerix-B, 10 µg, 1 dos eller HBVAXPRO, 5 µg, 1 dos. Ges intramuskulärt så snart som möjligt efter förlossningen

Referensgruppen för Antiviral Terapi

# Accidentell exposition för blod och kroppsvätskor

- Stickkada 2-20 % risk
- Risk ej kvantifierad vid exposition på mukosa, sår eller vid bett
- Vaccin om ej känd anti-HBs >10
- HBIG om högsmittsamt index

## **Rekommendation: Postexpositionsprofylax (B1)**

### ***Person som tidigare är ovaccinerad mot hepatit B:***

- Påbörja snarast, helst inom 12 timmar, vaccination mot hepatit B utan att avvakta provsvar enligt ovan. Till person med förväntat dåligt svar på vaccination kan dubbel vaccindos övervägas.
- Om smittkällan har hepatit B-infektion med kända höga virusnivåer och/eller är HBeAg-positiv: Ge vaccination enligt ovan samt en dos hepatit B immunglobulin, Umanbig, 180 IE/mL, 3 mL i.m. till vuxen inom 12 timmar.

### ***Person som tidigare är fullt vaccinerad (minst 3 vaccinationer) mot hepatit B:***

- Personer som har ett dokumenterat vaccinationssvar med anti-HBs  $\geq 10$  IU/mL någon gång tidigare behöver inte vaccineras.
- Om tidigare anti-HBs-nivå är okänd ges vaccin mot hepatit B som boosterdos.
- Om smittkällan har känd hepatit B och den exponerade tidigare vaccinerats mot hepatit B ( $\geq 4$  vaccinationer) och är dokumenterad "non-responder" måste man överväga att ge hepatit B immunglobulin, Umanbig, 180 IE/mL, 3 mL i.m. till vuxen.

### ***Person som tidigare erhållit enstaka vaccinationsdos/doser mot hepatit B:***

- Ge vaccin mot hepatit B som boosterdos oavsett eventuella anti-HBs-nivåer tidigare.

Referensgruppen för Antiviral Terapi

# Nya vaccin

# Heplisav-B

- Rekombinant jästvaccin
- Ett antigen
- Ny adjuvans – CpG ODN
- 0 och 1 månad
- Godkänt men ej tillgängligt

**Table 16** Comparison of Seroprotection Rates Between Heplisav B and Engerix-B at Peak Weeks by Category in Pooled Trials HBV-23, HBV-16 and HBV-10 (mITT Population)

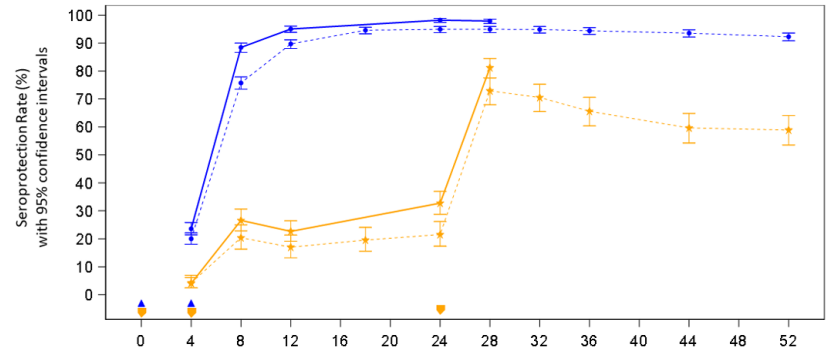
Category	Heplisav B			Engerix-B			Difference (Heplisav B - Engerix-B) (95% CI)
	N	n	SPR (%) (95% CI)	N	n	SPR (%) (95% CI)	
All subjects	8701	8327	95.7 (95.3 - 96.1)	3643	2898	79.5 (78.2 - 80.8)	16.2 (14.8 - 17.6)
<b>Age Group (years)</b>							
18 - 29	527	526	99.8 (98.9 - 100.0)	211	196	92.9 (88.5 - 96.0)	6.9 (4.1 - 11.2)
30 - 39	1239	1227	99.0 (98.3 - 99.5)	545	483	88.6 (85.7 - 91.2)	10.4 (7.9 - 13.4)
40 - 49	2377	2310	97.2 (96.4 - 97.8)	963	771	80.1 (77.4 - 82.5)	17.1 (14.6 - 19.8)
50 - 59	2712	2578	95.1 (94.2 - 95.8)	1120	872	77.9 (75.3 - 80.3)	17.2 (14.7 - 19.8)
≥ 60	1846	1686	91.3 (90.0 - 92.6)	804	576	71.6 (68.4 - 74.7)	19.7 (16.4 - 23.1)
<b>Sex</b>							
Male	4274	4055	94.9 (94.2 - 95.5)	1765	1361	77.1 (75.1 - 79.1)	17.8 (15.7 - 19.9)
Female	4427	4272	96.5 (95.9 - 97.0)	1878	1537	81.8 (80.0 - 83.6)	14.7 (12.9 - 16.5)
<b>BMI Stratum</b>							
< 30 kg/m <sup>2</sup>	4904	4728	96.4 (95.9 - 96.9)	2069	1756	84.9 (83.3 - 86.4)	11.5 (10.0 - 13.2)
≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	3789	3591	94.8 (94.0 - 95.5)	1570	1140	72.6 (70.3 - 74.8)	22.2 (19.9 - 24.5)
<b>Smoking Status</b>							
Smoker	2634	2538	96.4 (95.6 - 97.0)	1130	852	75.4 (72.8 - 77.9)	21.0 (18.4 - 23.6)
Non-smoker	6067	5789	95.4 (94.9 - 95.9)	2513	2046	81.4 (79.8 - 82.9)	14.0 (12.4 - 15.7)
<b>Type 2 Diabetes Status and Age Group (Years)</b>							
With T2D							
20 - 39	38	37	97.4 (86.2 - 99.9)	16	12	75.0 (47.6 - 92.7)	22.4 (5.1 - 47.5)
40 - 49	163	151	92.6 (87.5 - 96.1)	67	49	73.1 (60.9 - 83.2)	19.5 (9.2 - 31.7)
50 - 59	334	303	90.7 (87.1 - 93.6)	160	108	67.5 (59.7 - 74.7)	23.2 (15.6 - 31.4)
≥ 60	377	320	84.9 (80.9 - 88.3)	165	97	58.8 (50.9 - 66.4)	26.1 (17.9 - 34.5)

EMA, 2021

# Heplisav-B

- Snabbt skydd
- Inga säkerhetssignaler i uppföljande studier
- Ej godkänt vid dialys
- Inga säkerhetssignaler hos gravida

**Figure 1** Seroprotection Rates by Visit in Trials HBV-16 and HBV-10 (Per Protocol Population)



EMA, 2021

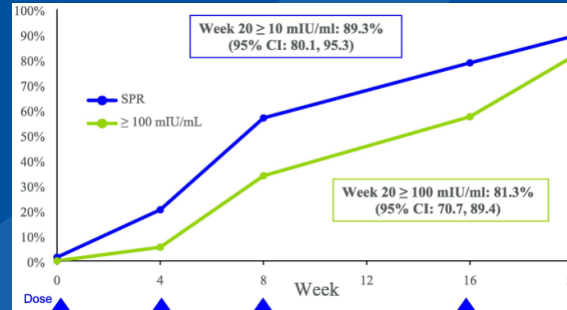


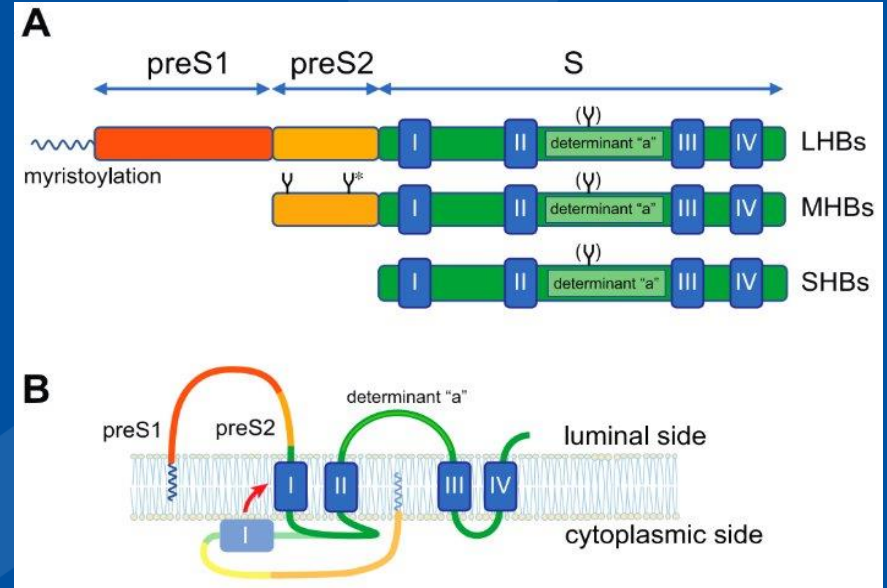
FIG. 2

Immunogenicity by Visit. Proportions of participants with anti-HBs concentrations above pre-specified cutoffs (Per-protocol Population).

Awad, Vaccine, 2021

# Escape mutants

- Mutation i "a" determinant
- Asien, Afrika, Europa
- Barn till HBsAg-positiva mödrar och levertansplanterade
- HBIG sannolikt drivande
- Långtidsuppföljning har snarast visat minskning över tid



*Inoue et al, Viruses, 2021*

# Terapeutiska vaccin

- mRNA
- TherVacB – Två proteinvaccin tillsammans med virusvektor
- Hepilisav-B – Preprint på musmodell

Tack!