

Risiko for smitte med Hepatitt B, -C og HIV i og utenfor sykehus.

**Oppgave av Lene Loose, medisinstudent kull V02 med veileder Johan N. Bruun.
09.03.07**

Takkeliste:

Jeg ønsker å takke noen personer som har bidratt i denne oppgaven:

Dr. Johan N. Bruun for god veiledning

Dr. Bjørn Øglænd for uvurderlig hjelp med dataanalyser i SPSS

Sykepleierne på Infeksjonsmedisinsk poliklinikk og mikrobiologisk laboratorium som hjalp meg med søking etter journaler og prøvesvar og Dr Anne Grethe Skar for tolkning av noen prøvesvar.

Innholdsfortegnelse:

Abstract: Risiko for smitte med Hepatitt B,-C og Hiv i og utenfor sykehus s 4.

Bakgrunn

Hepatitt B s 5.

Hepatitt C s 9.

Hiv s10.

Posteksposisjonell profylakse (PEP) for HBV, HCV og Hiv s 12.

Materiale og metoder s 12.

Resultater s 13.

Yrker med gjennomsnittlig alder, kjønn og skademåter s 14.

Skader fordelt etter avdeling og arbeidstype s 15.

Risikogrupper s 16.

Kilder for aksidentell eksposisjon, bærerstatus s 16.

Smittebærerstatus og behandling gitt som posteksposisjonell profylakse s 17.

Prøvetaking av personer eksponert for smittebærere, ikke smittebærere

Og ukjente smittebærerstatus s 18.

Prøvetaking og vaksinasjonsstatus s 19.

Prøvetaking og skademekanisme s 20.

Prøvesvar s 21.

Diskusjon s 21.

Konklusjon s 23.

Litteratur s 25.

Risiko for smitte med Hepatitt B, -C og HIV i og utenfor sykehus.

Abstract:

Ved Infeksjonsavdelingen på Ullevål universitetssykehus utføres testing og oppfølging av personer etter stikkuhell og andre skader med smitterisiko for hiv og viral hepatitt.

Helsearbeidere, personal i rusomsorg, politi og ansatte i kriminalomsorg utsettes for smitterisiko i forbindelse med yrket. Særlig risiko foreligger ved stikk med skarpe blodtilsølte gjenstander. Ikke-yrkesrelatert eksposisjon, som sex med partner som var mulig smittebærer, og stikk fra sprøyter på gaten er også registrert. I tidsrommet 2000-2005 ble 236 personer vurdert etter aksidentell eksposisjon (akseks). 118, 48 % av kildene var smittebærere. 11, 5 % viste seg å være smittefrie og 107 (45 %) av kildene hadde ukjent smittebærerstatus.

Smittebærere fordelte seg på Hepatitt C (HC): 65, Hiv infeksjon (Hiv):48, og Hepatitt B (HB): 22. Det gav en prevalens blant kildene totalt på HC: 28 %, Hiv:20 % HB: 9,0 %. Dette er vesentlig høyere enn generelt i befolkningen.

17 kilder var dobbeltinfiserte: HBV og HCV: 10 (4 %), HBV og Hiv: 2 (1 %), eller HCV og Hiv: 5 (2 %). Tiltak fulgte risikovurderingen. Totalt fikk omtrent 50 % posteksposisjonell profylakse (PEP). PEP var HB vaksine, HB immunglobulin og antiHiv behandling. Ved dokumentert eksponering for HBV eller Hiv var andelen som fikk behandling høyere, 75 %. Høyest var behandlingsraten for ikke-vaksinerte som ble utsatt for HBV-smitte, av disse fikk 83 % PEP.

Til første gangs blodprøvetaking, 0-prøve, var 96 % representert. Prøver ved 6 uker og 3 mnd ble tatt av nær 70 %, etter 6 mnd av 60 %. 84 % fikk tatt en eller flere oppfølgingsprøver.

En person ble smittet med HCV, ingen med HBV eller Hiv

Bakgrunn

De viktigste sykdommer som overføres ved blodsmitte er Hepatitt B og C, og Hiv infeksjon.

Hepatitt B (HB)¹

Klinisk forløp

Ved akutt smitte er 50-70% av pasientene asymptomatiske. De har påvisbart HBsAg og leveraffeksjon med transaminasestigning 10-100 ganger referanseverdier som eneste funn. Symptomer kan være influensaliknende og vage: Tretthet, feber, anoreksi, magesmerter som varer opptil flere uker. Noen får leveraffeksjon med symptomer som mørk urin, avfarget avføring og ikterus. Enkelte får kraftigere symptomer som artralgi, myalgi og makulopapuløst utslett. Undersøkelse kan vise lymfeknutesvulst, splenomegali med lett ømhet over milt og lever.

HB infeksjon skyldes et DNA virus. Viruset finnes først og fremst i blod, men kan også påvises i spytt, sæd, brystmelk, avføring, urin, vaginalsekret, spinalvæske, leddvæske, tårevæske og svette. Virusreplikasjon skjer kun i leveren². HB har inkubasjonstid på 45-180 dager. HBV kan gi: Akutt HB, Kronisk HB, definert som HBsAg positiv over 6 mnd og leveraffeksjon med transaminasestigning, og kronisk bærertilstand. Kronisk bærertilstand er vanligvis en subklinisk infeksjon¹. Voksne blir i over 90-95 % av tilfellene friske etter akutt HB. 1 %¹ utvikler kronisk hepatitt, 3-5 % blir kroniske bærere. Barn under 5 år som smittes har 20-50 %¹ risiko for kronisk HB. Perinatalt smittede har 70-90 %¹ risiko for å bli kroniske bærere. Blant barn av HBeAg positive mødre som ikke fikk profylakse utviklet 90 % kronisk bærertilstand. Kronisk HB gir økt risiko for leverchirrose og lever kreft. Hepatocellulært karsinom er assosiert til HB i 40-80 % av tilfellene. HBsAg er tegn på virusreplikasjon og smittefare. Smittefare foreligger både i inkubasjonsfasen, ved akutt infeksjon, kronisk infeksjon og ved kronisk bærertilstand. Etter vaksinasjon skal kun antiHBs være positiv. Kronisk infeksjon og gjennomgått infeksjon gir også antiHBc. Bærere som har HBeAg eller påvisbar leveraffeksjon, regnes som mer infeksiose enn friske bærere.

Forekomst

Forekomst av kroniske bærere er anslått til 12 000-15 000, 0,3 % prevalens¹ i Norge. Blant sprøytemisbrukere og deres seksualkontakter er HB hyppigere. Bærertilstand er hyppigst blant adoptivbarn og innvandrere fra områder med høy forekomst. HB er mest utbredt i Sørøst-Asia, Sør-Amerika, Midtøsten, Øst-Europa og tropisk Afrika¹.

Smitte

HB smitte er beskrevet ved deling av sprøyter eller stikk med brukte sprøytespisser. Smitterisikoen er ca 30 % etter stikkskade^{1,3}. Smitteoverføring kan også skje gjennom blodig spytt f eks ved bitt, men smitter sjelden med spytt uten innhold av blod. HBV smitter også ved sex og perinatalt. Barn av HB positive mødre skal behandles med hyperimmunglobulin og vaksine kort tid etter fødselen. Hyperimmunglobulin bør gis helst innen 48 timer etter fødsel, men kan ha effekt inntil 2 uker etter. Vaksinerings gjentas ved 1,2 og 12 måneds alder. Smitte forekommer også mellom medlemmer av samme husstand som ikke har sex, særlig fra barn, noe man tenker har sammenheng med omgang med kroppsvæsker. HBV smitter ikke fekalt-oralt eller gjennom næringsmidler.

Tabell 1. Antatt smittemåte for akutt HB etter innmeldte tilfeller til MSIS 2001-2006:³

Antatt smittemåte	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Sprøytemisbruk	135	120	130	107	88	74
Heteroseksuell sex	35	25	32	27	27	35
Homoseksuell sex	2	2	4	5	5	9
Seksuell uspesifisert	12	15	16	22	12	14
Blodeksponering i yrket	1	4	4	0	0	0
Annen blodeksponering	1	2	1	4	4	2
Husstandkontakt	1	1	3	1	2	0
Mor til barn*	1	0	0	0	0	2
Ukjent smittemåte	14	14	14	20	12	13
Totalt	202	183	204	186	146	149

*hovedsaklig smittet i utlandet

Profylakse:

Vaksine gir effektiv beskyttelse⁴. Titrer av antiHBs over 100 IU/l indikerer tilfredsstillende effekt. 5-10 % får lavere antistoffrespons. De kan få akutt infeksjon, men er beskyttet mot kronisk hepatitt. Vaksine gis i Norge til risikogrupper. Det er for eksempel personer som har omgang med HBV-smittede og helsepersonell. WHO anbefaler at HB-vaksinen inngår i vanlige vaksinasjonsprogrammer til alle².

Behandling av kronisk hepatitt B-infeksjon^{5 6}

Interferon alfa og pegylert interferon var tidligere eneste behandling. Interferon må gis i sprøyteform og behandling med interferon er ikke lenger førstevalg. Grunnen er betydelige bivirkninger, kostnader, som til dels skyldes at det må gis i sprøyteform, og at interferon hos 2/3 gir manglende behandlingseffekt. Pegylert Interferon alfa kan ikke gis ved fremskreden, dekompensert levercirrose. Vanlige bivirkninger er blant annet hematologiske: Leukopeni, nedsatt Hb, hematokritt og trombocytter. Dette er forbigående. Gastrointestinale bivirkninger er kvalme og anoreksi.

Det finnes foreløpig tre antivirale per orale midler mot HB: Lamivudin, adefovir og entecavir. Førstevalg er adefovir eller entecavir.

Behandling med de nye antivirale midlene hemmer virusreplikasjonen, reduserer tilfellene av Hepatocellulært carcinom (HCC) og øker overlevelsestiden.

Bivirkningene er mildere enn for interferon alfa, og har effekt hos flere.

Effekten av behandlingen fortsetter imidlertid sjelden når man slutter å ta tablettene.

Behandling bør derfor forbeholdes personer som har kronisk infeksjon med symptomer på leveraffeksjon.

Retningslinjer i Europa og USA foreslår behandling ved aktiv HBV-replikasjon, definert som tilstedeværelse av HBV-DNA over 10 00000 kopier/ml og vedvarende forhøyete leververdier, ALAT økt over 3-6 måneder, eller histologiske leverfunn som viser skade på lever i form av bronekroser. Alder over 40 år er også foreslått som et nødvendig tilleggskriterium for behandling. For å unngå problemet med at medisinen ikke virker etter medikasjonsstopp, må behandling fortsettes på livstid. Man kjenner imidlertid ikke til hvilke konsekvenser langtidsbehandling med de nye medikamentene kan gi foreløpig.

Behandlingsmål: Siden man sjelden har klart å fjerne HBV permanent, er målene for behandling: Normalisering av aminotransferaser og suppresjon av virus til ikke påvisbart nivå. For HBeAg positive er det i tillegg et mål å bli HBeAg negative, og dermed mindre smitteførende.

Behandlingseffekt:

Lamivudin er en nukleosidanalog, som ble tatt i bruk i 1999 mot HIV. Medikamentet har vist rask effekt mot HB med stort fall i virusmengde. Etter 1 års behandling var likevel nesten ingen HBsAg negative, og bare 10-20 % var blitt HBeAg negative. Virusmengden sank til ikke målbart nivå hos 36 % av HBeAg positive mens behandlingen pågikk.

Opptil 30 % utvikler resistens mot lamivudin, vist ved økning i antall HB kopier. Ved fortsatt behandling har de likevel lavere virusmengde enn før behandlingen startet, men man frykter at resistente stammer selekteres og kjenner foreløpig ikke til langtidsbehandlingseffekt.

Adefovir er en nukleotidanalogue som først ble brukt mot HIV, men viste seg å være nyretoksisk i doser som krevdes mot HIV. I lavere doser gir det raskt fall i HBV og normalisering av leververdier, men få serokonverterte til antiHBeAg. Adefovir brukes særlig ved Hiv koinfeksjon. 10 % blir HBeAg negative, som med lamivudin behandling.

Resistensutvikling er et problem, men utvikles senere enn med lamivudin. Resistensutvikling med adefovir rapporteres først etter 2 års bruk.

Entecavir¹³ er den nyeste nukleotid analog, den har samme effekt på HBeAg serokonversjon som lamivudin, men virker mer potent i å senke HB virus mengden, og det er foreløpig ikke rapportert om resistensutvikling. Entecavir kan brukes der lamivudin resistens er utviklet.

Studier har vist at virusmengden sank til ikke målbare verdier hos 67 % av HBeAg positive, og 90 % av HBeAg negative etter 48 ukers behandling.

Langtidseffektene er dårligst kjent for entecavir, som er det nyeste medikamentet. På mus er det vist en mulig økning i krefttilfeller ved høye doser, slik at langtidseffekter må følges nøye.

Ved opphør av peroral antiviral behandling er under 2 % HBsAg negative, en høyere andel: 16-24 % forblir HBeAg negative etter endt behandling, som betyr at de er mindre smitteførende.¹

Hepatitt C (HC)¹

Klinisk forløp

Inkubasjonstiden er vanligvis 6-9 uker. Hos 2/3 følges ikke smitte av symptomer, så underdiagnostisering er sannsynlig. Ved symptomer er de lik de ved HB. Kroniske bærere er oftest asymptomatiske men kan ha uspesifikke symptomer som tretthet, anoreksi, kvalme, smerter under høyre costalbue.²

HC

HC skyldes et RNA virus. Påvisning av HCV RNA er diagnostisk. Anti-HCV betyr vanligvis at det er virusreplikasjon og smittefare. Transaminasene er forhøyet, men svinger typisk og er innimellom normale. 60-85% utvikler kronisk hepatitt C med økt risiko for levercirrose og leverkreft. 20 % blir virusfrie spontant innen 1 år etter smitte. Prøvene, minst 3 etter hverandre, viser da negativ HCV RNA. Smitterisikoen er da minimal.

Forekomst

15 000-20 000 personer, 0,1-0,2 % av befolkningen i Norge er smittet¹. Det er en overhyppighet blant narkomane hvor ca 80 % er smittet, men også har fått transfusjon før 1990 er en risikogruppe.

Smitte

Smittemåten er ikke fullstendig kartlagt, men HCV smitter først og fremst ved blod inokulasjon, f eks gir stikkskader med infiserte sprøyter 3 % risiko for smitte³. Risiko ved seksuell kontakt er mindre. Perinatal smitte er ca 10 %¹.

Behandling

Vaksine finnes ikke. Behandling med interferon og ribavirin gir varig behandlingseffekt i 20-50 % av tilfellene ved kronisk hepatitt C².

Vellykket behandling defineres som bortfall av hepatitt C-virus-RNA målt seks måneder etter avsluttet behandling.

Inntil 1998 - 99 ble voksne pasienter med kronisk aktiv hepatitt C behandlet med interferon-alfa. Behandlingen gav varig respons hos under 20 % av pasientene.

Ved å kombinere interferon-alfa med ribavirin oppnås varig respons hos rundt 40 % av pasientene med kronisk infeksjon. Behandlingsresponsen avhenger betydelig av virusets genotype.

Binder man interferon-alfa til et polyetylen glykomolekyl får man et biologisk aktivt molekyl med lengre halveringstid og bedre farmakokinetikk. Pegylert interferon-alfa, kan doseres en gang ukentlig og gir bedre varig respons enn interferon-alfa alene. Pegylert interferon-alfa kombinert med ribavirin har i ferske studier gitt en varig behandlingsrespons på opp mot 54 % hos voksne pasienter. Kombinasjonsbehandlingen tar 6 - 12 måneder, er kostbar og forbundet med relativt hyppige bivirkninger.

Hiv^{1, 8}

Klinisk forløp

Klinisk primærinfeksjon ses hos ca 50 %. Pasientene kan få kraftige influensaliknende symptomer, faryngitt, feber, lymfeknuteforstørrelse og evn. utslett, hodepine, diaré eller sår på genitalia ca. 3 uker etter smittetidspunktet. De fleste er deretter asymptomatiske i flere år.

Hiv-sykdom: ved økende immunsvikt følger infeksjoner som candidainfeksjoner i munn og svelg, herpes zoster, luftveisinfeksjoner og herpes simplex utbrudd. Forstørrede lymfeknuter, vekttap, nattesvette, diaré og kroppssmerter er vanlige symptomer.

Aids (acquired immunodeficiency syndrome) er definert som tilstedeværelsen av Kaposi sarkom, Hiv encefalopati med demens, Hiv avmagringssyndrom og typiske opportunistiske infeksjoner som: Pneumocystis pneumoni, residiverende bakterielle pneumonier, candida øsofagitt, tuberkulose, infeksjon med atypiske mykobakterbakterier, kronisk herpes simplex infeksjon, og cytomegalovirus retinit.

Hiv (Humant immunsvikt virus)

Hiv 1 og Hiv 2 (Vest-Afrika) er retrovirus. Diagnostisk er påvisning av Hiv antistoffer, Hiv antigen (p24) eller Hiv RNA. Testene kan være positive 1- 2 uker etter smittetidspunktet, men ved negativt resultat tar man en ny antistoff test etter 3 og 6 måneder for å være sikker idet inkubasjonstiden varierer. Hiv kan smitte videre allerede etter 1-2 uker og før en antistoff test er positiv.

Forekomst

I februar 2006 var 3263 personer registrert som Hiv-smittede i Norge (0,07 %)

Tabell 2

Smittemåter for Hiv meldt til MSIS 1983-2006³

Smittemåte	83-01	2002	2003	2004	2005	2006	Totalt
Heteroseksuell	971	151	153	164	134	164	1737
Smittet mens bosatt i Norge	382	28	34	43	33	42	562
Smittet mens bosatt i utlandet	589	123	119	121	101	122	1175
Homoseksuell	804	30	57	70	56	90	1107
Sprøytemisbruk	457	16	13	15	20	7	528
Mottatt blodprodukt	46	0	0	0	0	0	46
Mor til barn*	27	2	5	1	5	6	35
Annet/ukjent	46	6	10	2	4	9	77
Totalt	2351	205	238	252	219	276	3541

. *vanligvis smittet i utlandet før ankomst i Norge.

Behandling av Hiv

HAART: "Highly active antiretroviral therapy" gis ved CD4 tall under 200 celler/mm³ og ved symptomer på immunsvikt. ¹

Vanligvis gis minst 3 antivirale midler i kombinasjon. Oppfølging med måling av virusmengde og CD4 tall hver 3.-6.mnd. Det finnes 3 typer antivirale midler: revers transkriptasehemmere, proteasehemmere og fusjonshemmere. Behandlingen er livslang og fører til redusert sykkelighet og død samt sterkt redusert smittefare. Hiv-smittede må uansett regnes som smitteførende resten av livet også under behandling. De fleste lever et tilnærmet normalt liv, men behandlingen kan gi betydelige bivirkninger f eks hodepine, abdominalsymptomer, lever, nyre og benmargspåvirkning og økt risiko for hjerte- og kar sykdommer. Hiv-smittede bør pneumokokkvaksineres.

Smitte

Hiv kan smitte ved sex, fødsel og amming og blodsmitte. Smitterisikoen ved heterofilt samleie er beregnet til 0,1 % ¹, inokulasjon gjennom kontaminerte sprøytespisser ved sprøytedeling til 1 % ¹ og ved stikkuhell til 0,3 % ¹. Risiko for smitte fra mor til barn under

svangerskap, fødsel og amming er opptil 30-50 %¹. Ved optimale tiltak: Keisersnitt, profylaktisk behandling av mor med antivirale midler og antiviral behandling til barnet etter fødselen, er det under 2 % risiko for smitte¹.

Posteksposisjonell profylakse(PEP) for Hiv, HBV og HCV²

Stikkuehell med brukte sprøytespisser eller andre spisse blodtilsølte gjenstander, som skalpeller eller suturnåler hvor huden perforeres, gir en risiko for smitte og bør følges derfor opp. Det samme gjelder blodsprut på slimhinne. Blodsøl på hel hud regnes ikke som risikofyllt og bør ikke behandles som stikkuehell. De som stikker seg har ofte frykt for å smittes med Hiv eller hepatittvirus. Ved stikk med kontaminert kanyler er risikoen for smitte 10-30 % for HBV, 3-5 % for HCV og 0,3 % for Hiv infeksjon. Sprøyter henslengt på gaten anslås å stamme fra narkomane, og det er høy forekomst av HC blant stoffmisbrukere, kanskje opptil 80 %. Mange har også hatt HB og noen av disse er smittefarlige. Hiv er derimot sjelden i Norge også blant misbrukere.

Tiltak: Vaske stikkstedet med såpe, vann og spritløsning og forsøke å identifisere smittestatus til kilden. Utenfor sykehus er det sjelden mulig å avdekke smittestatus, selv om blodfylt sprøyte tas vare på. Er det påvist smitte hos kilden, bør den skadde informeres om mulighet for videreføring av smitten seksuelt, og evn. bruke kondom i oppfølgingsperioden.

Ved ukjent smittekilde utenfor sykehus, eller HBV smitte anbefales PEP: Så raskt som mulig og innen 48 timer gis vaksine mot HB og HB immunglobuliner (HBIG). Etter 48 timer har ikke HBIG effekt, da gis kun HBvaksine. Vaksinen gis som hurtigvaksinasjon med en dose ved 0, 1 og 2 måneder og booster etter 1 år. Både vaksine og hyperimmunglobuliner dekkes av folketrygden. Nullprøve er blodprøve samme dag som akseks eller dagen etter med serologi for Hiv, HB, HC. Dette for å dokumentere at pasienten ikke var smittet allerede. Nye prøver for påvisning av smitte tas ved 6 uker, 3 måneder og etter 6 måneder. Ved Hiv-positiv smittekilde er antiviral posteksponeringsprofylakse aktuelt og dette bør gis så fort som mulig, helst innen 2 timer. Behandling i 4 uker anbefales.

For HCV smitte er ingen spesielle tiltak mulig.

Materiale og metoder

Undersøkelsen er retrospektiv og basert på personer som har fremstilt seg for testing og oppfølging etter mulig smitte med Hiv eller hepatitt. Det gjelder etter for eksempel stikkskader på sprøytespisser på gaten, eller stikkuehell med utstyr brukt på pasient eller ved sex. Akseks (aksidentell eksposisjon) er en forkortelse for dette. Personene er registrert og

fulgt opp ved Infeksjonsmedisinsk avdeling ved Ullevål Sykehus i perioden 2000-2005. Det ble tatt en nullprøve helst samme dag, eller dagen etter. Dette for å vite at de ikke var smittet fra før. Deretter innkalles vanligvis til blodprøver etter 6 uker 3 måneder og 6 måneder.

Helsepersonell ved Ullevål og andre sykehus i Oslo området samt personell ved kriminal- og rusinstitusjoner og ikke yrkesrelatert smitteeksponering er registrert. Både stikkskader med sprøyter og annet blodkontaminert utstyr og ved sex, er aktuelle smittemåter som er tatt med. Registrerte variabler for den skadde er: Yrke, kjønn, alder og om vedkommende var vaksinert mot HB, blodprøver og PEP, samt opplysninger om skaden: hvordan og hvor skaden skjedde. For å finne ut mer om risikoen ved hver enkelt skade er det registrert om det var synlig blod, om kilden kommer fra en definert risikogruppe, om kilden er kjent smittebærer (her gjelder både om prøveresultat er bekreftet ved sykehuset og muntlig informasjon fra kilden), og i tilfelle om smittebæreren var positiv for Hiv, HBV eller HCV. Materialet er samlet fra Infeksjonsmedisinsk poliklinikk, som har et kartotek over personer utsatt for akseks. Kartoteket var utgangspunkt for å søke opp journaler til de eksponerte og innhente prøvesvar fra mikrobiologisk laboratorium lagret elektronisk. Dataene ble registrert i excel regneark og analysert i SPSS.

Resultater

Yrkesgrupper

I løpet av 6 år fra 2000-2005 ble 236 skader rapportert til Infeksjonsmedisinsk avdeling ved Ullevål Sykehus. Dette var helsepersonell ansatt ved Ullevål Sykehus og andre Oslo sykehus, ansatte i ambulansetjenesten, rus- og kriminalomsorg. I tillegg møtte personer utsatt for smitte utenfor yrket til oppfølging. Sykepleiere rapporterte flest tilfeller av akseks. Sykepleiere meldte akseks både i boenheter, utenfor sykehus, og på sykehus. Deretter var det skader utenfor sykehus: Ikke-yrkes relatert smitteeksponering som var hyppigst. Det var oftest stikk med sprøytespisser henslengt på gaten.

Tabell 3

Yrker med gjennomsnittlig alder, kjønn og skademåte:

Yrke: (alder)	Skader frekvens	Kjønn K	M	Kutt kniv	Sprut slimh.	Stikk hulnål	Samleie	Voldtekt	Skademåte Andre**	Ukjent
Sykepleier (36)	56 (23,7%)	45	11	2	8	32	-	-	14	-
Ikke (31) yrkesrelatert	51 (21,6%)	23	28	1	5	13	20	10	2	-
Sosialarb. (36)	41 (17,4%)	25	16	2	-	34	-	-	5	-
*Annet (37)	34 (14,4%)	16	18	3	1	11	-	-	18	1
Renholder (39)	16 (6,8%)	7	9	-	1	11	-	-	4	-
Lege (40)	15 (6,4%)	5	10	2	3	4	-	-	6	-
Hjelpepleier (38)	7 (3,0%)	6	1	-	-	5	-	-	2	-
**Student (26)	7 (3,0%)	7	-	-	-	6	-	-	1	-
Bioingeniør (35)	6 (2,5%)	4	2	1	-	4	-	-	1	-
Politi (33)	3 (1,3%)	-	3	-	-	2	-	-	1	-
Totalt (35)	236 (100%)	138 (58%)	98 (42%)	11 (4,6%)	18 (7,6%)	122 (51,7)	20 (8,5%)	10 (4,2%)	54 (23%)	1 (0,4%)

*Yrke: Annet er ambulanspersonell, teknisk personell, portører

**Skademåter: Andre: Skade på blodig glasskår, suturnål, saks, mandreng, lansett, pipette, blodsukkerlansett.

**Student er sykepleierstudenter og legestudenter.

Skademåter

Stikk med hulnål var den vanligste måten å bli utsatt for smitte på. Det ble skilt mellom stikk med hulnål, kutt på kniv, sprut på slimhinne og andre eksposisjonsmåter. Andre er: stikk med blodig glasskår, suturnål, saks, mandreng, pipette og blodsukkerlansett. I tillegg er sex tatt med, delt i heterofilt samleie, homofilt samleie og voldtekt.

Andre eksposisjonsmåter var nest hyppigst. Av seksuell smitteeksponering, ble heterofilt samleie og voldtekt registrert. Heterofilt samleie var 4. vanligste mulige smittemåte. Det var 10 voldtatte som kom til testing. Intet homofilt samleie med smittefare var registrert.

Skadesteder

Av meldte akseks, er flest skjedd utenfor sykehus, med sprøytespisser henslengt på gaten.

Boenheter, er hjem og hospitser for rusavhengige inkludert kriminalinstitusjoner. Boenhetene rapporterte mange akseks.

På sykehuset deles mellom ikke-operative og operative avdelinger. Ikke-operative avdelinger hadde flere som kom til testing enn operative

Tabell 4

Skader fordelt etter avdeling og arbeidstype.:

Avdeling	Skader i frekvens	Skader i prosent
*Utenfor sykehus	71	30,1%
***Boenhet	56	23,7%
**Ikke-operativ	63	26,7%
Operativ	36	15,3%
Ukjent	10	4,2%
Totalt	236	100%
Arbeidstype:		
Arbeid med pasient	110	46%
Ikke i sykehus	62	26,3%
Transport blodprodukter	31	13,1%
Feillagt spiss	26	11%
Håndtering av blod	5	2,1%
Ukjent	2	0,8%
Totalt	236	100%

*Utenfor sykehus er i byen, parker, utenfor institusjoner

**Ikke-operativ er avdelinger: Medisinsk, og intensiv avdeling unntatt kirurgiske avdelinger.

***Boenhet er rusomsorg, hospitser, kirkens bymisjon og fengsel.

Arbeidstype

Her registreres arbeidet personen gjorde i forbindelse med akseks som er registrert. Skade under arbeid med pasient/klient er det vanligste, og utgjør nesten halvparten av tilfellene.

Skade utenfor sykehus kommer deretter med ca en fjerdedel av tilfellene. En del skader skjer med skarpt utstyr som nåler, sprøytespisser, skalpeller, etter at det er kontaminert, altså før det er kastet i riktige beholdere: kalt feillagt spiss, og under avfallstransport. Disse to utgjør til sammen en fjerdedel.

Risikogrupper

I oppgaven er det tatt med om smitekilden kommer fra en risikogruppe. Risikogrupper er grupper som har spesielt høy andel HBV, HCV eller Hiv smittede. Nesten 60 % av kildene for akseks kommer fra risikogrupper. Her er det tatt med narkomane. Narkomane utgjør 78 % av

risikogruppen. Andre i risikogruppen er personer med utenlandsk opprinnelse. Her er personer fra Asia, Afrika og Sør-Amerika tatt med. Totalt er ca 16 % fra utlandet.

Tabell 5 **Høy risiko: Risikogruppe**

Totalt Høy risiko	133	55,9%
Narkoman	104	78,2%
Innvandrere fra Afrika	14	10,5%
Innvandre fra Asia	6	4,5%
Homofil	6	4,5%
Innvandre fra Sør-Amerika	2	1,5%
Bløder	1	0,8%
Ikke Høyrisiko:	37	15,5%
Ukjent risiko	68	28,6%

Blodmengde

I et forsøk på å definere hvor stor fare for smitte den enkelte skaden utgjorde, så vi på om det var registrert eksponering for synlig blod. I 67 % var ingen anmerkning om blodmengde angitt. I 26 % av skadetilfellene ble det oppgitt at det var ikke synlig blod. Bare i 7 % av tilfellene var det registrert at det var synlig blod.

Kilder for akseks, bærerstatus.

Kildene for akseks var ukjente i nesten halvparten av skadene.

For de kjente kildene var det noen få uten smitte 5 %, mens 48 % var sikre smittebærere for HB, HC eller Hiv. Det var 16 tilfeller av dobbeltinfeksjon, for eksempel både Hiv og HC.

HC hadde høyest prevalens blant smittebærerne og utgjorde ca 28 %. Prevalensen for Hiv var 20 %. 9 % var HBV positive (positive for HbsAg). Det er sannsynlig at det var smittebærere også blant de ukjente, så dette er et minste estimat.

Tabell 6: **Kilder for aksidentell eksposisjon, bærerstatus:**

Fordeling smittebærere:				
HB:22 (9%)	HB: 10 (4%)	HB og Hiv:2 (1%)		
HC: 65 (28%)	HC: 50 (21%)	HB og HC: 10 (4%)		
Hiv: 48 (20%)	Hiv: 41 (17%)	Hiv og HC: 5 (2%)		
Totalt Smittebærere: 118 (48%)	Enkeltinfiserte 101 (43%)	Dobbeltinfiserte: 17 (7%)	Ukjent smittestatus: 107 (45%)	Ikke smittebærere: 11 (5%)

Tabell 7: Smittebærerstatus og behandling gitt som posteksposisjonell profylakse:

Smittestatus	Ingen beh	Ukjent om beh. er gitt	HBV vaks	Hiv beh	Hiv beh+ HBV vaks	HBV vaks+ Im.gl	HBV vaks+ Im.gl*+ Hiv beh	Totalt
Ukjent	47	8	26	16	5	4	1	107
HBV	2		6			2		10
HCV	34	1	13	2				50
HBV+HCV	5		5					10
Hiv	6		2	29	4			41
Hiv+HCV	2		1	2				5
Hiv+HBV	1			1				2
Ingen	9		2					11
Totalt	106	9	53	50	9	6	1	236

*Immunglobulin alene ble ikke gitt til noen i studien.

Behandling med posteksposisjonell profylakse (PEP):

Totalt ble 121 av 236 behandlet: 51 %. Blant de som ble eksponert for sikker smittebærer fikk 67/118: 57 % behandling. Behandlingsprosent ved sikker HBV og eller Hiv smitte var 49/68:72 %. Behandlingsandelen var høyest blant de som ikke var vaksinerte og eksponert for HBV, 83 % av dem ble behandlet. 2 personer ble eksponert for dobbelinfeksjon med HBV og Hiv. Av disse fikk bare 1 behandling mot Hiv, ingen av dem fikk behandling mot HBV, den ene av dem var ikke vaksinert mot HB.

HB behandling etter eksponering for HBV, og vaksinasjonsstatus

Ikke tidligere vaksinerte mot HB ble oftere behandlet etter eksponering: 83 % av de som ikke var vaksine mot HB fra før. Vaksinerte fikk i 17 % av tilfellene behandling. Blant dem utsatt for HBV-smitte, var det 2 personer som ikke var vaksinert og som ikke fikk behandling mot HB. Den ene var også eksponert for Hiv, den andre også for HCV. Årsaken til at det ikke ble gitt HB vaksine til disse, er ikke registrert.

Eksponert for smittebærer og antall kontroller etter 0 prøve.

For en del finnes bare en blodprøve, den første blodprøven: 0-prøve, som ble tatt av 96 %. Den relativt største andelen av dem var eksponert for blod fra ikke smittebærende person. 3/11= 27 %. Det var likevel 20 av 118 personer eksponert for kilde med positiv bærerstatus,

altså 17 % av de med sikker smitteeksponering som bare hadde 0-prøve. Av dem eksponert for ukjent bærerstatus hadde 15/107, 14 % bare nullprøve.

Tabell 8: Antall kontrollprøver i tillegg til 0-prøver etter eksponering for smittebærer, ikke smittebærer, eller ukjent smittebærerstatus.

Smittebærerstatus	0 prøver etter 0 prøven	1 prøve etter 0-prøven	2 prøver etter 0-prøven	3 prøver etter 0-prøven	4 prøver etter 0-prøven
HB 22 (9%)	4	0	4	10	4
HC 65 (28%)	10	7	11	27	10
Hiv 48 (20%)	6	4	10	16	12
Sum smittebærere 118 (48 %)	20 (17%)	12 (10%)	25 (21%)	53 (45%)	26 (22%)
Ikke smittebærer11, (5 %)	3 (27%)	1 (9%)	3 (27%)	2 (18%)	2 (18%)
Ukjent smittebærer status107 (45%)	15 (14%)	30 (28%)	17 (16%)	39 (36%)	6 (24%)
Totalt 236 (100%)	38	41	41	89	30

0: Bare tatt 0-prøve, 1: En prøve tatt i tillegg til 0-prøve enten prøve ved 6 uker, 3 mnd, 6 mnd eller 1 år osv.

Tallene i prosent viser andel, i forhold til antall i gruppen med bærerstatus: HBV, HCV og Hiv

Tabell 9: **Antall prøver etter 0-prøven og vaksinasjonsstatus.** Tallene i parentes viser andelen i forhold til antall vaksinerte, ikke vaksinerte og immune (gjennomgått HB infeksjon).

Vaksinasjonsstatus	0	1	2	3	4
Vaksinert 87 (36,9%)	13 (15%)	13 (15%)	16 (18%)	36 (41 %)	9 (10%)
Ikke vaksinert 140 (59,3%)	21 (15%)	25 (18%)	25 (18%)	49 (35%)	20 (14%)
Immun:Gjennomgått HB infeksjon 9 (3,8%)	1 (11%)	3 (33%)	0 (0%)	4 (44%)	1 (11%)
Sum 236 (100%)	35 (15%)	41 (17%)	41 (17%)	89 (38%)	30 (13%)

Det var ikke hyppigere kontroll av ikke vaksinerte. Korrigert i forhold til at de ikke vaksinerte var majoriteten, utgjorde de vaksinerte tvert i mot flertallet som tok flere prøver, etter 0-prøve.

Det er altså ikke slik at de som ikke var vaksinerte hyppigere hadde tatt flere kontrollprøver.

Antall prøver og skademekanisme:

Stikk med hulnål var vanligste skademekanisme med i overkant av 50 % av skadene.

Tabell 10: Antall prøver etter 0-prøven og skademekanisme. Tallene i prosent viser andel i forhold til frekvens av skadene

Eksponering	0 prøver etter 0-prøven	1 prøver etter 0-prøven	2 prøver etter 0-prøven	3 prøver etter 0-prøven	4 prøver etter 0-prøven
Stikk hulnål	20 (16%)	14 (12%)	23 (19%)	51 (42%)	14 (12%)
Andre	8 (15%)	13 (24%)	8 (15%)	20 (37%)	6 (11%)
Kutt kniv	3 (26%)	1 (9%)	2 (18%)	5 (46%)	0 (0%)
Samleie	2 (10%)	5 (25%)	2 (20 %)	5 (25%)	6 (30%)
Sprut slimhinne	2 (11%)	2 (11%)	4 (22%)	7 (39%)	3 (17%)
Voldtekt	0 (0%)	6 (60%)	2 (20%)	1 (10%)	1 (10%)
Totalt 236	35 (15%)	41 (17%)	41 (17%)	89 (38%)	30 (13%)

Det er liten forskjell i antall oppfølgingsprøver tatt av de ulike skadegruppene. Ved å summere relative tall for tatt prøver 2, 3 og 4 ganger etter 0-prøven fant vi at det ble tatt flest prøver etter sprut på slimhinne. Andel som hadde tatt 2 eller flere prøver etter 0-prøve fordelte seg slik på skademekanismene: Sprut på slimhinne: 78 %, samleie 75 %, stikk hulnål 73 %.

Prøvesvar

Det var en person som ble smittet med Hepatitt C (HCV). Vedkommende hadde negativ nullprøve, og møtte ikke igjen til kontroll før etter 3 måneder, da var prøven positiv på HC. Akseks skjedde med stikk på hulnål. Kilden var positiv for HCV og HBV. Den eksponerte fikk vaksine mot HBV. Prøve tatt etter 6 mnd var også positiv for HCV, fortsatt negativ for HBV. Videre prøver er ikke tatt. Det er ukjent om den registrerte stikkskade var det eneste tilfellet hvor vedkommende var utsatt for mulig smitte.

Fire av pasientene var HCV positive ved nullprøvetidspunktet, en av disse hadde også HB. De var da smittet allerede før eksponeringen.

Tabell 11: **Oppfølging: Prøvesvar**

	Tatt prøve		Ikke tatt prøve		Prøvesvar: Antall (prosent av prøvene)			
Nullprøve	227	96%	9	4%	Neg 222	97,8%	B og C:1 0,4%	C: 4 (1,8%)
6 uker	160	68%	76	32%	Neg 159	99,4%		*C: 1 (0,6%)
3 mnd	157	67%	79	34%	Neg 154	98%		*C: 3 (1,9%)
6 mnd	147	62%	89	38%	Neg 144	98%		* C: 3 (2%)
1 år	46	20%	190	81%	Neg 45	98%		*C:1 (2%)

*Av de med positiv prøve etter nullprøven var det 1 som serokonverterte, 4 var positive for HCV, og en også for HBV ved nullprøvetidspunktet, og var da smittet fra før.

Diskusjon

Sykepleiere var den yrkesgruppen som var mest utsatt for stikkskader. Det var i arbeid med pasienter de skadet seg hyppigst. Dette viser også lignende studier fra India⁷ og Sør-Korea⁸ og en tidligere studie fra Ullevål⁹. Sykehuset ble i disse artiklene delt i operative og ikke operative avdelinger. Ikke operative sykehus avdelinger ble definert som medisinske og intensivavdelinger unntatt kirurgisk avdelinger, som er operative. I de 3 studiene er det likt at uhellene på sykehus rapporteres oftest fra ikke-operative avdelinger. Dette kan være uttrykk for høyere rapportering på medisinske avdelinger fremfor kirurgiske og innad i yrkesgrupper som blant sykepleiere som muligens kan være raskere til å rapportere aksidentell eksposisjon enn leger. I denne studien er det også tatt med andre enn helsepersonell. Det var utenfor sykehuset de fleste smitteeksponeringer ble rapportert i denne studien.

En stor andel av antatte smittekilder tilhørte risikogrupper. Det kan tyde på at få kommer til testing hvis de ikke tror de kan være utsatt for smitte. Sikre smittebærere utgjorde en stor andel. Bærerstatus for HCV er 27 % (180 X økt), Hiv 20 % (300 X økt) og HBV 9 % (30 X økt) i forhold til prevalensen i den norske befolkningen. Det er da regnet med prevalenser på henholdsvis HC 0,1-0,2 %, Hiv 0,07 % og HB 0,3 %.

Flere kom til testing og behandling hvis det var kjent smittebærerstatus. Mange av disse kom imidlertid ikke til de anbefalte oppfølgingsprøvene ved avdelingen. De kan imidlertid ha tatt anbefalte prøver et annet sted uten at dette er registrert.

En pasient serokonverterte til HC. Risikoen for HC overføring ved stikk med forurenset hulnål er 3 %. Det var 65 HC positive kilder, så det var ikke uventet. ($3\% \times 65 = 1,95$.)

Ingen personer serokonverterte til HB eller Hiv.

For HBV er transmisjonsrate ca 30 % etter stikkskade. Det var 22 personer utsatt for dokumentert eksposisjon fra HBV-positive smittebærere. Uten vaksine eller PEP skulle man da statistisk forventet at $30\% \times 22 = 7$ serokonverterte. Vaksine gir effektiv beskyttelse mot HBV smitte. Av de som ble eksponert for HBV var 10 vaksinert, 12 var ikke vaksinert. Av de 12 ikke vaksinerte fikk 10 PEP, så bare 2 hadde 30 % risk for serokonvertering, det blir 0,6, og stemmer bra med at ingen i materialet ble smittet.

Hiv har en antatt transmisjonsrate på 0,3 % ved stikkuehell på infisert sprøyte, 1 % ved sprøytedeling, 0,1 % ved heterofilt samleie. Det var 48 Hiv-positive smittebærere. Dette gir statistisk om man regner med høyeste risk ved deling av kontaminerte sprøyter: $1\% \times 48 = 0,5$ forventet å serokonvertere. Ingen serokonverterte i studien, 75 % av de som ble utsatt for dokumentert hiv positiv kilde, fikk også PEP, som nedsetter risiko ytterligere.

Første gangs blodprøver var nesten fullstendig 96 %, men dalende ved kontroller ved 6 uker og 3 mnd: 70 % oppmøte, 6 mnd: 60 %. Det ble tatt oppfølgingsprøve etter 1 år av 20 %. Dette kan være fordi den skadde ikke opplevde at risikoen for smitte som høy, eller at opplegget med testing ble for krevende. I forhold til å angi risiko, var det sjelden angitt om det var synlig blod. Det største problemet med oppfølgingen var at også en del personer eksponert for blod fra sikre smittebærere, kun møtte til nullprøve. Dette utgjorde 20 av 118 personer, altså 17 % av de med sikker smitte eksponering. 15/107 eksponert for blod med ukjent

bærerstatus, altså 14 %, møtte kun til nullprøven. Disse personene kan ha serokonvertert uten at studien har registrert det og uten å vite om det selv. Risikoen for smitteoverføring var vanskelig å bedømme i mange tilfeller.

I denne undersøkelsen fikk omtrent halvparten totalt utsatt for akseks PEP. Ved sikker smitte var andelen opptil 75 %, og 83 % til de utsatt for HB smitte, som ikke var vaksinerte. Av de som var vaksinerte før de ble utsatt for mulig smitte, fikk 30 % behandling. Gjennomføring av profylakse hos majoriteten av de som antakelig har hatt størst risiko for å bli smittet må antas å bidra sterkt til at ingen er smittet med HBV.

I tidligere studier er det sett på effekt av HB vaksiner som posteksposisjonell profylakse¹², Artikkelen diskuterer om vaksiner alene kan erstatte HBIG og vaksine, som etter retningslinjene skal gis i noen tilfeller. I studien, som ble utført på sjimpanser, ble det gitt HB vaksiner med 3 injeksjoner over kortere intervaller, kalt hurtigvaksiner. Siden HB i gjennomsnitt har en inkubasjonstid på 60-90 dager, var hypotesen at hurtig vaksiner ville være effektivt. Vaksinene ble gitt med 1. dose noen timer etter HB inokulasjon, 2. dose etter 2 og 6 uker. Vaksineren skulle virke ved å øke antiHBs til et beskyttende nivå i løpet av inkubasjonstiden. Studien er for liten til å konkludere med at HB vaksiner alene er like effektiv som HBIG og HB vaksiner. Det er vist at barn født av HB positive mødre, har større risiko for å smittes perinatalt med HB hvis det får vaksine som eneste behandling¹⁰. Behandling med vaksiner krever at pasienten får vaksine tre ganger. Et resultat i studien var at nesten 20 % utsatt for sikker smittebærer, ikke tok oppfølgingsprøver eller fullførte vaksineren. Det kan derfor være av avgjørende betydning å komme til med mest effektiv behandling fra starten, f eks HBIG sammen med en første vaksine, om dette gir mer effektiv smittebeskyttelse.

Konklusjon.

Sykepleiere som stakk seg på hulnål var vanligste rapporterte skademåte. Dette var tilfelle både på sykehus og i boenheter. I boenhetene var det særlig høy smittebærerprevalens, her var det narkomane som oftest var kilder.

Nest mest rapporterte skademåte var stikk på sprøytespisser henslengt på gaten og i søppelkasser og lignende utenfor sykehus, og ikke i yrkessammenheng.

Nesten halvparten var eksponert for materiale (hovedsakelig blod) fra sikre smittebærere: Vanligst var HCV: 28 %, Hiv: 20 % og HBV: 9 %.

Oppfølgingen etter rapporterte uhell var blodprøvetaking med 0-prøve så raskt som mulig etter skaden, oppfølgingsblodprøver etter 6 uker, 3 mnd, 6 mnd og opptil 1 år.

Posteksposisjonell profylakse (PEP) ble gitt til totalt 50 %.

0-prøven ble tatt av nær alle, oppfølgingsprøver er ikke gjennomført hos en del. En andel på ca 20 % utsatt for sikre smittebærere, hadde bare tatt 0-prøve. Blant de eksponert for blod med ukjente smittebærerstatus var det 14 % hvor det bare fantes 0-prøve. Oppfølgingen var likevel mer intensiv hos de eksponert for sikre smittebærere. De tok flere blodprøver etter 0-prøven og behandlingsandelen som varierte fra 50 % totalt, var høyest hos de eksponert for sikre smittebærere, HB og eller Hiv: 75 %, og høyest for HBV utsatte, som ikke var vaksinerte: 85 %.

I studien var det en person som serokonverterte overfor HCV, ingen overfor HBV eller Hiv. HC var vanligst og hadde høy prevalens blant smittebærerne, og det finnes ingen profylakse mot HCV infeksjon.

Ut fra smitterisiko for HBV kunne man statistisk forventet at det uten behandling i form av PEP ville være 7 som serokonverterte. Det er sannsynlig at effektiv PEP og vaksinerings hos 40 % i forkant, har gjort at ingen er smittet med HBV. Få i denne oppgaven fikk behandling med HB immunglobuliner. Når ingen ble smittet med HB, er ikke dette nok til å si at vaksine alene gjør nytten, til det trengs flere studier.

Hiv har lavere transmisjonsrate, og det var statistisk ikke forventet at noen skulle smittes i dette materialet.

Behandlingen av HC, HB og Hiv har blitt bedre. Når det gjelder HC oppnås ikke påvisbar HCV PCR i 20-60 % av tilfellene. Ved behandling med nukleosidanaloger mot HB kan man supprimere viremi hos de fleste pasienter med HBV og dermed redusere frekvensen av HCC betydelig. Behandlingen forlenger levetiden. For HB er vaksinerings effektivt. I denne studien var omtrent 40 % vaksinerte.

Litteratur:

¹Smittervernhandboka for kommunehelsetjenesten 3. utg 2005, Folkehelseinstituttet ISBN 1500-8749

² Infectious disease, Mandell G, Bennett J., Dolin R. Ed Elsevier 2005.

³ Nasjonalt folkehelseinstitutt: Meldingssystem for smittsomme sykdommer, <http://www.msis.no>. 9.4.07

⁴ Zanetti AR, Mariano A, Romanò L et al. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicentre study. *The Lancet* 2005; Vol. 366; 1379-84

⁵ Jay H. Hoofnagle. Hepatitis B preventable- and now treatable, *The New England Journal of Medicine* 2006 354;1074-6

⁶ Gjørup I.E., Skinhøj P. New aspects on the natural history of Chronic Hepatitis B infection. Implication for therapy, *Scand j. Of Infectious disease* 2003, 35; 808-13

⁷ Mehta A, Rodrigues C. Needlestick injuries in a tertiary care centre in mumbai, India.; *Journal of hospital infection* 2005, 60;368-73

⁸ H.S Oh, Se Yi. Epidemiological characteristic of occupational blood exposures of healthcareworkers in a university hospital in South Korea for 10 years; *Journal of hospital infection* 2005, 60;269-75

⁹ Dobloug, J.H, Årva P, Vatn S. Smitterisiko for hepatitt B og humant immunsviktivirus blant ansatte ved norske sykehus, *Tidsskr, Nor lægeforening* 1990, 110;2660-2

¹⁰ MMWR recommendations and reports, Updated Us Public Health service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis, 2001, 50;1-42

¹¹ Rojahn A., Wathne K.O. Hepatitt C hos barn, *Tidsskr, Nor lægeforening* 2002, 122;1985-8

¹² Iwarson S., Wahl M. Successful postexposure vaccination against hepatitis B in chimpanzees, *Journal of medical virology* 1988, 25;433-439

¹³ Robinson D. M, Scott L. J, Plasker G. Entecavir a review of its use in chronic hepatitis B, *Drugs* 2006, 66;1605-22

