

## **ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΚΘΕΣΗ ΣΤΟΥΣ ΙΟΥΣ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β ΚΑΙ C.**

Η μετάδοση του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV) σε επαγγελματίες υγείας γίνεται συνήθως μετά από επαφή με μολυσμένο αίμα ή σωματικά υγρά, διαδερμικά (μέσω τρυπήματος με βελόνα), ή λύση της συνέχειας του δέρματος (π.χ. ψωρίαση, έκζεμα, εγκαύματα, τραύματα, εκδορές) ή μέσω των βλεννογόνων (άμεση επαφή σωματικών υγρών με βλεννογόνο).

Το αίμα σε σχέση με τα υπόλοιπα βιολογικά υγρά περιέχει μεγαλύτερη ποσότητα του ιού. Έτσι τα περισσότερα βιολογικά υγρά δεν αποτελούν ικανό μέσο μετάδοσης (εκτός εάν περιέχουν αίμα).

Ο HBV είναι εξαιρετικά μολυσματικός και μπορεί να μεταδοθεί απουσία ορατού αίματος, δεδομένου ότι επιβιώνει σε επιφάνειες στο περιβάλλον για τουλάχιστον επτά (7) ημέρες.

Αν και το τρύπημα με βελόνα αποτελεί τον συχνότερο τρόπο έκθεσης επαγγελματιών υγείας στον ιό, ωστόσο αντιπροσωπεύει ένα μικρό ποσοστό μολύνσεων από τον HBV. Σε πολλές περιπτώσεις, όταν διερευνήθηκε ο πιθανός τρόπος μετάδοσης του ιού σε επαγγελματίες υγείας δεν τεκμηριώθηκε προηγούμενη διαδερμική έκθεση.

Η πιθανότητα μετάδοσης του ιού είναι μεγαλύτερη σε περιπτώσεις έκθεσης σε αίμα ατόμου που έχει θετικό και το e αντιγόνο του HBV (HBeAg).

Σε μελέτες επαγγελματιών υγείας που είχαν εκτεθεί σε αίμα ατόμου με HBV λοίμωξη (HBsAg+ και HBeAg+), ο κίνδυνος να μολυνθούν μετά από τρύπημα με βελόνα ήταν 37% -62%. Στην περίπτωση που ο ασθενής είναι HBsAg+ αλλά HBeAg -, ο κίνδυνος μόλυνσης ήταν 23%-37%.

Ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV) μεταδίδεται όπως και ο HBV, αλλά η πιθανότητα μετάδοσης είναι μικρότερη και προϋποθέτει επαφή με αίμα δεδομένου ότι η συγκέντρωση του HCV είναι αμελητέα στα άλλα σωματικά υγρά.

Μετά από έκθεση σε βελόνα ή αιχμηρό αντικείμενο με αίμα ατόμου θετικό για τον HCV ο κίνδυνος μόλυνσης είναι περίπου 1,8%.

Επίσης, σημειώνεται ότι ο HCV επιβιώνει στο περιβάλλον πολύ λιγότερο σε σχέση με τον HBV [μέχρι δεκαέξι (16) ώρες].

Η στρατηγική προφύλαξης έναντι μόλυνσης με τους HBV και HCV, στο υγειονομικό προσωπικό, περιλαμβάνει:

1. την εφαρμογή των βασικών μέτρων προφύλαξης σε κάθε ασθενή
2. τον εμβολιασμό για τον HBV όλου του υγειονομικού προσωπικού και
3. την εφαρμογή πρωτοκόλλου εκτίμησης της έκθεσης, αντιμετώπισης και παρακολούθησης, μετά από κάθε επαγγελματικό ατύχημα

Ως υγειονομικό προσωπικό στην παρούσα αναφορά, ορίζονται οι ιατροί, οδοντίατροι, νοσηλευτές, εθελοντές, φοιτητές, εργαζόμενοι σε εργαστήρια, τραυματιοφορείς, προσωπικό ΕΚΑΒ, εργαζόμενοι στην καθαριότητα, διευθέτηση κι αποκομιδή απορριμμάτων, άτομα δηλαδή που κατά την εργασία τους έρχονται σε στενή επαφή με ασθενείς ή αίμα ή άλλα σωματικά υγρά.

Ως επαγγελματική έκθεση ορίζεται κάθε τυχαία έκθεση σε δυνητικά μολυσματικά σωματικά υγρά ή αντικείμενα, κατά τη διάρκεια της εργασίας.

## A. Βασικά μέτρα προφύλαξης

Κεντρικά σημεία αποτελούν το πλύσιμο των χεριών μετά από κάθε επαφή με ασθενή, η χρησιμοποίηση προστατευτικών φραγμών (γάντια) και ο προσεκτικός χειρισμός και η ασφαλής διεύθετηση κάθε αιχμηρού αντικειμένου.

Όλοι οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να συμμορφώνονται με τις οδηγίες για έλεγχο της μόλυνσης και να ακολουθούν τις βασικές προφυλάξεις, συμπεριλαμβανομένης της εφαρμογής των ασφαλών πρακτικών, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος έκθεσης σε αίμα ή άλλα βιολογικά υγρά.

### ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΧΕΙΡΗΣΗ ΑΙΧΜΗΡΩΝ ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΩΝ

Μην επανατοποθετείτε το κάλυμμα στις βελόνες
Απορρίψτε τα αιχμηρά αντικείμενα στο κυτίο αιχμηρών αντικειμένων
Μη βγάζετε βελόνες από τα κυτία αιχμηρών αντικειμένων
Μη σπρώχνετε τις βελόνες μέσα στα κυτία αιχμηρών αντικειμένων
Αντικαταστήστε τα κυτία όταν γεμίσουν μέχρι τα 3/4
Μην απορρίπτετε τα αιχμηρά αντικείμενα με το αιχμηρό μέρος προς τα επάνω
Μην ακουμπάτε αιχμηρά αντικείμενα στις κλίνες των ασθενών
Μην τοποθετείτε βελόνες στις τσέπες σας
Μην ανοίγετε κλειστά και γεμάτα κυτία αιχμηρών αντικειμένων
Μην πετάτε αιχμηρά αντικείμενα σε πλαστικούς σάκους απορριμμάτων
Μην ανταλλάσσετε αιχμηρά αντικείμενα χέρι με χέρι
Πεταμένες βελόνες μαζεύονται ΜΟΝΟ με τη χρήση λαβίδας
Αναφέρετε ΑΜΕΣΑ τυχόν ατυχήματα στην Επιτροπή Νοσοκομειακών Λοιμώξεων
Ζητήστε να υπάρχουν στο χώρο εργασίας σας, αφίσες που υπενθυμίζουν τις ασφαλείς πρακτικές
Πάρτε μέρος σε προγράμματα συνεχιζόμενης εκπαίδευσης

## **B. Εμβολιασμός έναντι του ιού HBV**

### **Σχήμα εμβολιασμού – επαναληπτικές δόσεις.**

Όλο το υγειονομικό προσωπικό πρέπει να εμβολιάζεται έναντι του HBV και κατά προτίμηση πριν την έναρξη της εργασίας του. Επαγγελματίες υγείας στους οποίους δεν επιβεβαιώνεται ο εμβολιασμός έναντι του HBV, θα πρέπει να θεωρούνται ανεμβολίαστοι. Οι υπηρεσίες πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας θα πρέπει να αναζητούν τεκμηρίωση των δόσεων έναντι του HBV όταν είναι εφικτό, για να αποφεύγεται ο περιττός εμβολιασμός.

Επίσης, θα πρέπει να ενθαρρύνεται ο εμβολιασμός έναντι του HBV στους επαγγελματίες υγείας για τη βελτίωση της προστασίας τους και την επίτευξη του στόχου για εμβολιασμό του 90% των επαγγελματιών υγείας έως το 2020. Η χορήγηση του εμβολίου γίνεται ενδομυϊκά στο δελτοειδή μυ, σε τρεις δόσεις: 0, 1 και στους 6 μήνες. Εναλλακτικά, μπορεί να χορηγηθεί σε 4 δόσεις (επιταχυνόμενο σχήμα): 0, 1, 2 και 12 μήνες, ιδιαίτερα σε ανοσοκατασταλμένους ή σε περιπτώσεις που απαιτείται ταχεία ανοσοποίηση (π.χ. σε περιπτώσεις μετά από έκθεση). Σε περίπτωση μη τήρησης του χρονοδιαγράμματος ο εμβολιασμός πρέπει να συνεχίζεται και να μην ξεκινά από την αρχή. Η ανοσολογική απάντηση δεν επηρεάζεται, αν, για την ολοκλήρωση του εμβολιασμού, χρησιμοποιηθούν εμβόλια διαφορετικών κατασκευαστριών εταιριών.

Το εμβόλιο έναντι του HBV είναι ασφαλές κι αποτελεσματικό, παρέχοντας προφύλαξη (>95%) πριν και μετά από έκθεση σε μολυσματικό υλικό.

Τίτλος αντισωμάτων anti-HBs  $\geq 10$  IU/L μετά από εμβολιασμό, θεωρείται προστατευτικός έναντι του HBV.

Μετά από τον εμβολιασμό, οι προστατευτικοί τίτλοι αντισωμάτων (anti-HBs) μειώνονται σε χαμηλά ή μη ανιχνεύσιμα επίπεδα στο 13-60% των ατόμων, μετά από 9-15 χρόνια. Τα επίπεδα ποικίλλουν ανάλογα με την ηλικία εμβολιασμού. Ωστόσο, μελέτες μακράς παρακολούθησης σε επαγγελματίες υγείας και άλλες ομάδες υψηλού κινδύνου έδειξαν ότι η ανοσολογική μνήμη παραμένει άθικτη για  $\geq 22$  έτη μετά τον εμβολιασμό.

Για να προσδιοριστεί η παρουσία ανοσολογικής μνήμης σε επαγγελματίες υγείας που είχαν εμβολιαστεί παλαιότερα μπορεί να γίνει μία αναμνηστική δόση εμβολίου. Επαγγελματίας Υγείας με απόκριση  $\geq 10$  IU/L μετά από τη δόση πρόκλησης θεωρείται προστατευμένος.

Με βάση τα βιβλιογραφικά δεδομένα έως σήμερα, δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι οι επαναληπτικές δόσεις εμβολίου (booster) χρειάζονται για τις 2 πρώτες δεκαετίες μετά από επιτυχή εμβολιασμό και ως εκ τούτου, περιοδικοί έλεγχοι τίτλου αντισωμάτων δεν συνιστώνται.

Ανοσοκατασταλμένα άτομα (π.χ. επαγγελματίες υγείας με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια) ανταποκρίνονται σε μικρότερο βαθμό από τους υγιείς και χρειάζονται μεγαλύτερες (διπλάσιες) ή περισσότερες δόσεις του εμβολίου.

Έτσι, συνιστάται ο έλεγχος τίτλων αντισωμάτων κάθε 6-12 μήνες και η χορήγηση επαναληπτικών δόσεων, με σκοπό τη διατήρηση τίτλων anti-HBs  $> 10$  IU/L.

### **Έλεγχος δεικτών ηπατίτιδας προ του εμβολιασμού.**

Πριν τη χορήγηση της πρώτης δόσης εμβολίου συστήνεται ορολογικός έλεγχος όλων των επαγγελματιών υγείας, που περιλαμβάνει HBsAg, anti-HBc και anti-HBs. Επί αρνητικών αποτελεσμάτων συνιστάται εμβολιασμός.

Η ανεύρεση μεμονωμένου anti-HBc (HBsAg και anti-HBs αρνητικά) έχει τέσσερις πιθανές ερμηνείες:

- Περίοδος παραθύρου σε οξεία λοίμωξη (μέτρηση IgM anti-HBc).
- Ύπαρξη φυσικής ανοσίας με μη ανιχνεύσιμους τίτλους anti-HBs ή ψευδώς θετικό anti-HBc (χορήγηση μιας δόσης εμβολίου και ανεύρεση τίτλου anti-HBs  $\geq 50$  IU/L μετά από ένα μήνα, είναι ενδεικτική ύπαρξης φυσικής ανοσίας, ενώ στην αντίθετη περίπτωση, ολοκληρώνεται ο εμβολιασμός με δύο επιπλέον δόσεις, θεωρώντας ότι πρόκειται για ψευδώς θετικό anti-HBc).
- Χρόνιοι φορείς με μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HBsAg (μέτρηση HBV DNA).

### **Ανταπόκριση στον εμβολιασμό.**

Όλοι οι επαγγελματίες υγείας που εμβολιάστηκαν πρόσφατα ή ολοκλήρωσαν πρόσφατα τον εμβολιασμό θα πρέπει να ελέγξουν τον τίτλο anti-HBs 1-2 μήνες μετά την ολοκλήρωση του σχήματος εμβολιασμού.

- Πλήρως εμβολιασμένοι επαγγελματίες υγείας με anti-HBs  $\geq 10$  IU/L θεωρούνται άνοσοι για την ηπατίτιδα Β. Τα άτομα αυτά έχουν μακροχρόνια προστασία και δεν χρειάζονται περαιτέρω έλεγχοι για την αξιολόγηση των επιπέδων anti-HBs.
- Πλήρως εμβολιασμένοι επαγγελματίες υγείας με anti-HBs  $< 10$  IU/L θα πρέπει να λάβουν μια επιπλέον δόση του εμβολίου και ακολούθως να γίνει έλεγχος anti-HBs 1-2 μήνες αργότερα. Εάν τα επίπεδα των anti-HBs παραμένουν  $< 10$  IU/L, θα πρέπει να λάβουν 2 επιπλέον δόσεις εμβολίου (συνήθως 6 δόσεις συνολικά) και ακολούθως να γίνει επανέλεγχος των anti-HBs 1-2 μήνες μετά την τελευταία δόση. Εναλλακτικά, μπορεί να είναι πιο πρακτικό για πολύ πρόσφατα εμβολιασμένους επαγγελματίες υγείας με anti-HBs  $< 10$  IU/L να λάβουν 3 διαδοχικές πρόσθετες δόσεις εμβολίου (συνήθως 6 δόσεις συνολικά) και ακολούθως εξέταση anti-HBs 1-2 μήνες μετά την τελευταία δόση.

Άτομα που έχουν μετρήσιμα αλλά χαμηλά (δηλ. 1-9 IU/L) επίπεδα anti-HBs μετά την αρχική σειρά εμβολίων έχουν καλύτερη ανταπόκριση στον επαναληπτικό εμβολιασμό από ότι τα άτομα που δεν έχουν μετρήσιμα anti-HBs.

Σημειώνεται ότι επανεμβολιασμός με 3 δόσεις με υψηλότερη δοσολογία (40  $\mu$ g) βελτίωσε το ποσοστό των μη ανταποκρινόμενων επιτυγχάνοντας προστατευτικά anti-HBs επίπεδα  $\geq 10$  IU/L.

## **Παθητική ανοσοποίηση των επαγγελματιών υγείας που εκτέθηκαν στον ιό της Ηπατίτιδας Β**

Η υπεράνοση γ-σφαιρίνη (HBIG) περιέχει υψηλούς τίτλους αντισωμάτων έναντι του αντιγόνου επιφανείας (anti-HBs) και παρέχει παθητική ανοσοποίηση με προσωρινή προστασία (3-6 μηνών).

Στα άτομα που δεν ανταποκρίνονται στον εμβολιασμό, χορηγείται HBIG μόνο μετά από έκθεση στον HBV. Η δόση ενηλίκων HBIG είναι 0,06 mL/kg και χορηγείται ενδομυϊκά (στο δελτοειδή ή το γλουτιαίο) ώστε να χορηγηθεί ο μεγάλος όγκος HBIG που απαιτείται. Η HBIG μπορεί να χορηγηθεί ταυτόχρονα με το εμβόλιο της ηπατίτιδας Β, αλλά σε διαφορετική θέση ένεσης.

### **Ασφάλεια**

Το πλάσμα από το οποίο παρασκευάζεται η HBIG υποβάλλεται σε έλεγχο για HBsAg, HCV και HIV. Επιπλέον, η διαδικασία που χρησιμοποιείται για την προετοιμασία της HBIG απενεργοποιεί τους HBV, HCV και τον HIV από το τελικό προϊόν.

Δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν μετάδοση HBV, HCV ή HIV λοίμωξης μέσω της HBIG που διατίθεται στο εμπόριο. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση της HBIG, είναι σπάνιες (αλλεργική αντίδραση).

### **Αποτελεσματικότητα**

Η αποτελεσματικότητα της χορήγησης HBIG και του εμβολίου σε έκθεση έχει επιβεβαιωθεί από ανάλογες μελέτες. Η έγκαιρη χορήγηση της HBIG εντός 24-48 ωρών αυξάνει την αποτελεσματικότητα.

Όσο πιο γρήγορα χορηγείται HBIG μέσα στην πρώτη εβδομάδα από την έκθεση σε αίμα θετικό για το HBsAg παρέχει περίπου 75% προστασία από τη μόλυνση με HBV. Η HBIG μπορεί να παρατείνει την περίοδο επώασης της μόλυνσης από τον HBV σε άτομα που αναπτύσσουν λοίμωξη. Δεν υπάρχει συγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας μεταξύ χορήγησης μόνο HBIG έναντι συνδυασμού HBIG και πλήρους εμβολιασμού σε επαγγελματίες υγείας μετά από έκθεση.

Αντίθετα, σε νεογνά HBsAg (+) μητέρων, η χορήγηση της HBIG, σε συνδυασμό με την πρώτη δόση του εμβολίου έναντι του HBV υπερτερεί σημαντικά έναντι της χορήγησης μόνο HBIG.

### **Γ. Διαχείριση μετά την έκθεση**

Τραύματα και εκδορές του δέρματος που έχουν έρθει σε επαφή με αίμα ή άλλα βιολογικά υγρά πρέπει να πλυθούν με σαπούνι και νερό, οι βλεννογόνοι επίσης πρέπει να εκπλυθούν με νερό. Η χρήση αντισηπτικών (π.χ., 2% -4% χλωρεξιδίνης) για περιποίηση του τραύματος ή για ξέπλυμα και συμπίεση της πληγής περαιτέρω δεν έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν τον κίνδυνο μετάδοσης. Ωστόσο, η χρήση αντισηπτικών δεν αντενδείκνυται.

Ακολούθως θα πρέπει να ελέγχεται η πηγή εφόσον είναι γνωστή και αφού προηγηθεί η λήψη της συναίνεσης του ατόμου σύμφωνα με τους ισχύοντες νόμους. Όταν η πηγή - ασθενής είναι άγνωστη (π.χ., όπως συμβαίνει σε ένα τρύπημα με βελόνα στα σκουπίδια), θα πρέπει ο επαγγελματίας υγείας που έχει εκτεθεί να αντιμετωπίζεται ως αν η πηγή ήταν HBsAg-θετική.

Για τους επαγγελματίες υγείας που εκτίθενται και είναι ανεμβολίαστοι ή ατελώς εμβολιασμένοι, θα πρέπει η χορήγηση εμβολίου και HBIG να γίνεται όσο το δυνατό νωρίτερα (κατά προτίμηση εντός 48 ωρών) μετά την έκθεση. Ο έλεγχος anti-HBs του επαγγελματία υγείας που έλαβε HBIG θα πρέπει να γίνεται όταν δεν θα ανιχνεύονται πλέον τα anti-HBs από τη χορηγούμενη HBIG δηλαδή 6 μήνες μετά τη χορήγηση.

Αναλυτικές οδηγίες στους επισυναπτόμενους Πίνακες 1 και 2.

### **Ομάδα Εργασίας:**

Γεωργία Νικολοπούλου  
Αναστασία Ζησούλη  
Δημήτρης Κουντουράς  
Μαρία Καντζανού  
Βάνα Παπαευαγγέλου

### **Βιβλιογραφία**

- 1.CDC Guidance for Evaluating Health – Care Personnel for Hepatitis B Virus Protection and for Administering Postexposure Management Centers for Disease Control and Prevention MMWR Recommendations and Reports/Vol. 62/No. 10 December 20,2013
- 2.US Public Health Service. Updated U.S. Public Health Service guidelines or the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. MMWR 2001;29:50(No. RR-11).
- 3.CCDDR, Proceedings of the Consensus Conference on Infected Health Care Workers: Risk for transmission of Bloodborne Pathogens. 1998/ Volume: 24 S4.
- 4.Bond WW, Favero MS, Petersen NJ, et al. Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week. Lancet 1981;1:550–1.
- 5.Rosenberg JL, Jones DP, Lipitz LR, Kirsner JB. Viral hepatitis: an occupational hazard to surgeons. JAMA 1973;223:395–400
- 6.RED BOOK 2018–2021Report of the Committee on Infectious Diseases
- 7.CDC. Healthy people topics and objectives index. Available at <http://www.healthypeople.gov/2020/topicsobjectives2020/default.aspx>.
- 8.CDC. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part II: immunization of adults. MMWR 2006;55(No. RR-16); quiz.
- 9.McMahon BJ, Dentinger CM, Bruden D, et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccine: results of a 22-year follow-up study and response to a booster dose. J Infect Dis 2009;200:1390–6.
- 10.Advisory Committee on Immunization Practices. Reilly M. Evidence for cost-effectiveness analysis: non-cost related model inputs. Atlanta, Georgia: CDC; 2012. Available at <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/min-archive/min-jun12.pdf>.

- 11.**Tohme RA, Ribner B, Huey MJ, Spradling PR. Hepatitis B vaccination coverage and documented seroprotection among matriculating healthcare students at an academic institution in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011;32:818–21.
- 12.**Williams JL, Christensen CJ, McMahon BJ, et al. Evaluation of the response to a booster dose of hepatitis B vaccine in previously immunized Healthcare workers. *Vaccine* 2001;19:4081–5.
- 13.**Poovorawan Y, Chongsrisawat V, Theamboonlers A, et al. Evidence of protection against clinical and chronic hepatitis B infection 20 years after infant vaccination in a high endemicity region. *J Viral Hepat* 2011;18:369–75.
- 14.**Zhu CL, Liu P, Chen T, et al. Presence of immune memory and immunity to hepatitis B virus in adults after neonatal hepatitis B vaccination. *Vaccine* 2011; 29:7835–41.
- 15.**European Consensus Group 2003
- 16.**CDC, European Recommendations 2002
- 17.**CDC. Immunization of health-care personnel: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2011;60(No. RR-7).
- 18.**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.
- 19.**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.
- 20.**Hadler SC, Margolis HS. Hepatitis B immunization: vaccine types, efficacy, and indications for immunization. *Curr Clin Top Infect Dis* 1992;12:282–308.
- 21.**Clemens R, Sanger R, Kruppenbacher J, et al. Booster immunization of low- and non-responders after a standard three dose hepatitis B vaccine schedule—results of a post-marketing surveillance. *Vaccine* 1997;15:349–52.
- 22.**Craven DE, Awdeh ZL, Kunches LM, et al. Nonresponsiveness to hepatitis B vaccine in health care workers. Results of revaccination and genetic typings. *Ann Intern Med* 1986;105:356–60.
- 23.**Bertino JS Jr, Tirrell P, Greenberg RN, et al. A comparative trial of standard or high-dose S subunit recombinant hepatitis B vaccine versus a vaccine containing S subunit, pre-S1, and pre-S2 particles for revaccination of healthy adult nonresponders. *J Infect Dis* 1997;175:678–81.
- 24.**Goldwater PN. Randomized, comparative trial of 20 micrograms vs 40 micrograms Enderix B vaccine in hepatitis B vaccine non-responders. *Vaccine* 1997;15:353–6.
- 25.**CDC, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Use of Vaccines and Immune Globulins in Persons with Altered Immunocompetence *MMWR* 1993 / 42(RR-04).
- 26.**Grady GF, Lee VA, Prince AM, et al. Hepatitis B immune globulin for accidental exposures among medical personnel: final report of a multicenter controlled trial. *J Infect Dis* 1978;138:625–38.

- 27.** Seeff LB, Wright EC, Zimmerman HJ, et al. Type B hepatitis after needlestick exposure: prevention with hepatitis B immune globulin. Final report of the Veterans Administration Cooperative Study. *Ann Intern Med* 1978;88:285–93.
- 28.** Krugman S, Giles JP, Hammond J. Viral hepatitis, type B (MS-2 strain) prevention with specific hepatitis B immune serum globulin. *JAMA* 1971;218:1665–70.
- 29.** Wauters JP, Leski M. Delayed hepatitis after treatment with hepatitis B immune serum globulin. *BMJ* 1976;2:19–20.
- 30.** CDC. Updated CDC recommendations for the management of hepatitis B virus-infected health-care providers and students. *MMWR* 2012;61(No. RR-3).
- 31.** European recommendations for the management of healthcare workers occupationally exposed to hepatitis B virus and hepatitis C virus Article *in* *Eurosurveillance: bulletin europeen sur les maladies transmissibles* European communicable disease bulletin · November 2005