



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu

*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Effectevaluatie Preventie Perinatale HBV-transmissie

*Cohort 01-01-2003 – einde onderzoek
(09-05-2011)*

RIVM rapport 210011002/2012

F.M. van Heiningen | S.J.M. Hahné |

H.J. Boot | H.E. de Melker



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Effectevaluatie Preventie Perinatale HBV-transmissie

Cohort 01-01-2003 – einde onderzoek (09-05-2011)

RIVM Rapport 210011002/2012

Colofon

© RIVM 2012

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: 'Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave'.

F.M. van Heiningen, S.J.M. Hahné, H.J. Boot, H.E. de Melker

Contact:
S.J.M. Hahné
Epidemiologie en Surveillance
susan.hahne@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van ministerie van VWS, in het kader van Project V/210011/01/KD.

Rapport in het kort

Evaluatie Preventie Perinatale HBV-overdracht

Zwangeren die geïnfecteerd zijn met het hepatitis B-virus (HBV), lopen een grote kans dit virus op hun kind over te dragen. Daarom worden deze kinderen meerdere keren gevaccineerd en krijgen ze direct na de geboorte antistoffen tegen dit virus toegediend. Uit onderzoek van het RIVM blijkt dat deze vaccinaties de overdracht van het virus in veruit de meeste gevallen voorkomen (99,4%). Het onderzoek is uitgevoerd in opdracht van het ministerie van VWS, dat de effectiviteit van deze HBV-vaccinaties wilde evalueren en de vaccinatieschema's, die in de loop der jaren zijn veranderd, met elkaar wilde vergelijken. De vaccinatie voor deze risicogroep bestaat sinds 1989. HBV wordt overgedragen tijdens de geboorte en/of zwangerschap van moeder op kind, door bloed-bloedcontact en via seksueel contact. HBV kan levercirrose en leverkanker veroorzaken.

Resultaten

Voor het onderzoek zijn de resultaten van de laatste drie jaar geëvalueerd; van eerdere jaren waren al resultaten bekend. Hiervoor zijn 1187 kinderen van HBV-geïnfecteerde moeders die zijn geboren tussen 1 juli 2007 en mei 2011 onderzocht. Hun bloed werd onderzocht op de aanwezigheid van het virus en voldoende antistoffen, en de ouders werd gevraagd een vragenlijst in te vullen. Van de 1017 kinderen van wie een bloedsuitslag bekend was, waren er vier HBV-geïnfecteerd (0,4%). Bij deze kinderen hebben beschermende maatregelen dus niet gewerkt. Van de resterende kinderen is geen bloed ontvangen.

Daarnaast zijn de resultaten over een langere periode geëvalueerd, tussen 1 januari 2003 en mei 2011. Van de 3311 kinderen die waren uitgenodigd, was van 2864 kinderen een bloedsuitslag bekend. Van deze 2864 kinderen waren er zestien HBV-geïnfecteerd (0,6%).

Controle op gevaccineerde kinderen handhaven

Vanwege de effectiviteit van het vaccin (99,4% van de gevaccineerde kinderen werd niet geïnfecteerd) heeft VWS vanuit volksgezondheidsperspectief besloten deze niet meer te laten evalueren. Aanbevolen is om de controle op de gevaccineerde kinderen te handhaven. Het is immers van belang de gezondheid te volgen van de kinderen die onverhoopt drager zijn geworden en eventueel te behandelen. Deze controle is per 1 januari 2011 overgedragen aan de huisarts.

Trefwoorden: hepatitis B, vaccinatie, zwangerschap, HBV

Abstract

Evaluation Prevention Perinatal Hepatitis B virus (HBV)-transmission

Pregnant women who are infected with the hepatitis B virus (HBV), have a high risk of infecting their baby with the virus. To prevent this, these children are vaccinated several times and receive antibodies directly after birth. Research by the RIVM shows that these interventions prevent the transmission of this virus in most of the cases (99.4%). This research was commissioned by the Ministry of VWS, to evaluate the effectiveness of these HBV-immunisations and compare the different immunisation schemes that have been recommended since 2003. The vaccination programme for this high risk group exists since 1989. HBV is transmitted during pregnancy and/or delivery from mother to child, by blood-blood or mucosal contact and by sexual contact. HBV can cause liver cirrhosis and liver cancer.

Results

For this research the results of the last three year of the programme were evaluated; from previous years the results have already been reported. Between July 1st, 2007 and May 2011, 1187 children were included from HBV-infected mothers. Their blood was tested for the presence of the HBV and for the level of antibodies. Parents were asked to fill in a questionnaire. Of the 1017 children with a blood test result, there were four HBV-infected (0.4%). In these four children the protective measures had not been effective. Of the remaining children no blood was received.

We also evaluated the results of the entire study period (January 1st, 2003 to May 2011). Of the 3311 children who were invited, the blood results were available for 2864 children. Of these, 16 were HBV-infected (0.6%).

Continuation of serological testing for children born to HBV-infected women

Considering the high effectiveness of the vaccine (99.4% of the vaccinated children were not infected), VWS decided from a public health perspective to stop the programme to test children born to HBV-infected women. However, it continues to be recommended to test vaccinated children born to HBV-infected mothers for HBV infection and immunity. This would benefit the health of the children who are nevertheless infected and may need treatment. Since January 1st, 2011 the responsibility for the serological test is transferred to the child's general practitioner.

Keywords: hepatitis B, vaccination, pregnancy, HBV-Ig

Inhoud

Samenvatting—6

1 Achtergrond—8

2 De adviesaanvraag—9

3 Methoden—10

3.1 Medisch-ethische toetsing—10

3.2 Onderzoekspopulatie—10

3.3 Werving voor bloedonderzoek en gegevensverzameling—10

3.4 Definities: infectie- en immuunstatus—11

3.5 Uitslagen—11

3.6 Definities: Vaccinatieschema—11

3.7 Datamanagement en data-analyse—11

4 Resultaten—13

4.1 Gegevens uit Praeventis (kinderen met D-indicatie) en de huidige evaluatie—13

4.2 Deelname en infectiestatus—14

5 Conclusies en beschouwing—16

6 Dankwoord—17

7 Referenties—18

8 Bijlagen—20

Samenvatting

De preventie van perinatale transmissie van hepatitis B-virus (HBV) is een belangrijke pijler in de bestrijding van HBV, omdat er een grote kans is op infectie van het kind bij HBV-geïnfecteerde zwangeren. Geïnfecteerde kinderen ontwikkelen vrijwel altijd een chronische infectie. Door vroegtijdige immunisatie kan transmissie meestal voorkomen worden.

In het verleden is het advies van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) ten aanzien van het HBV-vaccinatieschema voor kinderen van HBV-geïnfecteerde moeders een aantal maal gewijzigd. Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) heeft de opdracht gekregen van VWS om de effectiviteit te evalueren van de vaccinatie van kinderen van HBsAg-positieve moeders. In het kader van deze evaluatie worden sinds september 2005 de ouder(s)/verzorger(s) van kinderen van HBsAg-positieve zwangeren uitgenodigd hun kind na afloop van de gehele vaccinatierreeks deel te laten nemen aan een bloedonderzoek naar HBV-infectie en immuniteit, en het invullen van een vragenlijst. Omdat de GGD Amsterdam tot 31-12-2009 een ander schema heeft gehanteerd (0, 1, 6 maanden), zijn kinderen uit deze regio's niet geïnccludeerd in deze evaluatie.

Van de kinderen van HBsAg-positieve moeders geboren tussen 01-07-2007 en het einde van het onderzoek (09-05-2011) werden 1187 kinderen uitgenodigd deel te nemen aan de evaluatie. Van hen werd van 1017 kinderen een bloeduitslag bekend. Van deze 1017 kinderen waren er vier HBsAg-positief (0,4%). Van de 1013 HBsAg-negatieve kinderen waren er vijf onvoldoende beschermd (0,5%).

Voor de gehele onderzoeksperiode (kinderen van HBsAg-positieve moeders geboren tussen 01-01-2003 en het einde van het onderzoek (09-05-2011)) geldt dat er 3311 kinderen werden uitgenodigd deel te nemen aan de evaluatie. Van hen werd van 2864 kinderen een bloeduitslag bekend. Van deze 2864 kinderen waren er achttien HBsAg-positief. Twee van deze achttien bekend geworden HBsAg-positieve kinderen worden niet meegeteld in de berekening van het infectiepercentage omdat er één HBsAg-positief kind niet volgens het Nederlands schema was gevaccineerd (Duitse schema) en er één kind al eerder HBsAg-positief bevonden was via diagnostiek elders. Het deel van de kinderen dat geïnfecteerd is geraakt is dus $16/2862 = 0,6\%$.

Van de 2846 HBsAg-negatieve kinderen waren er 140 onvoldoende beschermd (4,9%). Het deel van de kinderen dat onvoldoende beschermd was, was relatief hoog bij het eerste schema. Dit kan verklaard worden doordat de periode tussen de laatste vaccinatie en de bloedafname relatief lang was, waardoor de antistoftiter al gedaald was. Dat wil zeggen dat bij kinderen waarbij de antistofbepaling kort na de laatste vaccinatie plaatsvond, de bescherming 99,5% bedroeg.

De afzonderlijke eerdere resultaten van de evaluatie van de geboortecohorten 2003, 2004 en 2005 (HBIG 0, vaccinatie 2, 4, en 11 maanden), geboortecohort 01-01-2006 – 31-05-2006 (HBIG 0, HBV vaccin 0, 2, 4, 11 maanden) en geboortecohort 01-06-2006 – 30-06-2007 (HBIG 0, HBV vaccin 0, 2, 3, 4, 11 maanden) zijn beschreven in eerdere rapportages.

Omdat de kans op doorbraakinfectie zeer laag is (0,6%), wordt het vanuit volksgezondheidsoogpunt niet langer nodig geacht kinderen van draagsters programmatisch te onderzoeken op doorbraakinfectie. Vanuit individueel perspectief is dit wel van belang. Deze taak is derhalve overgedragen aan de huisarts.

1 Achtergrond

De kans op perinatale overdracht van hepatitis B-virus (HBV) is, zonder interventies, zeer hoog. Ongeveer 15% van de kinderen wordt geïnfecteerd wanneer de HBV-geïnfecteerde moeder laag vireemisch is, en ongeveer 90% als de moeder hoog vireemisch is (3,4). Bovendien leidt perinatale infectie vaak tot chronisch dragerschap (5). Bij pasgeborenen is de kans op chronisch dragerschap 85% vergeleken met 5-10% bij volwassenen (5). Chronische HBV-infectie kan leiden tot levercirrose en primair levercelcarcinoom (6, 7). Meer dan een kwart van de chronische HBV-dragers zal overlijden door een leverziekte (8). Het is dus van groot belang HBV-infecties bij het kind te voorkomen, hetgeen in de meeste gevallen kan door vaccinatie van de pasgeborene (9). Het Nederlandse programma voor preventie van perinatale HBV-infectie bestaat uit screening van zwangeren op HBsAg (4) en (passieve en actieve) vaccinatie van pasgeborenen van HBsAg-positieve moeders (10, 11). De screening wordt sinds 1989 aangeboden aan alle zwangeren in Nederland, tijdens het twaalfde-weeks bloedonderzoek. De gezondheidsraad (GR) adviseerde in 2003 om bij alle kinderen van draagsters op de leeftijd van twaalf maanden door serologisch onderzoek te bepalen of de vaccinatie heeft geleid tot het ontstaan van antistoffen (anti-HBs) dan wel of er dragerschap is ontstaan (HBsAg) (4). Het vaccinatieschema is sinds invoering van het programma voor preventie van perinatale HBV-infectie herhaaldelijk aangepast (Tabel 1). Serologische evaluatie binnen een RIVM-project is doorgelopen tot mei 2011, zodat een vergelijking van de effectiviteit van de schema's mogelijk was. De regio Amsterdam heeft tot 31-12-2009 een afwijkend vaccinatieschema gehanteerd. De GGD Amsterdam droeg zorg voor de serologische evaluatie van haar regio. Resultaten uit de regio Amsterdam zijn niet in dit rapport opgenomen.

Tabel 1. Aanbeveling voor de preventie van perinatale HBV-infectie, Nederland met uitzondering van Amsterdam, 1989 – 2008 (12-14)

Start datum aanbeveling	HBIG ¹	HBV vaccinatie geboorte			HBV vaccinatie vervolg		
		ift (dagen)	Vaccin	HBsAg dosis	ift (mnd)	Vaccin	HBsAg dosis
1989	300 IU	-	-		3, 4, 5, 11	HBvaxPRO of Enderix-B	10 µg of 20 µg
01-03-1999	300 IU	-	-		2, 3, 4, 11	HBvaxPRO of Enderix-B	10 µg of 20 µg
01-03-2003	300 IU	-	-		2, 4, 11	HBvaxPRO	5 µg
01-01-2006	300 IU	1	HBvaxPRO	5 µg	2, 4, 11	HBvaxPRO	5 µg
01-06-2006	300 IU	1	HBvaxPRO	5 µg	2, 3, 4, 11	Infanrix hexa	10 µg
01-01-2007	150 IU	1	HBvaxPRO ²	5 µg	2, 3, 4, 11	Infanrix hexa	10 µg

1: binnen 2 uur na de geboorte.

2: In 2008 werd HBvaxPRO tijdelijk vervangen door Enderix-B Junior (10 µg HBsAg) in verband met leveringsproblemen.

2 De adviesaanvraag

Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) kreeg in 2004 de opdracht van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) om serologisch onderzoek uit te voeren bij kinderen van HBV-geïnfecteerde moeders na afloop van de gehele vaccinatierreeks (12;18). Dit onderzoek had als doel te bepalen of de HBV-vaccinatie voldoende bescherming tegen perinatale HBV-infectie biedt. Kinderen geboren tussen 1 januari 2003 en 31 december 2005 en geboren tussen 1 januari 2006 en 30 juni 2007 werden beschreven in twee eerdere brieffrapporten (1, 2).

Onderzoeksvragen

De volgende deelvragen worden in deze notitie onderzocht:

Welk deel van de kinderen van HBV-geïnfecteerde moeders, geboren tussen 01-07-2007 en het einde van het onderzoek, die uitgenodigd werden voor serologisch onderzoek na afronding van het HBV-vaccinatieschema

1. raakte geïnfecteerd met HBV?
2. had een onvoldoende titer?

3 Methoden

3.1 Medisch-ethische toetsing

Dit onderzoek werd positief beoordeeld door de Medisch Ethische Toetsingscommissie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht (protocolnummer 04-103/K, 28 december 2004).

3.2 Onderzoekspopulatie

De onderzoekspopulatie bestond uit kinderen van HBsAg-positieve moeders (opgespoord bij de prenatale screening op infectieziekten), geboren vanaf 1 januari 2003 met inclusie tot en met mei 2011 (einde onderzoek), die gemeld werden door de entadministratie aan de afdeling RIVM-CIb-EPI. Daarnaast zijn gegevens vanuit Praeventis over dezelfde periode gebruikt van kinderen met een D-indicatie (moeder HBsAg-positief).

3.3 Werving voor bloedonderzoek en gegevensverzameling

Het RIVM stuurde eenmaal per jaar of op afroep (al naar gelang de afspraak) uniek genummerde onderzoekspakketten naar alle RCP's (Regionale Coördinate Programma's). De RCP's koppelden een naam van een kind van een HBsAg-positieve moeder aan ieder pakket, en stuurden dit pakket naar de respectievelijke consultatiebureau's (CB's), op tijd voor het elfmaandenconsult. Werving van de kinderen voor deelname aan het onderzoek vond plaats op het CB, idealiter tijdens het elfmaandenconsult waarin de laatste hepatitis B-vaccinatie wordt gegeven. Bij de opzet van het onderzoek werd de instructie gegeven om pas serologische controle te doen nadat de serie HBV-vaccinaties is afgerond. Omdat de GGD Amsterdam tot 31-12-2009 een ander vaccinatieschema volgde (HBIG en vaccin bij geboorte, en vaccin op 1 en 6 maanden (0, 1, 6 schema)), vallen kinderen van HBV-geïnfecteerde moeders uit deze regio dus buiten de evaluatie. De werving ging van start in september 2005.

Tijdens de werving op het CB werden een toestemmingsverklaring en vragenlijst of een weigeringsformulier ingevuld. Deze werden vervolgens door het consultatiebureau opgestuurd naar het RIVM. Ouders kregen de bloedafname-enveloppe mee, met de instructie waar de bloedafname plaats kon vinden. Bloedafname vond idealiter zes weken na de laatste HBV-vaccinatie plaats. Vanuit het bloedafnamepunt werd de bloedbuis naar het RIVM verstuurd, en vervolgens naar het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU). Daar werd het onderzocht op aanwezigheid van HBsAg en op antilichamen tegen hepatitis B (anti-HBs, anti-HBc), met de AxSYM van Abbott. Uitslagen werden door het UMCU doorgegeven aan het RIVM.

3.4 Definities: infectie- en immuunstatus

De definities zoals gespecificeerd in Tabel 2 werden gehanteerd. Wanneer er, bijvoorbeeld doordat er te weinig bloed was, wel een anti-HBs-uitslag kon worden gegeven, maar niet een HBsAg-uitslag, werd om een nieuw bloedmonster gevraagd.

Tabel 2. Definities voor voldoende bescherming en infectie

Serologie	Diagnose
HBsAg-negatief en anti-HBs \geq 10 IU/l	Niet geïnfecteerd en voldoende beschermd
HBsAg-negatief en anti-HBs $<$ 10 IU/l	Niet geïnfecteerd maar bescherming niet aangetoond
HBsAg-positief	Geïnfecteerd

3.5 Uitslagen

Wanneer een kind voldoende beschermd en niet HBV-geïnfecteerd was, werden het RCP, de ouders en huisarts per brief over deze uitslag geïnformeerd. De RCP's lichtten vervolgens het CB in.

In andere gevallen (onvoldoende titer of infectie) werd de uitslag alleen naar het RCP, het CB en de huisarts gestuurd. Bij het eerstvolgende bezoek aan het CB werden dan deze uitslagen aan de ouder(s)/verzorger(s) meegedeeld. Als de diagnose was dat een kind niet geïnfecteerd was maar ook niet aantoonbaar beschermd, werd HBV-revaccinatie volgens een schema van 0, 1 en 2 maanden geadviseerd. Na revaccinatie werden de ouder(s)/verzorger(s) wederom uitgenodigd het kind serologisch te laten onderzoeken

Als het kind geïnfecteerd was, werd deze door het CB doorverwezen naar de huisarts, met het advies voor doorverwijzing naar de kinderarts.

3.6 Definities: Vaccinatieschema

'Gevaccineerd volgens het Nederlandse schema' werd gedefinieerd als beschreven in Tabel 1.

3.7 Datamanagement en data-analyse

Data betreffende de vragenlijst en het bloedonderzoek werden ingevoerd in een Accessdatabase. De vaccinatiegegevens werden opgevraagd vanuit het RIVM aan de RCP's (Regionale Coördinatie Programma's, CIB). De vaccinatiegegevens werden gekoppeld aan de HBV-testgegevens op basis van Praeventisnummer, initialen en geboortedatum. Voor de kinderen waarbij deze koppeling niet mogelijk was, werden aan het regionale RCP de vaccinatiedata opgevraagd, zodat de gegevens alsnog gekoppeld konden worden.

Data werden vervolgens van Microsoft Access (Office 2002) geëxporteerd naar Microsoft Excel (Office 2002). Data-analyse vond plaats met gebruik van Microsoft Excel (Office 2002).

De statistische significantie is geschat met behulp van de Chi-kwadraat-toets en de Fisher's Exact-test. Gegevens beschikbaar tot en met 09-05-2011 werden in de analyse meegenomen

4 Resultaten

4.1 Gegevens uit Praeventis (kinderen met D-indicatie) en de huidige evaluatie (15;17;19;20)

Tabel 3. Overzicht van gegevens uit Praeventis en uit het huidige onderzoek.

	Gegevens Praeventis		Gegevens database onderzoek					
	Aantal kinderen met een D-code	Kinderen met een D-code volledig gevaccineerd *	Aantal kinderen die deelgenomen hebben aan onderzoek		Aantal kinderen die deelgenomen hebben aan onderzoek: volledig gevaccineerd		Aantal kinderen die deelgenomen hebben aan onderzoek: HBIg ontvangen	
	N	%	N	%**	N	%***	N	%***
2003	596	90,3	421	70,6	418	99,3	415	98,6
2004	587	92,3	496	84,5	484	97,6	490	98,8
2005	494	97,4	468	94,7	450	96,2	460	98,3
2006	550	95,6	486	88,4	onvoldoen de gegevens *	onvoldoen de gegevens *	onvoldoen de gegevens *	onvoldoen de gegevens *
2007	568	97,2	493	86,8	onvoldoen de gegevens *	onvoldoen de gegevens *	onvoldoen de gegevens *	onvoldoen de gegevens *
2008	534	96,6	453	84,8	437	96,5	440	97,1
2009	553	93,1	443	80,1	430	97,1	439	99,1

* Er zijn onvoldoende gegevens van deze kinderen, omdat er voor de jaren 2006 en 2007 geen koppeling heeft plaatsgevonden tussen het cliëntnummer (Praeventis) en het onderzoeksnummer (database onderzoek).

**Percentage van het aantal kinderen met een D-code in Praeventis

***Percentage van het aantal kinderen dat deelgenomen heeft aan het onderzoek

4.2 Deelname en infectiestatus

Cohort 1-7-2007 tot en met inclusie 09-05-2011

In totaal werden de ouder(s)/verzorger(s) van 1187 kinderen van HBsAg-positieve moeders, geboren tussen 01-07-2007 en het einde van het onderzoek, door de RCP's gevraagd deel te nemen aan de serologische evaluatie door het RIVM-CIb (kinderen in de regio Amsterdam zijn hierbij uitgesloten, zie hoofdstuk 1).

Van de 1187 uitgenodigde kinderen werd van 1017 kinderen (85,7% van 1187) een laboratoriumuitslag bekend. Vier van deze 1017 kinderen werden in een perifeer laboratorium gediagnosticeerd. Deze kinderen waren wel in het kader van dit project uitgenodigd. Bij drie van de 1017 kinderen met een uitslag werd door te weinig serum alleen anti-HBs bepaald. Bij een van de 1017 kinderen werd door te weinig serum alleen HBsAg bepaald. Bij twee van de 1017 kinderen was er een grenswaarde HBsAg en werd er niet opnieuw bloed ingestuurd. Voor 45 kinderen (3,8%) werd deelname geweigerd. Voor 125 kinderen (10,5%) werd wel een vragenlijst en/of informed-consentformulier ontvangen maar geen bloed.

Van de 1017 kinderen met een laboratoriumuitslag waren er vier HBsAg-positief (0,4% [95% BI 0,11-1,0%]). Twee van de vier kinderen met een doorbraakinfectie waren volgens schema gevaccineerd (tabel bijlage 1). Een van de kinderen met een doorbraakinfectie had vaccinatie 2, 3 en 4 een maand te vroeg ontvangen en is voor de rest volgens schema gevaccineerd. Een ander kind met een doorbraakinfectie had vaccinatie 4 en 5 een maand te laat ontvangen en was verder volgens schema gevaccineerd.

Van de 1013 HBsAg-negatieve kinderen waren er vijf (0,5% [95% BI 0,16-1,14%]) onvoldoende beschermd.

Resultaten gehele onderzoeksperiode: Cohort 1-1-2003 tot en met inclusie 09-05-2011

In totaal werden de ouder(s)/verzorger(s) van 3311 kinderen van HBsAg-positieve moeders, geboren tussen 01-01-2003 en het einde van het onderzoek, door de RCP's gevraagd deel te nemen aan de serologische evaluatie door het RIVM-CIb (kinderen in de regio Amsterdam zijn hierbij uitgesloten, zie hoofdstuk 1).

Van de 3311 uitgenodigde kinderen was van 2864 kinderen (86,5%) een laboratoriumuitslag bekend. Voor 175 kinderen (5,3%) werd deelname geweigerd. Voor 272 kinderen (8,2%) werd wel een vragenlijst en/of informed-consentformulier ontvangen maar geen bloed. Drie van deze kinderen zijn overleden: een van hen door aangeboren afwijkingen en een ander kind door onbekende redenen. Het derde kind is overleden aan een leverziekte van onbekende aard. Er is geen reden om aan te nemen dat deze leverafwijkingen gerelateerd waren aan de HBsAg-positieve status van de moeder. Het kind was namelijk HBsAg-negatief en had een anti-HBs > 150 IU/l.

Van de 2864 kinderen waren er achttien HBsAg-positief (0,6% [95% BI 0,32-0,91%]). Twee van deze achttien HBsAg-positieve kinderen worden niet meegeteld in bovenstaande berekening van het infectiepercentage, omdat er

één HBsAg-positief kind niet volgens het Nederlands schema was gevaccineerd (Duitse schema) en één kind al eerder HBsAg-positief bevonden was via diagnostiek elders.

Twaalf van de zestien kinderen met een doorbraakinfectie waren volgens (het destijds geldende) schema gevaccineerd (tabel bijlage 1). Een van de zestien kinderen met een doorbraakinfectie had vaccinatie 3 en 4 een maand te laat ontvangen (eerste schema). Een ander kind van deze groep had vaccinatie 2, 3 en 4 een maand te vroeg ontvangen en is voor de rest volgens schema gevaccineerd (laatste schema). Een ander kind van deze groep had vaccinatie 4 en 5 een maand te laat ontvangen en is verder volgens schema gevaccineerd (laatste schema). Tenslotte was er een kind (geboren eind 2005) dat het vaccinatieschema heeft gevolgd van HBIg 0, vaccinatie 0, 2, 4, 11 maanden (schema voor kinderen geboren tussen 1-1-2006 tot en met 31-05-2006).

Dertien van de 2864 kinderen werden in een perifeer laboratorium gediagnosticeerd, waarvan er bij acht alleen de anti-Hbs werd bepaald. Deze kinderen waren wel in het kader van dit project uitgenodigd. Bij 36 van de 2864 kinderen met een uitslag werd door te weinig serum alleen anti-HBs bepaald. Bij één van de 2864 kinderen werd door te weinig serum alleen HBsAg bepaald.

Van de 2846 HBsAg-negatieve kinderen waren er 140 (4,9% [95% BI 4,15-5,78%]) onvoldoende beschermd. Het deel van de kinderen dat onvoldoende beschermd was, was relatief hoog bij het eerste schema. Dit kan verklaard worden doordat er een langere periode zat tussen de laatste vaccinatie en de bloedafname waardoor de antistoftiter al gedaald was. Dat wil zeggen dat bij kinderen waarbij de antistofbepaling kort na de laatste vaccinatie plaatsvond de bescherming 99,5% bedroeg.

5 Conclusies en beschouwing

Tussen 1-1-2005 en 1-1-2011 heeft het RIVM in samenwerking met RCP's en thuiszorgorganisaties een project uitgevoerd om door serologisch onderzoek na te gaan of kinderen van met hepatitis B besmette moeders voldoende beschermd waren na hepatitis B virus (HBV) vaccinatie. Het specifieke doel was verschillende schema's te vergelijken. Omdat de regio Amsterdam voor kinderen geboren tot 31-12-2009 een ander vaccinatieschema hanteerde, en de GGD Amsterdam de kinderen zelf op infectie onderzocht, zijn deze kinderen niet meegenomen in deze rapportage.

De procesevaluatie van de perinatale infectieziektenscreening wordt uitgevoerd door TNO (16). De HBV-vaccinatiegraad bij kinderen van HBsAg-positieve moeders wordt jaarlijks gerapporteerd door het RIVM-CIb (17).

Het deelnamepercentage was redelijk hoog: van de 3311 kinderen die in de onderzoeksperiode uitgenodigd werden voor deelname, werd van 86,5% een bloedsuitslag bekend. Wel is het zo dat slechts 70,6 tot 94,7% van de kinderen met een D-indicatie werden uitgenodigd voor het onderzoek (Tabel 3). Redenen hiervoor zijn dat het kind overleden is, vertrokken is naar het buitenland, de zwangerschap afgebroken is of een onbekende reden. Van de uitgenodigde kinderen werd voor zo'n 5% deelname geweigerd; van de resterende kinderen werd door overige redenen het onderzoek niet volledig uitgevoerd. Er werden zestien doorbraakinfecties gediagnosticeerd (0,6%). Dit percentage is laag vergeleken met in de literatuur vermelde waarden. In een separaat onderzoek is een analyse naar risicofactoren voor doorbraakinfectie uitgevoerd (S. Hahné, ingediend voor publicatie). Bij kinderen die HBIG op de dag van geboorte en tenminste drie HBV-vaccinaties ontvingen, bleken er geen significante verschillen in het risico op doorbraakinfectie te zijn bij de verschillende vaccinatieschema's. Chinese herkomst van de moeder was wel een significante risicofactor (RR 9,1 95% BI [3,1-26,8]).

Van de kinderen die tijdig serologisch werden onderzocht, was slechts een klein deel (ongeveer 0,5%) onvoldoende beschermd (anti-HBs titer <10 IU/L). Hiermee wordt voldaan aan de WHO-standaard ($\geq 95\%$ van de volledig gevaccineerden heeft een titer van ≥ 10 IU/l).

Gezien de relatief lage kans op doorbraakinfectie en op een onvoldoende titer heeft het ministerie van VWS besloten de programmatische serologische evaluatie van kinderen van HBV-draagsters niet voort te zetten. Het testen van kinderen van draagsters rond de leeftijd van 1 jaar is wel van belang vanuit individueel patiëntperspectief, omdat onverhoopt dragerschap grote gevolgen heeft voor het individu en zijn/haar omgeving, en behandeling geïndiceerd kan zijn. Om deze reden is het serologisch onderzoek van kinderen van draagsters overgedragen aan de individuele patiëntenzorg, in casu door de huisarts.

6 Dankwoord

Graag willen wij iedereen bedanken die hielp bij de uitvoering van dit project. Daarnaast willen we Petra Oomen (RIVM-CIb-RCP) bedanken voor het aanleveren van de Praeventisgegevens.

7 Referenties

1. Hahné, S. J. M., Zomer T., Heiningen F.van, Boot, H. J., Holty L, Abbink F, and Melker HE de. Prevention of perinatal HBV transmission. Effect evaluation of vaccination of infants born to HBV-infected mothers. RIVM briefrapport 2008: 210031002/2008.
2. Hahné S. J. M., Heiningen F.M.van, Boot H. J. and Melker H.E. de. Evaluatie Preventie Perinatale HBV transmissie, RIVM notitie 5 februari 2009.
3. Grosheide PM, den Ouden AL, Verrips GH, Conyn-van Spaendonck MAE, Loeber JG, Verloove-Vanhorick SP. Evaluatie van het hepatitis B-preventieprogramma bij pasgeborenen. I. Landelijke gegevens, 1990. Ned.Tijdschr.Geneeskd. 1993;137:2589-94.
4. Gezondheidsraad. Vaccinatie van kinderen tegen hepatitis B. Publicatienr 2003/14. 2003. Den Haag.
5. Edmunds WJ, Medley GF, Nokes DJ, Hall AJ, Whittle HC. The influence of age on the development of the hepatitis B carrier state. Proc.Biol.Sci. 1993;253(1337):197-201.
6. Shapiro CN. Epidemiology of hepatitis B. Pediatr.Infect.Dis.J. 1993;12(5):433-7.
7. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. Lancet 1981;2(8256):1129-33.
8. Hsieh CC, Tzonou A, Zavitsanos X, Kaklamani E, Lan SJ, Trichopoulos D. Age at first establishment of chronic hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma risk. A birth order study. Am.J.Epidemiol. 1992;136(9):1115-21.
9. Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. BMJ 2006;332(7537):328-36.
10. Mazel JA, Schalm SW, de Gast BC, Nuijten AS, Heijtkink RA, Botman MJ et al. Passive-active immunisation of neonates of HBsAg-positive carrier mothers: preliminary observations. Br.Med.J.(Clin.Res.Ed) 1984;288(6416):513-5.
11. Schalm SW, Mazel JA, de Gast GC, Heijtkink RA, Botman MJ, Banffer JR et al. Prevention of hepatitis B infection in newborns through mass screening and delayed vaccination of all infants of mothers with hepatitis B surface antigen. Pediatrics 1989;83(6):1041-8.
12. van der Ploeg CPB and Amelink-Verburg MP. Draaiboek hepatitis B-immunisatie bij zuigelingen van hepatitis B-draagsters. 2005. Leiden, TNO Kwaliteit van Leven.
13. Boot HJ, Schouls L, Hahné S, Berbers GA, van de LM, Kimman TG. [Vaccination against pneumococci and hepatitis B in the Dutch National Immunisation Programme]. Ned.Tijdschr.Geneeskd. 2007;151(3):172-6.
14. RIVM. Draaiboek hepatitis B-vaccinatie bij zuigelingen van hepatitis B-draagsters. RIVM rapport 215031003. 2008. Bilthoven, The Netherlands.

15. Lier EA van, Oomen PJ van, Oostenbrug MWM, Zwakhals SLN, Drijfhout IH, Hoogh PAAM de, and Melker HE de. Immunization coverage National Immunization Programme in the Netherlands, year of report 2006-2008. RIVM rapport 210021007. 2008. Bilthoven, The Netherlands.
16. C.P.B. van der Ploeg, D.B. Toll i.s.m. RIVM-Cib P.Oomen, E.L.M. Op de Coul, S.J.M. Hahné. Procesmonitoring prenatale screening infectieziekten en erythrocytenimmunisatie 2005-2007. TNO- rapport KvL/P&Z/2008.036
17. E.A. van Lier, P.J. Oomen, H. Giesbers, I.H. Drijfhout, P.A.A.M. de Hoogh, H.E. de Melker. Vaccinatiegraad Rijksvaccinatieprogramma Nederland. RIVM Rapport 210021014/2011.
18. van Oosten M. Extra hepatitis B-vaccinatie voor baby's van draagsters. Infectieziekten Bulletin 2005: jaargang 16, nummer 10.
19. Lier EA van, Oomen PJ van, Oostenbrug MWM, Zwakhals SLN, Drijfhout IH, Hoogh PAAM de, and Melker HE de. Vaccinatiegraad Rijksvaccinatieprogramma Nederland. RIVM Rapport 210021010/2009.
20. Lier EA van, Oomen PJ van, Zwakhals SLN, Drijfhout IH, Hoogh PAAM de, and Melker HE de. Vaccinatiegraad Rijksvaccinatieprogramma Nederland. RIVM Rapport 210021011/2010.

8 Bijlagen

*Bijlage 1. HBsAg-positieve kinderen (n=16), Nederland met uitzondering van Amsterdam, geboortecohort 2003-2009**

	Aanbe- volen Vacc schema	HBIg op geboor tedag	Vac. 1 op geboor tedag	Vac. 2 leeftijd (mnd)	Vac. 3 leeftijd (mnd)	Vac. 4 leeftijd (mnd)	Vac. 5 leeftijd (mnd)	Geb. Land (moeder)	HBeAg- status Moeder
1	HBIG 0, vacc 2, 4 en 11 mnd	Ja	-	2	4	11	-	China	Pos.
2	HBIG 0, vacc 2, 4 en 11 mnd	Ja	-	2	4	11	-	Duitsland	Pos.
3	HBIG 0, vacc 2, 4 en 11 mnd	Ja	-	2	4	11	-	Turkije	Pos.
4	HBIG 0, vacc 2, 4 en 11 mnd	Ja	-	2	5	12	-	China	Pos.
5	HBIG 0, vacc 2, 4 en 11 mnd	Ja	-	2	4	11	-	Turkije	Pos.
6	HBIG 0, vacc 2, 4 en 11 mnd	Ja	-	2	4	11	-	China	Pos.
7	HBIG 0, vacc 2, 4 en 11 mnd	Ja	-	2	4	11	-	Angola	Neg.
8	HBIG 0, vacc 2, 4 en 11 mnd	Ja	-	2	4	11	-	China	Neg.
9	HBIG 0, vacc 0, 2, 4 en 11 mnd **	Ja	Ja	2	4	11	-	China	Pos.
10	HBIG 0, vacc 0, 2, 3, 4 en 11 mnd	Ja	Ja	2	3	4	11	Zuid- Korea	Pos.
11	HBIG 0, vacc 0, 2, 3, 4 en 11 mnd	Ja	Ja	2	3	4	11	China	Pos.
12	HBIG 0, vacc 0, 2, 3, 4 en 11 mnd	Ja	Ja	2	3	4	11	China	Pos.

13	HBlg 0, vacc 0, 2, 3, 4 en 11 mnd	Ja	Ja	2	3	5	12	China	Pos.
14	HBlg 0, vacc 0, 2, 3, 4 en 11 mnd	Ja	Ja	2	3	4	11	China	Pos.
15	HBlg 0, vacc 0, 2, 3, 4 en 11 mnd	Ja	Ja	1	2	3	11	Nederland	Pos
16	HBlg 0, vacc 0, 2, 3, 4 en 11 mnd	Ja	Ja	2	3	4	11	Vietnam	Pos.

* Het onderzoek is 31-12-2010 beëindigd; enkele kinderen geboren in 2010 zijn ook nog onderzocht.

** Dit kind is eind 2005 geboren, maar heeft het vaccinatieschema gevolgd van HBlg 0, vaccinatie 0, 2, 4, 11 maanden.

Bijlage 2. Resultaten per vaccinatieschema

	<u>Vaccinatieschema :</u> HBIg 0, vaccinatie 2, 4 en 11 maanden <i>(geboren 2003, 2004 en 2005)</i>	<u>Vaccinatieschema :</u> HBIg 0, vaccinatie 0, 2, 4 en 11 maanden <i>(geboren 1-1-2006 t/m 31-5-2006)</i>	<u>Vaccinatieschema:</u> HBIg 0, vaccinatie 0, 2, 3, 4 en 11 maanden <i>(geboren 1-6-2006 t/m einde onderzoek)</i>	<u>Vaccinatie- schema:</u> Alle schema's <i>(geboren 1-1-2003 t/m einde onderzoek)</i>
Aantal kinderen Uitgenodigd	1383	169	1759	3311
Aantal kinderen bloed onderzocht op HBV	1225 (88,5%*)	150 (89%*)	1489 (84,7%*)	2864 (86,5%*)
Aantal kinderen voldoende beschermd	1086 (88,6%**)	146 (97%**)	1474 (99,0%**)	2706 (94,5%**)
Aantal kinderen onvoldoende beschermd #	129 (10,6%***)	4 (2,7%***)	7 (0,5%***)	140 (4,9%***)
Aantal kinderen Geïnfecteerd (HBsAg- positief)	8 (0,7%**) 95% BI [0,28%-1,28%]	1 (0,7%**) 95% BI [0,02%-3,66%]	7 (0,5%**) 95% BI [0,19%-0,97%]	16 (0,6%**)

* Percentage van "aantal kinderen uitgenodigd" -----** Percentage van "aantal kinderen onderzocht op HBV"

*** Percentage van "aantal HBsAg-negatieve kinderen" ----- # Het deel van de kinderen dat onvoldoende beschermd was, was relatief hoog bij het eerste schema. Dit kan verklaard worden doordat er een langere periode zat tussen de laatste vaccinatie en de bloedafname waardoor de antistof titer al gedaald was.

Er kan een discrepantie voorkomen tussen genoemde cijfers in dit schema en cijfers genoemd in de eerder verschenen rapportages, omdat er na het schrijven van deze rapportage nog kinderen uit dit geboortecohort met terugwerkende kracht zijn onderzocht. 95% BI = 95% betrouwbaarheidsinterval

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl