



Briefrapport 210031002/2008

S.J.M. Hahné | T. Zomer | F.M. van Heiningen | H. Boot | L. Holty | F. Abbink | H.E. de Melker

Evaluatie Preventie Perinatale HBV transmissie

Cohort 1.1.2003 -31.12.2005 (HBIG 0,vaccin 2,4,11 mnd)



RIVM Briefrapport 210031002/2008

Evaluatie Preventie Perinatale HBV transmissie
Cohort 1.1.2003 -31.12.2005 (HBIG 0,vaccin 2,4,11 mnd)

S.J.M. Hahné
T. Zomer
F.M. van Heiningen
H. Boot
L. Holty
F. Abbink
H.E. de Melker

Contact:
S.J.M. Hahné
EPI
susan.hahne@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van Ministerie van VWS, in het kader van Project V/2100312007.

© RIVM 2008

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'.

Rapport in het kort

Preventie van perinatale HBV-transmissie. Effectevaluatie vaccinatie van kinderen van HBV-geïnfecteerde moeders

Een zwangere vrouw met hepatitis B-virus (HBV) kan dit virus rond de geboorte op haar kind overdragen. In Nederland krijgen baby's van deze moeders direct na de geboorte antistoffen (HBIg) toegediend en worden zij in hun eerste levensjaar drie keer met het HBV-vaccin ingeënt. Hierdoor raakt slechts 0,7 procent van hen met dit virus besmet. Een jaar na de laatste vaccinatie heeft twee procent onvoldoende antistoffen opgebouwd om zich tegen de ziekte te beschermen. Dit blijkt uit onderzoek van het RIVM naar de effectiviteit van deze maatregel.

Voor dit onderzoek zijn HBV-geïnfecteerde zwangeren uitgenodigd die tussen 1 januari 2003 en 31 december 2005 zijn bevallen. Na de vaccinaties is onderzocht of de kinderen hepatitis B hebben gekregen en of ze antistoffen hebben ontwikkeld.

Van alle uitgenodigde kinderen (1361) werd van 87% een bloedsuitslag bekend. Van diegenen die volgens het destijds geldende Nederlandse schema zijn gevaccineerd (op twee, vier en elf maanden), werd 0,7 procent (8 kinderen) geïnfecteerd. Tien procent (110 kinderen) was niet geïnfecteerd (HbsAg-negatief), maar had weinig antistoffen die hen tegen het virus beschermen. Waarschijnlijk hadden zij op jongere leeftijd wel voldoende antistoffen.

Omdat het voor het kind en diens omgeving belangrijk is te weten of het HBV-infectie heeft opgelopen, zouden meer kinderen moeten worden onderzocht. Dat kan bijvoorbeeld door standaard van alle kinderen van HBV-geïnfecteerde moeders het bloed te laten testen, en niet alleen van degenen die de vaccinatierreeks hebben afgerond.

Trefwoorden:

Hepatitis B-virus, vaccinatie, HBV-geïnfecteerde moeders, Rijksvaccinatieprogramma
Hepatitis B, vaccinatie

Abstract

Prevention of perinatal HBV transmission. Effect evaluation of vaccination of infants born to HBV-infected mothers

Prevention of perinatal hepatitis B virus (HBV) transmission is an important component of HBV prevention, because there is a high risk of infection and chronic infection following perinatal acquisition of HBV and transmission is preventable by vaccination.

The vaccination schedule for infants born to HbsAg positive mothers, as recommended by the Ministry of Public Health, Welfare and Sport (VWS), has changed over time. The National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) was asked to evaluate the effectiveness of the vaccination schedule recommended between 1.3.2003 and 31.12.2005 (HBIG at birth and subsequent vaccination at 2, 4 and 11 months). Because in the Amsterdam region a different schedule is used (vaccination at 0, 1 and 6 months), this region is not included in this evaluation.

From September 2005 onwards, parents of infants born to HbsAg-positive mothers, born between 1.1.2003 and 31.12.2005, were invited to participate to serological testing of their child after completion of the HBV vaccination schedule, and filling in a questionnaire.

Of all infants invited to participate (n=1361), a test result became available for 1187 (87%). Despite vaccination, 10 infants were found to be infected with HBV. Of those infants vaccinated according to the Dutch schedule (n=1105), 0.7% (eight children, 95% CI 0.3-1.4%) was infected; 10% (110 children, 95% CI 8.3-11.9%) was not infected, but had an insufficient titer (< 10 IU/l). The chance of having an insufficient titer increased with the time between the last vaccination and the blood test. Of those infants vaccinated according to the Dutch schedule and with a blood test within one year after the third vaccination, only 2% (95% CI 1.3-4.0%) was insufficiently protected.

The proportion of infected children is consistent with proportions reported in the published literature. The proportion of infants insufficiently protected is higher than expected, but this can be explained by late serological testing. In those infants who were tested in time, the proportion was indeed consistent with published data.

It is important to determine whether a child acquired HBV infection after being born to a HbsAg positive mother, for its own treatment and prevention of secondary infections. We therefore recommend to extend serological testing to all children born to HbsAg positive mothers, irrespective of completion of the HBV vaccination schedule.

Key words: Hepatitis B virus, vaccination, HBV-infected mothers, National Immunisation Programme

Hepatitis B virus, vaccination

Inhoud

Samenvatting	6
1	Achtergrond 8
2	De adviesaanvraag 9
3	Onderzoeksvragen 10
4	Methoden 11
4.1	Medisch-ethische toetsing 11
4.2	Onderzoekspopulatie 11
4.3	Werving voor bloedonderzoek en gegevensverzameling 11
4.4	Definities: infectie- en immuunstatus 12
4.5	Uitslagen 12
4.6	Definities: Vaccinatieschema, tijdigheid vaccinatie en bloedafname 13
4.7	Datamanagement en data-analyse 13
4.8	Dataopschoning 14
5	Resultaten 15
5.1	Deelname 15
5.2	Infectie status 16
5.3	Immuunstatus 16
6	Discussie 18
6.1	Effectiviteit 18
6.2	Deelname onderzoek 19
6.3	Kwaliteit gegevens 19
7	Conclusies 20
8	Aanbevelingen 21
Referenties	23
Annex	25

Samenvatting

De preventie van perinatale transmissie van hepatitis B-virus (HBV) is een belangrijke peiler in de bestrijding van HBV, omdat er een grote kans is op transmissie bij HBV-geïnfecteerde zwangeren, geïnfecteerde kinderen vrijwel altijd chronisch besmet raken, en door (passieve en actieve) vaccinatie transmissie meestal voorkomen kan worden.

Het vanuit het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) geadviseerde HBV-vaccinatieschema voor kinderen van HBV-geïnfecteerde moeders is regelmatig gewijzigd. Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) heeft de opdracht gekregen van VWS om de effectiviteit te evalueren van het vaccinatieschema gehanteerd tussen 1 maart 2003 en 31 december 2005 (HBIG op de geboortedag en vaccin op de leeftijd van 2, 4 en 11 maanden).

Vanaf september 2005 werden de ouder(s)/verzorger(s) van kinderen van HBV-geïnfecteerde zwangeren, geboren vanaf 1 januari 2003 t/m 31 december 2005, 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 een ander schema hanteert (0, 1, 6 maanden), zijn kinderen uit deze regio's niet geïnccludeerd in deze evaluatie.

Van alle uitgenodigde kinderen (n=1361) werd voor 87% (1187 kinderen) een bloedsuitslag bekend. Van het geschat totaal aantal kinderen geboren bij HBV-geïnfecteerde moeders werd voor 65% een bloedsuitslag bekend. Ondanks vaccinatie bleken 10 kinderen van de 1187 onderzochte kinderen geïnfecteerd met HBV. Van diegenen die volgens het Nederlandse schema werden gevaccineerd, werd 0,7% (acht kinderen, 95% BI 0.3-1.4%) geïnfecteerd; 10% (110 kinderen, 95% BI 8.3-11.9%) was niet geïnfecteerd (HbsAg-negatief), maar mogelijk wel onvoldoende beschermd (anti-HBs < 10 IU/l). Naarmate de tijdsduur tussen de derde vaccinatie en bloedafname langer was, was de kans op een onvoldoende anti-Hbs-titer hoger. Bij de kinderen die volgens het Nederlandse schema werden gevaccineerd en bij wie serologische controle plaatsvond binnen één jaar na de derde vaccinatie, was inderdaad slechts 2% (13 kinderen, 95% BI 1.3-4.0%) onvoldoende beschermd.

Het percentage doorbraakinfecties is niet hoger dan wat op grond van de literatuur kon worden verwacht. Het deel van de kinderen dat onbeschermd was, is wel hoger dan verwacht. Echter, bij de kinderen bij wie de serologische controle binnen een jaar na derde vaccinatie plaatsvond, was een veel hoger percentage voldoende beschermd.

Omdat het voor het individuele kind en diens omgeving belangrijk is te weten of perinatale transmissie heeft plaatsgevonden, zou deelname aan het onderzoek verbeterd moeten worden, met name door serologische evaluatie aan te bieden aan alle kinderen van HBV-geïnfecteerde moeders, onafhankelijk van de HBV-vaccinatiestatus.

1 Achtergrond

De kans op perinatale overdracht van hepatitis B-virus (HBV) is, zonder interventies, zeer hoog. Ongeveer 15% van de kinderen wordt besmet wanneer de HBV-geïnfecteerde moeder laag vireemisch is, en ongeveer 90% als de moeder hoog vireemisch is.(1)(2) Bovendien leidt perinatale infectie vaak tot chronisch dragerschap.(3) Bij pasgeborenen is de kans op chronisch dragerschap 85% vergeleken met 5-10% bij volwassenen.(4) Chronische HBV-infectie kan leiden tot levercirrose en primair levercelcarcinoom.(5;6) Meer dan een kwart van de chronische HBV-dragers zal overlijden door een leverziekte.(7) Het is dus van groot belang HBV-infecties bij het kind te voorkómen, hetgeen in de meeste gevallen kan door vaccinatie van de pasgeborene.(8)

Het Nederlandse programma voor preventie van perinatale HBV-infectie bestaat uit screening van zwangeren op HbsAg (2) en (passieve en actieve) vaccinatie van pasgeborenen van HbsAg-positieve moeders. (9;10) De screening wordt sinds 1989 aangeboden aan alle zwangeren in Nederland, tijdens het 12^e weeks bloedonderzoek.

Het vaccinatieschema is sinds invoering van het programma voor preventie van perinatale HBV-infectie herhaaldelijk aangepast (Tabel 1). De Gezondheidsraad adviseerde in 2003, conform het advies van de WHO, een schema van 150 IU HBIg direct bij de geboorte, en vaccinaties (kinderdosis) op 0, 1 en 6 maanden.(11) Daarnaast adviseerde zij om op de leeftijd van 12 maanden door serologisch onderzoek te bepalen of de vaccinatie heeft geleid tot het ontstaan van antistoffen (anti-HBs) dan wel of HBV-infectie is ontstaan. Inmiddels was door het ministerie van VWS echter een vaccinatieschema van 2, 4 en 11 maanden ingevoerd. Vanaf januari 2006 werd een geboortedosis vaccin hieraan toegevoegd. Serologische evaluatie zal tenminste doorlopen tot medio 2009, zodat een vergelijking tussen beide schema's mogelijk is.

Tabel 1. Aanbeveling voor de preventie van perinatale HBV-infectie door vaccinatie, Nederland, 1989 – 2007

Periode	HBIg	HBV-vaccinatie (maanden)	HB-vaccin dosis	Referentie
1989 - 1999	300 IE binnen 2 uur na de geboorte	3, 4, 5, 11	Volwassene*	
1999 – 30 april 2003	300 IE binnen 2 uur na de geboorte	2, 3, 4, 11	Volwassene*	(12;13)
1 maart 2003 - 1 jan 2006	300 IE binnen 2 uur na de geboorte	2, 4, 11	Kind**	(12), 13, (14)
1 jan 2006 - 1 juni 2006	300 IE binnen 2 uur na de geboorte	0, 2, 4, 11	Kind**	(12;15)
1 juni 2006 -	150 IE binnen 2 uur na de geboorte	0, 2, 3, 4, 11	Kind***	13, (16)

* 10 µg (HBvaxPRO) of 20 µg (Engerix) HbsAg per dosis

** 5 µg HBvaxPRO HbsAg per dosis

*** 5 µg HBvaxPRO (geboortedosis en 10 mg (Infarix Hexa) HbsAg per dosis

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;15) Dit onderzoek heeft als doel te bepalen of de HBV-vaccinatie volgens het schema dat geadviseerd werd tussen 1 maart 2003 en 1 januari 2006 voldoende bescherming tegen perinatale HBV-infectie biedt. Alle kinderen die geboren zijn vanaf 1 januari 2003 tot en met 31 december 2005 komen in aanmerking voor de evaluatie in dit rapport.

3 Onderzoeksvragen

De volgende deelvragen zijn onderzocht:

Welk deel van de kinderen van HBV-geïnfecteerde moeders, geboren vanaf 1 januari 2003 tot en met 31 december 2005, die uitgenodigd werden voor serologisch onderzoek na afronding van het HBV-vaccinatieschema,

- 1.a. raakte geïnfecteerd met HBV?
- 1.b. raakte geïnfecteerd met HBV, ondanks vaccinatie volgens het Nederlandse schema (HBIG bij de geboorte en vervolgens drie HBV-vaccinaties)?
- 1.c. raakte geïnfecteerd met HBV, ondanks HBIG bij de geboorte en **tijdige** vaccinatie op 2, 4 en 11 maanden?
- 2.a. had een onvoldoende titer?
- 2.b. had een onvoldoende titer, ondanks vaccinatie volgens het Nederlandse schema (HBIG bij de geboorte en vervolgens drie HBV-vaccinaties)?
- 2.c. had een onvoldoende titer, ondanks HBIG bij de geboorte en **tijdige** vaccinatie op 2, 4 en 11 maanden?
- 2.d. had een onvoldoende titer, ondanks HBIG bij de geboorte, tijdige vaccinatie op 2, 4 en 11 maanden en tijdige bloedafname?
- 2.e. Welk deel van de kinderen die een te lage titer hadden werd gerevaccineerd, en welk deel daarvan bleef een te lage titer houden?

4 Methoden

4.1 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).

4.2 Onderzoekspopulatie

De onderzoekspopulatie bestond uit kinderen van HbsAg-positieve moeders (opgespoord bij de prenatale screening op infectieziekten), geboren tussen 1 januari 2003 tot met 31 december 2005, die gemeld werden door de entadministratie aan het RIVM.

Er zijn geen complete gegevens voorhanden hoeveel kinderen van HbsAg-positieve moeders er werden geboren in de onderzoeksperiode in Nederland. De meest recente procesevaluatie van het prenatale HBV-screeningsprogramma voor het geboortecohort 2003, meldt 727 HBV-geïnfecteerde zwangeren in 2003 uit de PPS-database, met naar schatting 719 kinderen geboren van HbsAg-positieve moeders.⁽¹⁷⁾ Tussen 1993 en 1998 werden er door de GGD Amsterdam gemiddeld 109 kinderen per jaar gemeld die geboren waren bij HbsAg-positieve moeders.⁽¹⁸⁾ Naar schatting worden er dus in Nederland, met uitzondering van Amsterdam, per jaar $719 - 109 = 610$ kinderen geboren bij HbsAg-positieve moeders. In onze onderzoeksperiode van drie jaar, zijn dat dus naar schatting 1830 kinderen.

4.3 Werving voor bloedonderzoek en gegevensverzameling

Het RIVM stuurt éénmaal per jaar, of op afroep (al naar gelang de afspraak), uniek genummerde onderzoekspakketten naar alle regionale entadministraties (EA's). De EA's koppelen een naam van een kind van een HbsAg-positieve moeder aan ieder pakket, en sturen deze naar de respectievelijke consultatiebureau's (CB's), op tijd voor het 11 maandenconsult. Werving van de kinderen voor deelname aan het onderzoek vond plaats op het CB, idealiter tijdens het 11 maandenconsult 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 een ander vaccinatieschema volgt (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. Een deel van de kinderen werd retrospectief geïncludeerd, aangezien voor kinderen geboren tussen januari 2003 en oktober 2004 het 11 maandenconsult bij aanvang van de werving al had plaatsgevonden. Deze kinderen werden geworven voor deelname aan het onderzoek tijdens het eerstvolgende bezoek aan het consultatiebureau.

Tijdens de werving op het CB wordt een toestemmingsverklaring en vragenlijst ingevuld of een weigeringsformulier. Deze worden vervolgens door het consultatiebureau opgestuurd naar het RIVM.

Ouders krijgen de bloedafname-enveloppe mee, met de instructie waar de bloedafname plaats kan vinden. Bloedafname vond idealiter zes weken na de laatste HBV-vaccinatie plaats. Vanuit het bloedafnamepunt wordt de bloedbuis naar het RVIM verstuurd, en vervolgens naar het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMC). Daar wordt het onderzocht op aanwezigheid van HbsAg en op antilichamen tegen hepatitis B (anti-HBs, anti-HBc), met de AxSYM van Abbott. Uitslagen worden door het UMCU doorgegeven aan het RIVM.

4.4 Definities: infectie- en immuunstatus

De definities zoals gespecificeerd in tabel 2 worden gehanteerd.

Tabel 2. Definities voor voldoende bescherming en infectie

Serologie	Diagnose
HbsAg-negatief en anti-HBs \geq 10 IU/l of anti-HBs > 100IU/l	Niet geïnfecteerd en voldoende beschermd
HbsAg-negatief en anti-HBs < 10 IU/l	Niet geïnfecteerd maar bescherming niet aangetoond
HbsAg-positief	Geïnfecteerd

Wanneer er, bijvoorbeeld doordat er te weinig bloed was, wel een anti-HBs-uitslag kan worden gegeven, maar niet een HbsAg-uitslag, wordt om een nieuw bloedmonster gevraagd, tenzij de anti-HBs-titer > 100 IU/l is. In die gevallen wordt aangenomen dat de HbsAg-bepaling negatief zal zijn, en wordt dit als uitslag afgegeven (zie ook: IGZ bulletin; Juni 2002).

4.5 Uitslagen

Wanneer een kind voldoende beschermd en niet HBV-geïnfecteerd is, worden de entadministratie, de ouders en huisarts per brief over deze uitslag geïnformeerd. De entadministratie licht vervolgens het CB in.

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

Als het kind geïnfecteerd is, wordt deze door het CB doorverwezen naar de huisarts.

4.6 Definities: Vaccinatieschema, tijdigheid vaccinatie en bloedafname

Gevaccineerd volgens het Nederlandse schema, werd gedefinieerd als HBIG op de geboortedag, met vervolgens drie vaccinaties, waarvan de eerste ná de eerste levensweek.

Voor het bepalen van de tijdigheid van vaccinatie werd uitgegaan van de uiterlijke vaccinatieleeftijd zoals vastgelegd in het draaiboek “Hepatitis B-vaccinatie bij zuigelingen van hepatitis B-draagsters”(12) (Tabel 3). Op grond hiervan, wordt ‘te laat’ gedefinieerd als later dan 2 weken na de geadviseerde datum. De vaccinatie werd als ‘te vroeg’ beschouwd als deze 2 weken vóór de geadviseerde leeftijd werd gegeven.

In de regio Noord-Brabant, werd alleen de maand/jaar maar niet de dag van vaccinatie doorgegeven voor het grootste gedeelte van geboortecohort 2004. Deze gegevens konden dus niet worden meegenomen in de analyses waar naar tijdigheid van vaccinatie werd gekeken.

Tabel 3. Uiterlijke vaccinatieleeftijd, draaiboek “Hepatitis B-vaccinatie bij zuigelingen van hepatitis B-draagsters”(12)

Vaccinatie	Minimale leeftijd	Uiterlijke leeftijd
1: op twee maanden	46 dagen	74 dagen
2: op vier maanden	107 dagen	135 dagen
3: op elf maanden	319 dagen	347 dagen

Omdat alleen de datum van HBIG-toediening werd vastgelegd, en niet de tijd, wordt HBIG op de dag van geboorte beschouwd als tijdig en conform het advies (geadviseerd wordt binnen 2 uur na de geboorte).

4.7 Datamanagement en data-analyse

Data betreffende de vragenlijst en het bloedonderzoek worden ingevoerd in een Access database. De vaccinatiegegevens worden opgevraagd vanuit het RIVM aan de entadministraties, welke regulier de vaccinatiegegevens van ieder kind registreren. Daarnaast verzamelen de entadministraties gegevens over de toediening van HBIG, door navraag bij verloskundigen/gynaecologen. Data werden vervolgens van Microsoft Access (Office 2002) geëxporteerd naar Microsoft Excel (Office 2003). Data analyse vond plaats met gebruik van Microsoft Excel (Office 2003).

Gegevens over de datum van bloedafname werden bijgehouden in een aparte database op grond van informatie op het inzendformulier. Wanneer de afnamedatum niet werd genoteerd, werd aangenomen dat deze drie dagen voor dag van ontvangst van het bloedmonster lag. De gegevens werden gekoppeld aan de overige gegevens door middel van het onderzoeksnummer.

De statistische significantie is geschat met behulp van de Chi-kwadrat toets en de Fisher’s Exact test. Gegevens beschikbaar tot 14 december 2007 werden in de analyse meegenomen.

4.8 Dataopschoning

Wanneer de datum van HBIg of vaccinaties vóór de geboortedatum lag, werden de gegevens opnieuw opgezocht in de papieren registratie op het RIVM, en eventueel gecorrigeerd. Dit werd tevens gedaan wanneer de datum van HBIg, en de eerste en tweede vaccinatie langer dan een jaar na de geboortedatum lag, en wanneer de datum van de tweede vaccinatie langer dan twee jaar na de geboortedatum lag. Wanneer er ingestuurde data voor de geboortedata lagen, werden deze als 'ontbrekend' ingevoerd. Wanneer voor HBIg de ingestuurde datum in de aangeleverde gegevens inderdaad meer dan een jaar na de geboortedatum lag, werd deze als 'ontbrekend' beschouwd, omdat het onwaarschijnlijk is dat HBIg zo laat werd gegeven.

5 Resultaten

5.1 Deelname

In totaal werden de ouder(s)/verzorger(s) van 1361 kinderen van HbsAg-positieve moeders, geboren vanaf 1.1.2003 tot en met 31.12.2005 door de entadministratie gevraagd deel te nemen aan de serologische evaluatie. Hiervan werd voor 83 kinderen (6.1%) deelname aan het bloedonderzoek geweigerd. Eén kind is overleden (oorzaak onbekend). Van 85 kinderen werd wel een toestemmingsverklaring ontvangen, maar geen bloed. Van vijf kinderen werd wel bloed ontvangen maar was er geen labuitslag.* Van 1187 kinderen (87,2% van de uitgenodigden) is een bloedsuitslag bekend.

Van het geschatte aantal van 1830 kinderen die geboren zouden zijn bij HBV-geïnfecteerde moeders in de onderzoeksperiode, werden er dus 1361 (74,4%) uitgenodigd voor deelname; en van 1187 (64,8%) werd een bloedsuitslag bekend. Tabel 4 toont de deelname gestratificeerd naar prospectief / retrospectief geïnccludeerde kinderen.

Tabel 4. Deelname aan de serologische evaluatie bij kinderen van HBV-geïnfecteerde moeders, geboren vanaf 1.1.2003 t/m 31.12.2005, Nederland, m.u.v. Amsterdam.

	Retrospectief geïnccludeerd [1.1.2003-31.10.2004]			Prospectief geïnccludeerd [1.11.2004-31.12.2005]			Totaal [1.1.2003-31.12.2005]		
	aantal	% van uitgenodigden	% van totaal* (1118)	aantal	% van uitgenodigden	% van totaal* (712)	aantal	% van uitgenodigden	% van totaal* (1830)
Uitgenodigd door EA	813	100%	72,7%	548**	100%	77,0%	1361**	100%	74,4%
Weigering deelname	53	6,5%		30	5,5%		83	6.1%	
Geen bloed ontvangen	48	5,9%		37	6,8%		85	6,2%	
Wel bloed, geen uitslag	2	0,2%		3	0,5%		5	0,4%	
Bloedsuitslag bekend	710	87,3%	63,5%	477	87,0%	67,0%	1187	87,2%	64,8%

* geschat totaal aantal kinderen geboren bij HbsAg-positieve moeders (610 per jaar=1830)

** Eén kind hiervan is overleden.

* te weinig materiaal (1), onduidelijke uitslag (1), recent ontvangen (1), nog geen toestemmingsverklaring ouders ontvangen (2).

5.2 Infectie status

Van de 1187 kinderen waarvan een bloedsuitslag bekend werd, waren er 10 (0,8%) HBV-geïnfecteerd. Van de niet-geïnfecteerden was 9.9% (118 kinderen, 95% CI 8.3-11.8%) niet aantoonbaar beschermd en 89.2% (1059 kinderen, 95% CI 87.3 – 90.9%) voldoende beschermd (Tabel 5).

Acht van de tien geïnfecteerde kinderen waren volgens het destijds geldende Nederlandse vaccinatieschema gevaccineerd (HBIg op de dag van geboorte en daarop volgend drie vaccinaties). Bij vier van deze acht geïnfecteerde kinderen waren één of twee van de vaccinaties te laat gegeven (Tabel annex). Twee van de tien geïnfecteerde kinderen waren niet volgens het Nederlandse schema gevaccineerd: Eén kind was in Duitsland gevaccineerd op 0, 1 en 2 maanden (onbekend of HBIg toegediend werd); één kind werd gevaccineerd volgens schema 0, 2, 4, 11 maanden.

Van alle kinderen van HBV-geïnfecteerde moeders die werden gevaccineerd volgens het Nederlandse schema, en waarvan er een laboratoriumuitslag bekend was (n=1105), was 0.7% (8 kinderen, 95% BI 0.3-1.4%) geïnfecteerd.

Van alle kinderen van HBV-geïnfecteerde moeders die *tijdig* werden gevaccineerd volgens het Nederlandse schema, en waarvan er een laboratoriumuitslag bekend was (n=326), was 1.2% (vier kinderen, 95% BI 0.3-3.1%) geïnfecteerd.

Tabel 5. Uitslagen van serologische evaluatie van kinderen van HbsAg-positieve moeders, geboren tussen 1.1.2003 tot en met 31.12.2005.

Uitslag	Alle uitgenodigde kinderen met een bloedsuitslag (n=1187)		Alle kinderen gevaccineerd volgens het Nederlandse schema, met een bloedsuitslag (n=1105)	
	Aantal	%	Aantal	%
HBV-geïnfecteerd (HbsAg-positief)	10	0.8 %	8	0.7%
Niet HBV-geïnfecteerd (HbsAg-negatief), en niet aantoonbaar beschermd (anti HBs < 10 IU/l)	118	9.9 %	110	10.0%
Niet HBV-geïnfecteerd (HbsAg-negatief) en voldoende beschermd (anti HBs ≥ 10 IU/l)	1059	89.2 %	987	89.3%
Totaal	1187	100%	1105	100%

5.3 Immuunstatus

Van de 118 kinderen die niet aantoonbaar beschermd waren (=een onvoldoende titer hadden), is van 90 (76%) bekend dat ze opnieuw gevaccineerd zijn en de bloedsuitslag bekend geworden. Hiervan waren er 89 (99%, 94-100%) voldoende beschermd na een nieuwe reeks vaccinaties, terwijl één kind (1%) onbeschermd bleef.

Van alle kinderen van HBV-geïnfecteerde moeders die gevaccineerd waren volgens het Nederlandse schema, en waarvan er een laboratoriumuitslag bekend was (n=1105) had 10.0% (110 kinderen, 95% BI 8.3-11.9%) een onvoldoende titer.

Van alle kinderen van HBV-geïnfecteerde moeders die *tijdig* gevaccineerd waren volgens het Nederlandse schema en waarvan er een laboratoriumuitslag bekend was, n=326, had 6.8% (22 kinderen, 95% BI 4.3-10.0%) een onvoldoende titer.

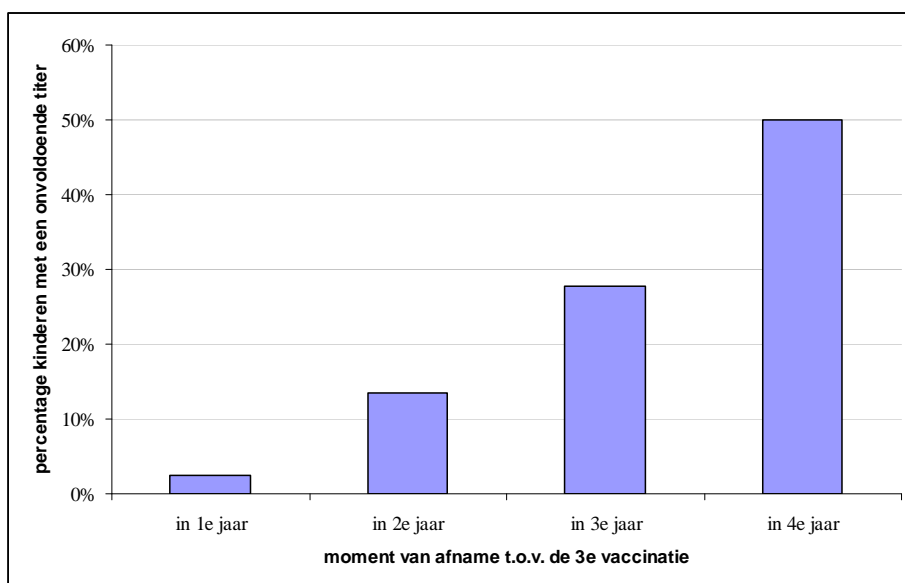
Voor een deel van de kinderen die gevaccineerd waren volgens het Nederlandse schema was zowel de laboratoriumuitslag als de afnamedatum bekend (n=1025). In deze groep bleek dat er een sterke, positieve relatie was tussen de lengte van de tijdsperiode tussen de derde vaccinatie en de bloedafname, en het deel van de kinderen dat onvoldoende beschermd was (Tabel 6).

Tabel 6. Diagnose naar tijdsperiode tussen derde vaccinatie en bloedafname.

Moment van bloedafname	Voldoende beschermd	Mogelijk onvoldoende beschermd (percentage)	Geïnficeerd	Totaal
In 1 ^e jaar na 3 ^e vaccinatie	536	13 (2%)	4	553
In 2 ^e jaar na 3 ^e vaccinatie	285	45 (14%)	3	333
In 3 ^e jaar na 3 ^e vaccinatie	80	31 (28%)	1	112
In 4 jaar na 3 ^e vaccinatie	4	4 (50%)	0	8
Totaal	905	93	8	1006

* er waren 19 kinderen bij wie bloed was afgenomen vóór de derde vaccinatie

Figuur 1. Percentage kinderen met onvoldoende anti-HBs-titer, naar tijdsperiode tussen derde vaccinatie en bloedafname (n=1006)



6 Discussie

6.1 Effectiviteit

Van de kinderen die volgens het Nederlandse schema gevaccineerd werden, raakte 0.7% (acht kinderen, 95% BI 0.3 – 1.4%) toch geïnfecteerd. Dit percentage is niet hoger dan wat op grond van de literatuur verwacht kon worden. Bij een evaluatie van het Amsterdamse vaccinatieschema (1993-1998) werd gevonden dat 0.6% van de kinderen geïnfecteerd was.⁽¹⁹⁾ In 2006 werd door de GGD Amsterdam één geïnfecteerd kind gevonden bij het testen van 62 kinderen van draagsters (1.6%, 95% BI 0.04-8.7%).⁽²⁰⁾ In een oudere Nederlandse meta-analyse van vaccinatiescenario's (1982-1989) werd gevonden dat 1.1% van de kinderen op éénjarige leeftijd geïnfecteerd was.²¹ In een recent gepubliceerd systematisch literatuuronderzoek werd een risico van 5% (5/126) op doorbraakinfectie beschreven ondanks vaccinatie en HBIg.⁽⁸⁾ Dit hoge percentage kan echter deels verklaard worden doordat een ruimere definitie van 'HBV-geïnfecteerd' wordt gehanteerd (ook: antistoffen tegen anti-HBc).

Het is echter niet goed mogelijk de percentages tussen studies te vergelijken, omdat het deel van de zwangeren dat hoog viremisch is kan verschillen tussen populaties, en sterk bepalend is voor het risico op HBV-transmissie. Wanneer voldoende gegevens over de evaluatie van het vaccinatieschema dat vanaf 1.1. 2006 is ingevoerd, beschikbaar zijn, zullen beide schema's met een beter vergelijkbare onderzoekspopulatie geëvalueerd kunnen worden.

Het is onbekend of de geïnfecteerde kinderen voor adequate klinische evaluatie en eventuele behandeling zijn verwezen. Ook is niet zeker of ze allen chronisch drager zijn geworden, maar dit is wel waarschijnlijk.⁽²¹⁾ Ook voor geïnfecteerde zwangeren wordt niet geregistreerd of ze verwezen zijn voor eventuele behandeling. Registratie hiervan is van belang voor de evaluatie van de secundaire preventie (voorkómen van complicaties van chronische infectie zoals cirrose en leverkanker door tijdige behandeling) en resistentie-monitoring.

Het percentage kinderen (10%) dat mogelijk onvoldoende beschermd was (anti-HBs < 10 IU/l) en gerevaccineerd diende te worden, was relatief hoog. In de eerder genoemde evaluatie van het Amsterdamse vaccinatieschema had 3% een anti-HBs < 10 IU/l.²⁰ Dit relatief hoge percentage in de huidige evaluatie wordt verklaard doordat een aanzienlijk deel van de kinderen pas lange tijd ná de laatste vaccinatie onderzocht werden. In de tussentijd kan de antistoftiter in het bloed dalen, hetgeen niet betekent dat het kind niet beschermd was of is. Bij de kinderen die binnen een jaar na derde vaccinatie werden onderzocht, was het percentage met onvoldoende antilichamen 2%. Het relatief hoge percentage (98.6%) kinderen dat na hervaccinatie wel voldoende beschermd is, kan ook hierdoor verklaard worden. In de evaluatie van het Amsterdamse vaccinatieschema had 92% van de kinderen die gerevaccineerd werden een beschermende anti-HBs-titer.²⁰

Veruit de meeste kinderen hadden een goede boosterreactie na hervaccinatie. Het is niet goed te voorspellen of ze langdurig beschermd zouden zijn geweest zonder de booster.

6.2 Deelname onderzoek

Van de kinderen die uitgenodigd werden voor deelname, was van 87% een bloedsuitslag bekend. Echter, van het geschatte aantal kinderen geboren van bekend HBV-geïnfecteerde moeders was er slechts van 65% een bloedsuitslag bekend. Omdat de deelname aan de prenatale screening niet 100% is, is het werkelijke percentage onderzochte kinderen nog lager dan 65%.

Het lage percentage kan deels verklaard worden doordat alleen ouders van kinderen die de gehele vaccinatierreeks hadden afgerond, zijn uitgenodigd. Dit is conform het doel van dit onderzoek het vaccinatieschema te evalueren. Echter, op deze manier werden kinderen met onvolledige vaccinatie, die daardoor juist een hoger risico hadden op infectie, uitgesloten van het onderzoek. Het is voor het individuele kind en zijn/haar omgeving van belang te weten of er perinatale HBV-infectie is opgetreden, omdat dan eventuele behandeling van het kind, en vaccinatie van de omgeving, nodig kan zijn. Het is daarom belangrijk een serologische evaluatie aan te bieden aan alle kinderen van HBV-geïnfecteerde moeders rond de leeftijd van 1 jaar, onafhankelijk van vaccinatiestatus.

Een andere reden voor het lage percentage deelname is dat in de doelgroep relatief vaak een verhuizingen plaatsvinden. Zo bleek uit een inventarisatie over de periode 2003-2005 waarbij een reactie van drie entadministraties werd ontvangen, dat 4% van de kinderen uit de doelgroep naar het buitenland waren vertrokken, en 3% naar een andere regio.

6.3 Kwaliteit gegevens

De gegevensverzameling voor het onderzoek kwam op relatief omslachtige wijze tot stand, waardoor die gevoelig is voor fouten. Zo moeten achteraf de HBIg-gegevens worden opgevraagd bij entadministraties, die deze weer moeten opvragen bij verloskundige hulpverleners. De kwaliteit van de gegevens zou kunnen verbeteren als de verloskundige hulpverleners zelf de gegevens over HBIg en de eerste dosis HBV-vaccin aan zouden kunnen leveren aan de centrale database waar ook vaccinatiegegevens in worden opgeslagen (Praeventis).

Het totale aantal kinderen dat in Nederland geboren wordt bij HBV-geïnfecteerde moeders, is niet goed bekend, en moest voor deze evaluatie geschat worden. Deze evaluatie omvat daarom niet het gehele programme voor de preventie van perinatale HBV-infectie. Met de nieuwe database voor vaccinatie- en prenatale screeningsgegevens (Praeventis) zou een geïntegreerde proces- en effectevaluatie van de prenatale screening op infectieziekten mogelijk moeten zijn.

7 Conclusies

- Het deel van de kinderen van HBV-geïnfecteerde moeders dat geïnfecteerd bleek (0,7%, acht kinderen), ondanks vaccinatie conform het Nederlandse schema (HBIG bij geboorte en vaccinatie op 2, 4 en 11 maanden) in de periode maart 2003 – december 2005, was niet hoger dan wat op grond van de literatuur verwacht kon worden.
- Het deel van de kinderen dat een onvoldoende post-vaccinatietiter had (9.9%, 118 kinderen) was wel hoger dan verwacht. Dit kan verklaard worden door de relatief lange tijdsperiode tussen laatste vaccinatie en de serologische controle. Bij kinderen die tijdig werden onderzocht, was het deel met een onvoldoende titer conform de verwachting.

8 Aanbevelingen

- Serologische evaluatie van alle kinderen van HbSAg positieve moeders rond de leeftijd van 1 jaar, onafhankelijk van vaccinatiestatus. Dit maakt het namelijk mogelijk onvoldoende beschermde kinderen te hervaccineren, en geïnfecteerde kinderen te verwijzen voor klinische behandeling en eventuele vaccinatie van contacten.
- Vergelijken van het hier gevonden percentage doorbraakinfecties met het huidige schema (ingevoerd vanaf 1.1.2006).
- Overwegen systematische registratie van de behandeling van chronisch geïnfecteerde zwangeren en kinderen, in het kader van de evaluatie van de effectiviteit van secundaire preventie en het monitoren van antivirale resistentie.
- Verbeteren van de gegevenskwaliteit door bijvoorbeeld gegevens over HBIg en de eerste dosis HBV-vaccin door verloskundige hulpverleners zelf te laten registreren in de centrale database voor vaccinatie (Praeventis).
- Het uitvoeren van een regelmatige geïntegreerde proces- en effectevaluatie, waardoor er beter inzicht kan worden verkregen in de kwaliteit van het programma voor preventie van perinatale HBV-infectie.

Referenties

1. 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.
2. Gezondheidsraad. Vaccinatie van kinderen tegen hepatitis B. Publicatienr 2003/14. 2003. Den Haag: Gezondheidsraad.
3. 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.
4. 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.
5. Shapiro CN. Epidemiology of hepatitis B. Pediatr.Infect.Dis.J. 1993;12(5):433-7.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Gezondheidsraad. Vaccinatie van kinderen tegen hepatitis B. 2003/14. 2003. Den Haag, Gezondheidsraad.
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. Geelen SP. [Adjustment of the hepatitis-B vaccination scheme for newborns born to hepatitis-B virus carriers as of 1 January 2006]. Ned.Tijdschr.Geneeskd. 2006;150(8):415-8.
15. van Oosten M. Extra hepatitis-B-vaccinatie voor baby's van draagsters. Infectieziekten Bulletin 2005;jaargang 16, nummer 10.
16. Rijksvaccinatieprogramma 2007: richtlijnen voor de uitvoering van vaccinaties tegen difterie, kinkhoest, tetanus, poliomyelitis, Hib-ziekten (Haemophilus influenzae type b), hepatitis B, bof, mazelen, rodehond, meningokokken C en pneumokokken. 2007.
17. TNO. Hepatitis B-immunisaties bij kinderen van draagsters geboren in 2003: volledigheid en tijdigheid. KvL/P&Z 2006.057. 2006. Leiden.

18. van Steenberghe JE, Leentvaar-Kuijpers A, Baayen D, Dukers HT, van Doornum GJ, van den Hoek JA et al. Evaluation of the hepatitis B antenatal screening and neonatal immunization program in Amsterdam, 1993-1998. *Vaccine* 2001;20(1-2):7-11.
19. del Canho R, Grosheide PM, Mazel JA, Heijntink RA, Hop WC, Gerards LJ et al. Ten-year neonatal hepatitis B vaccination program, The Netherlands, 1982-1992: protective efficacy and long-term immunogenicity. *Vaccine* 1997;15(15):1624-30.
20. GGD Amsterdam. Jaarverslag 2006. Bovée L and Hoek A van den. 2007. Amsterdam.
21. 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.
22. Reijn E, Tabbers MM, Zaaijer HJ. Een peuter met hepatitis B ondanks perinatale profylaxe. *Infectieziekten bulletin* 2007;18(6):212-4.

Achtergrondinformatie van HBV-geïnfekteerde kinderen, Nederland (m.u.v. Amsterdam), geboren vanaf 1.1.2003 t/m 31.12.2005

#	RIVM Nr.	M/V	HBIg op geboortedag?	Vac. 0	Vac. 1 [uiterste tijd na geboorte: 74 dagen]	Vac. 2 [135 dagen]	Vac. 3 [347 dagen]	Opmerkingen	Anti-HBs-titer kind
1	1082	M	Onbekend	op geboortedag (DId)	-	28 dagen (DId)	422-451 dagen	Kind niet volgens NL-schema gevaccineerd.	0
2	672	V	Ja	-	58 dagen	123 dagen	338 dagen		0
3	240	M	Ja	-	56 dagen	112 dagen	348 dagen	3 ^{de} vac. 1 dag te laat	1.6
4	990	M	Ja	-	61 dagen	138 dagen	334 dagen	Zie ook Infectieziektenbulletin 21 2 ^{de} vac. 5 dagen te laat	0
5	1015	M	Ja	-	67 dagen	130 dagen	333 dagen		0
6	59	M	Ja	-	65 dagen	156 dagen	370 dagen	2 ^{de} vac. 21 dagen te laat; 3 ^{de} vac. 23 dagen te laat	1.3
7	434	V	Ja	-	52 dagen	129 dagen	331 dagen		6.8/7.1
8	482	M	ja	-	81 dagen	151 dagen	334 dagen	1 ^{ste} vac. 7 dagen te laat; 2 ^{de} vac. 16 dagen te laat	0
9	1733	M	ja	-	63 dagen	119 dagen	336 dagen		0
10	1740	M	ja	op geboortedag	63 dagen	142 dagen	344 dagen	Kind niet volgens Nederlands schema gevaccineerd (vaccin bij geboorte; 2 ^{de} vac. 7 dagen te laat)	68.3

RIVM

Rijksinstituut
voor Volksgezondheid
en Milieu

Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl