

Wassenaarseweg 56  
Postbus 2215  
2301 CE Leiden

[www.tno.nl](http://www.tno.nl)

T 071 518 18 18  
F 071 518 19 20

**TNO-rapport**

**KvL/P&Z 2006.057**

**Hepatitis B-immunisaties bij kinderen van  
draagsters geboren in 2003: volledigheid en  
tijdigheid**

Datum	Juni 2006
Auteur(s)	C.P.B. van der Ploeg Y. Schönbeck
Aantal pagina's	34
Opdrachtgever	RIVM
Projectnummer	011.75030

Alle rechten voorbehouden.

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, foto-kopie, microfilm of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande toestemming van TNO.

Indien dit rapport in opdracht werd uitgebracht, wordt voor de rechten en verplichtingen van opdrachtgever en opdrachtnemer verwezen naar de Algemene Voorwaarden voor onderzoeksopdrachten aan TNO, dan wel de betreffende terzake tussen de partijen gesloten overeenkomst.

Het ter inzage geven van het TNO-rapport aan direct belang-hebbenden is toegestaan.

© 2006 TNO

Auteurs:

C.P.B. van der Ploeg

Y. Schönbeck

Projectnummer:

75030

ISBN-nummer:

ISBN-10: 90-5986-209-0

ISBN-13: 978-90-5986-209-0.

## Samenvatting

Ongeveer 0,4% van de zwangeren in Nederland heeft chronische hepatitis B-infectie (draagster). Zonder immunisatie is de kans aanzienlijk dat het kind wordt geïnfecteerd. Bij 90% van de geïnfecteerde pasgeborenen ontstaat chronische infectie met grote kans op ernstige leveraandoeningen, zoals levercirrose en levercelcarcinoom. Daarnaast kunnen ook anderen besmet worden. Dit alles geeft naast veel leed ook hoge maatschappelijke kosten. Volledige en tijdige immunisatie kan infectie van het kind in verreweg de meeste gevallen voorkomen. Sinds 1989 worden draagsterkinderen binnen enkele uren na de geboorte passief geïmmuniseerd met HBIG (hepatitis B-immunoglobuline) door de verloskundige of gynaecoloog en vervolgens gevaccineerd tegen hepatitis B door Jeugdgezondheidszorgmedewerkers (JGZ-medewerkers) op het consultatiebureau.

In dit onderzoek is nagegaan in hoeverre kinderen van hepatitis B-draagsters geboren in 2003 worden geïmmuniseerd en in hoeverre deze immunisaties tijdig plaatsvonden. Hiertoe zijn geanonimiseerde gegevens over de hepatitis B-immunisaties bij de entadministraties opgevraagd. De bestudeerde immunisaties betreffen zowel de toediening van het HBIG (passieve immunisatie) als de vaccinaties (actieve immunisaties). Ten tijde van dit onderzoek werd een immunisatieschema gehanteerd met vaccinaties op de leeftijd van 2, 4 en 11 maanden. Om de tijdigheid van de immunisaties te beoordelen zijn criteria opgesteld in overleg met een expert. Hierbij is aangenomen dat alle huidige en vroegere in Nederland gehanteerde hepatitis B-immunisatieschema's voldoende bescherming bieden, mits de vaccins binnen een interval rond de voorgeschreven momenten (niet eerder of later) zijn toegediend. Omdat niet precies bekend is bij welke overschrijding van de voorgeschreven immunisatietijdstippen het kind (tijdelijk) risico op infectie loopt hebben we aangenomen dat beperkte afwijkingen van de voorgeschreven tijdstippen niet leiden tot een verhoogd risico.

Het onderzoek is verricht in opdracht het Centrum voor Bevolkingsonderzoek van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM).

*Bereik.* Het aantal bij de entadministraties bekende draagsterkinderen was slechts 87% van het aantal dat op basis van de PPS-registratie van zwangere draagsters verwacht werd. Bij 13% van het verwachte aantal hepatitis B-draagsters\* was onduidelijk of het kind is geïmmuniseerd. Twee-derde van deze ontbrekende gegevens was afkomstig van twee van de negen entadministraties (Zuid-Holland en Rotterdam).

*Volledigheid en tijdigheid.* Voor volledige immunisatie zijn HBIG en minimaal 3 vaccindoses nodig. 96% (596/624) van alle bekende draagsterkinderen kreeg beide. Slechts een klein deel van de kinderen (4%) is dus volgens de registratie onvolledig geïmmuniseerd, waardoor zij mogelijk risico op infectie liepen. Echter, een grote groep (29%) ontving volgens de gehanteerde criteria één of meer van deze immunisaties niet op het juiste tijdstip. Hierdoor liepen deze kinderen mogelijk (tijdelijk) risico op infectie. Vooral de tweede vaccinatie, die in het immunisatieschema van 2003 op de leeftijd van 4 maanden (122 dagen) gegeven moet worden, werd vaak te laat gegeven. Bij 6% is door onvolledige registratie van de vaccinatiedatums (dag van toediening onbekend) niet te bepalen of zij op tijd

---

\* Hepatitis B-draagsters exclusief de draagsters van wie bij de entadministratie bekend is dat zij vóór de geboorte van het kind zijn vertrokken naar het buitenland of met onbekende bestemming, of dat zij een miskraam, abortus of doodgeboorte hebben gehad.

zijn geïmmuniseerd. Deze kinderen ontvingen wel voldoende doses. In totaal liep dus 33-39% van alle bekende draagsterkinderen mogelijk (tijdelijk) risico op infectie door onvolledige of ontijdige immunisatie.

Het percentage kinderen uit 2003 dat alle benodigde immunisaties ontving is vergelijkbaar met het jaar 2000 (96% in 2003, 95% in 2000). Echter, het percentage draagsterkinderen dat mogelijk (tijdelijk) risico op infectie liep (33-39%) is verslechterd ten opzichte van 2000, toen dit 20-25% was. Dit komt vooral doordat het immunisatieschema in 2003 is gewijzigd. In 2003 verschoof de tweede vaccinatie van de leeftijd van 3 maanden naar de leeftijd van 4 maanden. Hierdoor werden de criteria waarbinnen immunisaties 'op tijd' zijn in 2003 moeilijker gehaald.

Het aantal draagsterkinderen dat bij de entadministraties bekend is, is 13% lager dan verwacht op basis van de PPS-registratie van zwangere draagsters. In 95 verwachte gevallen is onduidelijk wat er gebeurd is: bij een deel is wellicht geen draagsterkind geboren vanwege bijvoorbeeld een miskraam of fout-positieve hepatitis B-uitslag bij de moeder. Het is echter ook goed mogelijk dat het gemiste en dus ongeïmmuniseerde draagsterkinderen betreft.

Van de 624 draagsterkinderen die wel bij de entadministratie bekend zijn kreeg 96% alle benodigde immunisaties. Echter, ongeveer éenderde kreeg één of meer immunisaties op een onjuist tijdstip, waardoor de bescherming tegen infectie mogelijk (tijdelijk) onvoldoende was. Door de sinds januari 2006 ingevoerde extra vaccinatie bij de geboorte is te verwachten dat het percentage daalt naar 10%. Door de ingevoerde vaccinatie bij 3 maanden zal dit percentage vermoedelijk nog verder dalen. Hoewel deze schemaveranderingen belangrijke verbeteringen zijn, blijft verbetering van de uitvoering én registratie van het hepatitis B-immunisatieprogramma bij deze groep kinderen nodig en mogelijk zonder ingrijpende veranderingen. Suggesties zijn:

- Consultatiebureau medewerkers en entadministratiemedewerkers moeten kinderen van hepatitis B-draagsters onderscheiden van kinderen met één of beide ouders afkomstig uit een hepatitis B-endemisch land. Bij de eerste groep is volledige en tijdige immunisatie belangrijker.
- Het draaiboek hepatitis B-immunisatie bij zuigelingen van hepatitis B-draagsters moet nageleefd worden door alle betrokkenen (laboratoria, verloskundig hulpverleners, entadministraties, JGZ-/consultatiebureau medewerkers en RIVM).
- Individuele monitoring van hepatitis B-draagsters tijdens de zwangerschap, en van hun kinderen na de geboorte is noodzakelijk. Het verloop van de zwangerschap, verhuizing, geboorte van het kind en toegediende immunisaties moeten onmiddellijk bekend zijn bij de entadministraties en worden geregistreerd.
- Aan de ouders moet duidelijk gemaakt worden dat tijdige vaccinatie voor het kind noodzakelijk is en waarom. Dit is erg belangrijk, maar zal niet eenvoudig zijn omdat het een moeilijk bereikbare groep betreft.
- Extra voorlichting en eventueel bijscholing voor de uitvoerenden is nodig. Ook voor de zorgverleners is namelijk vaak onvoldoende duidelijk dat hepatitis B-vaccinatie bij kinderen van draagsters medische urgentie heeft. Bij elke geboorte moet de JGZ de uitslag van de HBsAg-test van de moeder kennen. De medewerkers van JGZ en entadministraties moeten ook weten dat de streefleefijd waarop gevaccineerd moet zijn nu ligt op de dag dat het kind 0, 2, 3 en 4 maanden wordt, en niet de gehele maand waarin het kind 0, 2, 3 en 4 maanden is.

- Uitstel van de immunisaties dient te allen tijde te worden vermeden en actieve follow-up van de draagsterkinderen is geboden. In de praktijk betekent dit dat voor kinderen van hepatitis B-draagsters de consultatiebureaubezoeken met extra aandacht gepland moeten worden.



# Inhoudsopgave

<b>1</b>	<b>Inleiding.....</b>	<b>9</b>
<b>2</b>	<b>Methode.....</b>	<b>11</b>
2.1	Landelijk bestand hepatitis B-immunisatiegegevens.....	11
2.2	Bepalen van het bereik van het hepatitis B-immunisatieprogramma .....	12
2.3	Bepalen van het aantal immunisaties en de tijdigheid ervan .....	12
2.3.1	Indeling van de kinderen bij onvolledige toedieningsdatum .....	12
2.3.2	Criteria ter beoordeling van het immunisatieschema .....	13
2.3.3	Analyse om het effect van extra vaccinatie bij geboorte .....	16
<b>3</b>	<b>Resultaten.....</b>	<b>17</b>
3.1	Bereik hepatitis B-immunisatieprogramma .....	17
3.2	Risicovolle schema-afwijkingen .....	20
3.3	Verwacht effect van extra vaccinatie bij geboorte .....	22
<b>4</b>	<b>Discussie .....</b>	<b>23</b>
4.1	Vergelijking van het jaar 2003 met het jaar 2000 .....	24
4.2	Vergelijking Amsterdam met andere regio's .....	25
4.3	Onzekerheid van de resultaten.....	25
4.4	Verbetermogelijkheden .....	26
<b>5</b>	<b>Conclusie .....</b>	<b>29</b>
<b>6</b>	<b>Dankwoord.....</b>	<b>31</b>
<b>7</b>	<b>Referenties.....</b>	<b>33</b>





# 1 Inleiding

Ongeveer 0,4% van de zwangeren in Nederland heeft een chronische hepatitis B-infectie (draagster, HBsAg-positief).<sup>1-4</sup> Zonder immunisatie is de kans groot dat het kind wordt geïnfecteerd. De kans is ongeveer 15% als bij de HBsAg-positieve zwangere geen HBeAg aanwezig is en ongeveer 90% als naast HBsAg ook HBeAg aanwezig is. Ongeveer 20% van de draagsters is HBeAg-positief.<sup>5</sup> Bij 90% van de geïnfecteerde pasgeborenen ontstaat chronische infectie met grote kans op ernstige leveraandoeningen, zoals levercirrose en levercelcarcinoom. Daarnaast kunnen ook anderen besmet worden. Dit alles geeft naast veel leed ook hoge maatschappelijke kosten. Immunisatie spoedig na de geboorte kan infectie van het kind in verreweg de meeste gevallen voorkomen.<sup>5,6</sup> Het is daarom van groot belang dat kinderen van draagsters spoedig na de geboorte (bij voorkeur binnen 2 uur) hepatitis B-immunoglobuline (HBIG) krijgen en tijdig gevaccineerd worden.<sup>7</sup> Om dit te kunnen bereiken is het noodzakelijk om deze risicogroep al voor de geboorte te identificeren.

## *Preventieprogramma*

In Nederland krijgen alle zwangere vrouwen tijdens hun zwangerschap een bloedonderzoek naar onder andere hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg) aangeboden\*. HBsAg-positieve zwangeren moeten door de laboratoria bij de entadministraties aangemeld worden. HBIG wordt door de zwangere op recept van verloskundige of gynaecoloog gehaald bij de apotheek. De entadministraties verzorgen de distributie van de vaccins naar de consultatiebureaus. Ook registreren en bewaken de entadministraties de immunisatie van kinderen van draagsters.

## *Immunisatieschema*

Sinds 1989 worden kinderen binnen enkele uren na de geboorte passief geïmmuniseerd met HBIG door de verloskundige of gynaecoloog. Vervolgens vaccineren Jeugdgezondheidszorgmedewerkers het kind tegen hepatitis B op het consultatiebureau. Er zijn sinds 1989 verschillende immunisatieschema's gehanteerd voor hepatitis B-immunisatie. Tot 1999 werden kinderen geïmmuniseerd met 4 volwassendoses, op de leeftijd van 3, 4, 5 en 11 maanden.<sup>8</sup> Vanaf 1999 is dit vanwege wijziging in het schema van de DKTP- en Hib-immunisatie veranderd in 2, 3, 4 en 11 maanden. Vanaf 1 maart 2003 vinden hepatitis B-vaccinaties plaats met een kinderdosis (halve volwassendosis) bij 2, 4 en 11 maanden. In augustus 2003 verscheen een Gezondheidsraadadvies waarin geconcludeerd werd dat er onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing van dit immunisatieschema is.<sup>5</sup> Bovendien bleek uit onderzoek door TNO dat een kwart van de kinderen van hepatitis B-draagsters geboren in 2000 onvolledig of op een verkeerd tijdstip was geïmmuniseerd, waardoor zij mogelijk (tijdelijk) onvoldoende beschermd waren.<sup>2,9</sup> Naar aanleiding van deze onderzoeken is sinds 1 januari 2006 een extra vaccinatie aan het schema toegevoegd, welke binnen 48 uur na de geboorte wordt gegeven door de verloskundige of gynaecoloog.<sup>7</sup> Kinderen geboren vanaf 1 april 2006 krijgen daarbij ook een vaccinatie op 3 maanden (schema 0, 2, 3, 4 en 11 maanden), vanwege de ingebruikname van een combinatievaccin voor hepatitis B, DKTP en Hib. In Amsterdam wordt van bovengenoemd immu-

---

\* Als onderdeel van het programma PPS (pre- en postnatale screening) wordt bij zwangeren voor of rond week 12 van de zwangerschap bloedonderzoek verricht naar hepatitis B, lues, HIV, IEA en RhD-factor.

nisatieschema afgeweken en wordt een schema met 3 kinderdoses bij 0, 1 en 6 maanden gehanteerd.

*Dit onderzoek*

In opdracht van het Centrum voor Bevolkingsonderzoek van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) is nagegaan in hoeverre kinderen van hepatitis B-draagsters geboren in 2003 worden geïmmuniseerd en in hoeverre deze immunisaties tijdig plaatsvinden. Het onderzoek is een herhaling van het onderzoek naar de immunisatiestatus van draagsterkinderen geboren in 2000. Het is verricht op basis van geanonimiseerde gegevens over hepatitis B-immunisaties, die van de entadministraties zijn verkregen. De bestudeerde immunisaties betreffen zowel de toediening van het HBIG (passieve immunisatie) als van de vaccinaties (actieve immunisaties).

## 2 Methode

### 2.1 Landelijk bestand hepatitis B-immunisatiegegevens

Voor dit onderzoek was een landelijk bestand met de hepatitis B-immunisatiegegevens van de in 2003 geboren kinderen van HBsAg-positieve zwangeren nodig. Hiervoor zijn de verschillende entadministraties in Nederland benaderd. Op ons verzoek leverden zij de geboortedatum en hepatitis B-immunisatiegegevens (toedieningsdatum van HBIG en alle vaccins) van alle bij hen geregistreerde draagsterkinderen.

Om de tijdigheid van de immunisaties te kunnen beoordelen (zie criteria in tabel 1) is het noodzakelijk over de volledige toedieningsdatum te beschikken (jaar, maand *en dag* van toediening). Bij sommige entadministraties was alleen de maand en het jaar van toediening beschikbaar. Dit probleem werd veroorzaakt doordat hepatitis B-immunisatie van draagsterkinderen sinds 2003 niet meer onder het programma Pre- en Postnatale Screeningen (PPS) valt, maar onder het Rijksvaccinatieprogramma (RVP). In de registratiesoftware van het RVP konden destijds alleen de maand en het jaar van toediening worden geregistreerd.\* De entadministraties die hierdoor alleen onvolledige toedieningsdatums konden aanleveren, hebben op ons verzoek de volledige toedieningsdatums zoveel mogelijk opgevraagd bij de consultatiebureaus.

Indien nodig hebben we de entadministraties gevraagd onmogelijke of onwaarschijnlijke toedieningsdatums te verifiëren en corrigeren. Het ging hier bijvoorbeeld om toedieningen vóór de geboortedatum of binnen een maand na een eerdere hepatitis B-vaccinatie, en om volgordeproblemen, zoals een tweede vaccinatie die voor de eerste vaccinatie gegeven zou zijn.

*Verhuizing.* De entadministraties gaven bij sommige kinderen aan dat zij vóór hun laatste vaccinatie verhuisd zijn naar het werkgebied van een andere entadministratie. Bij hen is nagekeken of zij ook voorkwamen in het bestand van de nieuwe entadministratie. In dat geval werden de kinderen voor het bepalen van het bereik (zie 2.2) alleen meegeteld bij de oude entadministratie, omdat de moeder in deze regio als draagster geregistreerd staat. Echter, voor de beoordeling van de volledigheid en tijdigheid van de immunisaties is het kind alleen bij de nieuwe entadministratie meegeteld, omdat deze de verantwoordelijkheid voor bewaking van de immunisaties heeft overgenomen van de oude entadministratie.

Kinderen die vóór hun laatste vaccinatie naar het buitenland zijn verhuisd of verhuisd zijn naar een onbekend adres en hierdoor onvoldoende geregistreerde vaccinaties hebben (6 kinderen) blijven staan in de registratie van de oude entadministratie.

De in dit rapport beschreven resultaten zijn gebaseerd op de aangevulde en gecorrigeerde gegevens van de entadministraties. Deze gegevens zijn samengevoegd tot een landelijk bestand in SPSS.

---

\* Sinds de invoering van de Praeventis-registratiesoftware in april-juni 2005 worden de volledige immunisatiegegevens geregistreerd.

## 2.2 Bepalen van het bereik van het hepatitis B-immunisatieprogramma

Om te bepalen welk deel van de kinderen van hepatitis B-draagsters in Nederland geïmmuniseerd wordt, is het bereik van het hepatitis B-immunisatieprogramma bepaald. Onder het bereik verstaan we de verhouding tussen het verwachte aantal draagsterkinderen op basis van de PPS-gegevens van zwangere draagsters en het aantal draagsterkinderen dat bij de entadministraties bekend is.

Om het bereik van het immunisatieprogramma te bepalen is gebruik gemaakt van gegevens over het aantal HBsAg-positieve zwangeren uit eerdere PPS-rapportages.<sup>3,4</sup> In deze rapportages wordt per entadministratie het aantal positieve uitslagen van de hepatitis B-bloedtest vermeld, en de volledigheid van de PPS-registratie (dekkingsgraad en percentage zwangeren met ontbrekende hepatitis B-uitslag). Hiermee is het verwachte aantal draagsterkinderen in 2003 als volgt berekend:

Omdat de bloedtest meestal rond week 12 van de zwangerschap wordt verricht, hebben we aangenomen dat vrouwen die de bloedtest ondergingen tussen 1-7-2002 en 30-6-2003 in 2003 zijn bevallen. Voor de jaren 2002 en 2003 werd per entadministratie het in de PPS geregistreerde aantal HBsAg-positieve zwangeren gecorrigeerd voor de dekkingsgraad van de PPS-registratie en voor ontbrekende hepatitis B-uitslagen. Dit is nodig omdat in de PPS-registratie hepatitis B-draagsters ontbreken omdat 1) mogelijk niet alle zwangeren het bloedonderzoek ondergaan, 2) van een deel van de wel gescreende zwangeren de gegevens niet worden doorgegeven aan de entadministraties en dus in de PPS-registratie ontbreken, en 3) bij een klein aantal gescreende zwangeren alleen de hepatitis B-uitslag in de PPS-registratie ontbreekt terwijl andere uitslagen wel bekend zijn. Bij de correctie werd aangenomen dat de verhouding hepatitis B-positief/negatief bij de ontbrekende uitslagen gelijk is aan deze verhouding bij de bekende uitslagen. Het verwachte aantal kinderen per entadministratie wordt vervolgens verkregen door het (gecorrigeerde) aantal HBsAg-positieven van geheel 2002 en 2003 bij elkaar op te tellen en te delen door twee (een half jaar 2002 en een half jaar 2003).

Per entadministratie is gekeken in hoeverre dit verwachte aantal kinderen overeenkomt met het aantal kinderen waarvan hepatitis B-immunisatiegegevens aangeleverd zijn.

Voor sommige entadministraties bleek het aantal door hen aangeleverde geïmmuniseerde kinderen ver onder het verwachte aantal te liggen. Deze gegevens zijn daarom teruggekoppeld aan de entadministraties. Entadministraties met grote verschillen hebben HBsAg-positieve zwangeren uit de PPS (handmatig) gecontroleerd om na te gaan of zij fout-positief waren, verhuisd zijn naar het buitenland of een miskraam, abortus of doodgeboorte hebben gehad. Op basis van hun bevindingen zijn de gegevens voor het verwachte aantal kinderen verder gecorrigeerd.

## 2.3 Bepalen van het aantal immunisaties en de tijdigheid ervan

### 2.3.1 *Indeling van de kinderen bij onvolledige toedieningsdatum*

Als van een vaccinatie bekend was dat deze gegeven is, maar de precieze datum niet achterhaald kon worden, is deze wel meegeteld in het aantal gegeven vaccinaties. Voor vaccinaties waarvan ook na navraag alleen de maand en het jaar van toediening bekend waren (131 datums bij 49 kinderen) is nagegaan of de dag

van toediening in de maand bepalend was voor het wel of niet vallen binnen de criteria uit tabel 1. Indien een vaccinatie onafhankelijk van de dag in de maand volgens de criteria altijd wel of altijd niet op tijd was, is de precieze dag van toediening niet relevant. In deze gevallen zijn de onvolledige datums aangevuld met de eerste dag van de maand (86 datums). Bij 37 kinderen (45 datums) kon tenminste één toedieningsdatum niet aangevuld worden. Van één van deze kinderen ontbrak behalve een volledige toedieningsdatum bovendien ook de HBIg-datum. Een ander kind ontving onvoldoende vaccinaties. Deze twee kinderen lopen volgens de criteria altijd infectierisico. Het wel of niet voldoen aan de tijdigheidscriteria bij de overige 35 kinderen was afhankelijk van de dag in de maand van toediening. Van hen is niet te zeggen of ze infectierisico gelopen hebben. Deze kinderen zijn in tabel 4 apart weergegeven (categorie 'twijfel').

### 2.3.2 *Criteria ter beoordeling van het immunisatieschema*

De toediening van hepatitis B-immunisaties aan kinderen van draagsters is beoordeeld aan de hand van het aantal immunisaties en de tijdigheid ervan. Om te bepalen in welke gevallen schema-afwijkingen mogelijk hebben kunnen leiden tot (tijdelijk) risico op hepatitis B-infectie door ontoereikende of te late immun-respons zijn al bij een eerder onderzoek<sup>2,9</sup> criteria opgesteld in overleg met een expert (zie tabel 1).

De redenatie hierbij was als volgt. Het is niet precies bekend wanneer afwijkingen van het schema een zodanige vermindering van bescherming hebben dat het kind (tijdelijk) onvoldoende beschermd is tegen infectie met hepatitis B. Serologisch onderzoek beperkt zich vooral tot titerbepalingen na de laatste vaccinatie.<sup>6,10-15</sup> Daarbij is bepaald hoeveel kinderen door immunisatie uiteindelijk adequaat beschermd waren, en hoeveel ondanks immunisatie geïnfecteerd zijn. Een relatie met afwijkingen van de immunisatieschema's is, zover ons bekend, nooit onderzocht. We hebben echter aangenomen dat alle huidige en vroegere Nederlandse schema's afdoende bescherming bieden, mits de vaccins binnen een interval rond de voorgeschreven momenten (niet eerder of later) zijn toegediend. Echter, wanneer er meer tijd verstrijkt tussen twee vaccinaties dan in de schema's is voorgeschreven is aangenomen dat het kind mogelijk (tijdelijk) infectierisico kan lopen.

Voor de beschermingsduur van HBIg geeft Sanquin aan uit te gaan van drie maanden (mondelinge mededeling). Ook metingen bij kinderen die nog geen actieve immunisatie hadden ontvangen wijzen hierop: op de leeftijd van drie maanden was bij 6% de anti-HBs-titer <10 IU/l,<sup>12,13</sup> en zonder vaccinatie daalt de titer verder met de leeftijd.<sup>12</sup> 10 IU/l wordt als kritische grens voor de postvaccinatietiter beschouwd,<sup>16</sup> maar het is de vraag of deze titer voldoende bescherming geeft vóór met vaccinatie is begonnen en er nog geen immunologisch geheugen is. Aangenomen is dat HBIg voldoende bescherming biedt mits de eerste vaccinatie binnen 13 weken na geboorte wordt gegeven. Omdat gangbaar wordt gesteld dat eigen actieve immuniteit vanaf twee weken na de tweede vaccinatie bestaat, kan er tussen de eerste en tweede vaccinatie een periode zijn waarin het toegediende HBIg is verdwenen, terwijl nog geen eigen immuniteit is opgebouwd. Of dit gebeurt, kan bepaald worden door vlak voor de tweede (en eventueel vlak voor de derde) vaccinatie anti-HBs-titers te bepalen. Naar ons weten zijn in de literatuur dergelijke metingen niet beschreven. Vanwege voorgaande redenering is aangenomen dat er voldoende bescherming tegen infectie is als de tweede vaccinatie binnen 10 weken na de eerste vaccinatie en binnen 5 maanden na geboorte gegeven wordt.

De in tabel 1 aangegeven grenzen zijn daarom schattingen op basis van de volgende aannamen:

- 1) er wordt risico gelopen als het HBIg niet binnen een dag na geboorte is toegediend
- 2) alle huidige en vroegere in Nederland gehanteerde hepatitis B-vaccinatieschema's bieden voldoende bescherming, mits de vaccins binnen een interval rond de voorgeschreven momenten (niet eerder of later) zijn toegediend
- 3) drie doses bieden al voldoende langdurige bescherming, mits er voldoende tijd tussen de vaccinaties is zodat de derde dosis als booster kan optreden
- 4) de eigen immuniteit wordt onvoldoende als de booster niet tijdig wordt gegeven.

Zowel voor het te vroeg als voor het te laat toedienen van immunisaties zijn grenzen opgesteld. Aangezien we niet beschikken over het precieze moment van geboorte en het precieze tijdstip van HBIg-toediening, is het criterium voor HBIg-toediening ruim gehanteerd. Bescherming van het kind tegen infectie werd beoordeeld als 'mogelijk onvoldoende' wanneer HBIg op dag 2 of later werd gegeven (geboortedag=dag 0; zie tabel 1). Het HBIg is dan minimaal 24 uur na geboorte gegeven, wat de kritische termijn is bij prikaccidenten.<sup>17</sup> Daarnaast zijn er voor duurzame bescherming minimaal drie vaccindoses nodig.

Tabel 1 Criteria voor schema-afwijkingen die mogelijk verminderde of te late immuunrespons geven.\*

	Kind mogelijk (tijdelijk) onvoldoende beschermd tegen infectie als:	
	bij 3 doses:	bij 4 doses:
Passieve immunisatie (HBIg)	>1 dag na geboorte	>1 dag na geboorte
1 <sup>e</sup> vaccinatie	>13 wk na geboorte	>13 wk na geboorte
2 <sup>e</sup> vaccinatie	<2 wk of >10 wk na 1 <sup>e</sup> vaccinatie, of lft >5 mnd	>10 wk na 1 <sup>e</sup> vaccinatie, of lft >5 mnd
3 <sup>e</sup> vaccinatie	<4 mnd of >9 mnd na 2 <sup>e</sup> vaccinatie, of lft >13 mnd	<2 wk na 1 <sup>e</sup> vaccinatie, of > 9 mnd na 2 <sup>e</sup> vaccinatie, of na lft >13 mnd
4 <sup>e</sup> vaccinatie	N.v.t.	Afhankelijk van tijdstip 2 <sup>e</sup> en 3 <sup>e</sup> vaccinatie: - als 2 <sup>e</sup> vaccinatie < 2 wk na 1 <sup>e</sup> vaccinatie werd gegeven, en 3 <sup>e</sup> vaccinatie 2-10 wk na de 2 <sup>e</sup> vaccinatie, geldt de 3 <sup>e</sup> vaccinatie als de 2 <sup>e</sup> . De 4 <sup>e</sup> vaccinatie is dan de booster. <i>Criteria:</i> <4 mnd of >9 mnd na 3 <sup>e</sup> vaccinatie, of lft >13 mnd. - als 2 <sup>e</sup> vaccinatie 2-10 wk na 1 <sup>e</sup> vaccinatie werd gegeven, en 3 <sup>e</sup> vaccinatie 4-9 mnd na de 2 <sup>e</sup> vaccinatie en voor de lft van 13 mnd, is aan het 3-dosis-schema voldaan. <i>Criteria:</i> geen. - als 2 <sup>e</sup> vaccinatie 2-10 wk na 1 <sup>e</sup> vaccinatie werd gegeven, en 3 <sup>e</sup> vaccinatie <4 mnd na de 2 <sup>e</sup> vaccinatie, is de 4 <sup>e</sup> vaccinatie de booster. <i>Criteria:</i> <4 mnd na 2 <sup>e</sup> vaccinatie of >9 mnd na 3 <sup>e</sup> vaccinatie

\* Weken (wk) en maanden (mnd) zijn eerst omgerekend naar dagen. Een grens van bijvoorbeeld > 10 wk na geboorte betekent dat immunisatie op dag 70 nog als 'zonder risico' wordt beoordeeld, terwijl immunisatie op dag 71 als 'te laat' beoordeeld wordt. De geboortedag telt als dag 0.

*Toelichting bij de criteria.* De criteria om te bepalen of er mogelijk sprake is van een verminderde of te late immuunrespons zijn afhankelijk van het aantal toegediende doses. Er is vanuit gegaan dat er, naast HBIg, tenminste drie (tijdig toegediende) vaccindoses nodig zijn voor een adequate bescherming. Bij een schema met vier vaccindoses is aangenomen dat het kind voldoende beschermd is als met een selectie van drie van deze vier doses aan het drie-doses-schema voldaan wordt. Als bijvoorbeeld de tweede dosis kort na de eerste dosis toegediend werd, tellen deze doses samen als één. Wanneer de derde en vierde dosis dan voldoen aan de eisen voor respectievelijk de tweede en derde dosis in het drie-doses-schema, is aangenomen dat het kind voldoende is beschermd (zie vierde vaccinatie bij vier-doses-schema in tabel hierboven).

Aan de hand van de criteria zijn kinderen ingedeeld in verschillende categorieën voor infectierisico en weergegeven in tabel 4. Kinderen die volgens de criteria in tabel 1 geen infectierisico liepen zijn weergegeven in de kolom ‘nee’ (geen risico op infectie). Indien een kind volgens de criteria infectierisico liep door het ontbreken van (de registratie van) één of meerdere immunisaties (HBIg of vaccinaties) in het schema, is deze ingedeeld in de categorie ‘onvoldoende doses’. Ook kinderen die door een verhuizing vóór het voltooien van het immunisatieschema onvoldoende immunisaties kregen vallen in deze categorie, behalve wanneer zij al infectierisico liepen door ontijdige toediening van immunisaties. In dat geval vallen zij in de categorie ‘HBIg of vaccinatie(s) niet tijdig’. Wanneer er voldoende immunisaties toegediend werden, maar mogelijk infectierisico gelopen werd door een verkeerd tijdstip van toediening, valt een kind in de categorie ‘HBIg of vaccinatie(s) niet tijdig’. Kinderen waarbij door onvolledige datums niet vastgesteld kan worden of zij volgens de criteria infectierisico hebben gelopen zijn weergegeven in de kolom ‘twijfel’.

Om te bepalen of het probleem op een bepaald punt in het immunisatieschema ligt, is bij de groep kinderen met voldoende, maar niet tijdig gegeven immunisaties onderzocht welke immunisaties niet aan de gehanteerde tijdsriteria voldoen.

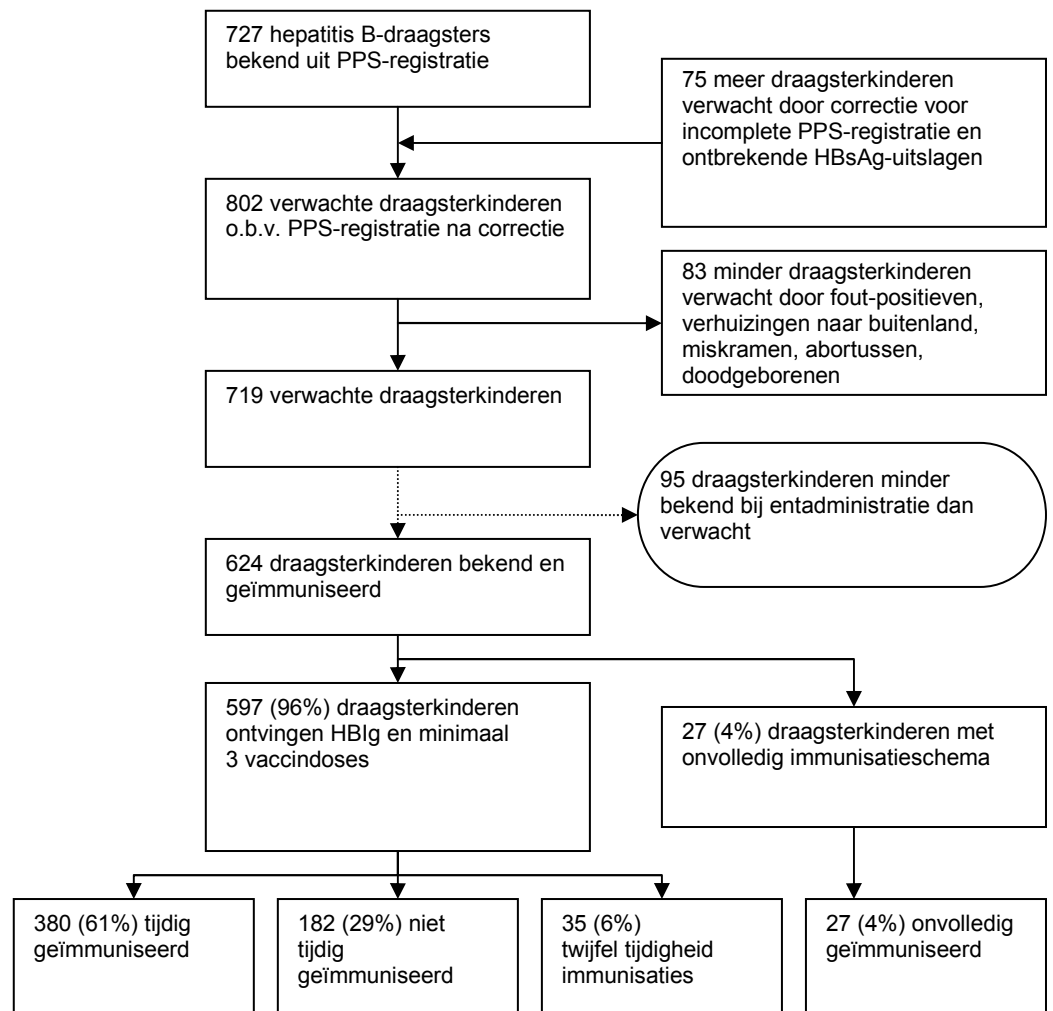
### 2.3.3 *Analyse om het effect van extra vaccinatie bij geboorte te schatten*

Met een extra analyse is bepaald in hoeverre de al eerder genoemde extra vaccinatie binnen 48 uur na de geboorte het aantal kinderen dat mogelijk (tijdelijk) infectierisico loopt vermindert. Kinderen die HBIg en drie vaccinaties met een volledig bekende datum ontvingen, kregen voor deze analyse een gefingeerde extra hepatitis B-vaccinatie op hun geboortedatum. Kinderen met ontbrekende immunisaties of met één of meerdere onvolledige datums die door ons zijn aangevuld (zie 2.3.1) zijn uit de analyses gelaten, om te voorkomen dat registratieproblemen de resultaten beïnvloeden. De kleine groep kinderen die al vier vaccinaties ontvingen werden uit de analyse gelaten omdat zij niet het in 2003 geldende schema hebben gevolgd. In de beschreven subgroep werd het infectierisico opnieuw bepaald. Voor het bepalen van het infectierisico zijn de criteria voor de tweede vaccinatie uit tabel 1 enigszins aangepast. Deze moet in dit geval binnen 13 weken (in plaats van 10 weken) na de eerste vaccinatie (in dit geval de geboortedatum) toegediend worden. Deze verruiming is aangebracht omdat deze tweede vaccinatie vergelijkbaar is met het eerste vaccin bij de kinderen zonder extra vaccinatie bij de geboorte. Voor deze vaccinatie geldt een criterium van 13 weken.



### 3 Resultaten

Figuur 1 toont een overzicht van de resultaten.



Figuur 1 Overzicht van het verwachte aantal kinderen van HBsAg-draagsters geboren in 2003, en volledigheid en tijdigheid van de immunisaties

#### 3.1 Bereik hepatitis B-immunisatieprogramma

Op basis van de PPS-gegevens uit eerdere rapportages<sup>3,4</sup> is te bepalen hoeveel kinderen van HBsAg-positieve zwangeren er landelijk en per entadministratie verwacht kunnen worden (figuur 1 en tabel 2). Hiervoor is gebruik gemaakt van het aantal geregistreerde HBsAg-positieve zwangeren. Uit de PPS-registratie bleek dat bij de entadministraties 727 HBsAg-positieve zwangeren bekend waren (tabel 2, kolom A). De verwachte aantallen na correctie voor de dekingsgraad van de PPS-registratie (variërend van 42% tot 108%) en voor onbekende hepatitis B-bloeduitslagen (tussen entadministraties variërend van 0,1% tot 3,9%, alleen in Rotterdam in 2002 hoger (23,9%)) staan in kolom B1. Hieruit blijkt dat door lacunes in de dekingsgraad en doorgifte van bloeduitslagen naar schatting 75 extra HBsAg-positieve zwangeren (9%, (802-727)/802) niet bij de entadministraties bekend zijn (zie ook figuur 1).

Bij verschillende entadministraties lag het aantal bekende draagsterkinderen (kolom C) ver onder het op basis van de PPS-gegevens verwachte aantal (kolom B1). Bij navraag bij de entadministraties bleek de verklaring voor dit lage percentage niet zozeer te liggen in gemiste kinderen, maar in een te hoge schatting van het aantal verwachte kinderen op basis van de PPS-gegevens. Na (handmatig) nakijken van de gegevens van de HBsAg-positieve zwangeren uit de PPS bleek dat een deel van deze zwangeren uiteindelijk toch niet hepatitis B-positief was of was verhuisd (naar het buitenland of onbekende bestemming) voor de geboorte van het kind. Ook bleek een deel van de geregistreerde zwangerschappen van draagsters te zijn geëindigd in een miskraam, abortus of doodgeboorte. In totaal was van 83 draagsters (10%, (802-719)/802) bij de entadministraties bekend dat hun situatie was veranderd, waardoor geen te vaccineren kind kon worden verwacht (figuur 1). Deze gegevens zijn per entadministratie in kolom B2 van tabel 2 verwerkt. Deze kolom geeft het uiteindelijk verwachte aantal kinderen van hepatitis B-draagsters weer.

Landelijk werden 719 draagsterkinderen verwacht op basis van de PPS-gegevens, terwijl er bij de entadministratie 624 draagsterkinderen geregistreerd stonden (tabel 2 en figuur 1). Het bereik van het hepatitis B-immunisatieprogramma is daarmee 87%. 13% (95 verwachte kinderen) werden niet teruggevonden in de registraties van de entadministraties.

Tussen entadministraties zijn grote verschillen waarneembaar in het bereik. De meeste entadministraties hebben slechts iets minder draagsterkinderen aangeleverd dan verwacht mag worden (80% tot 100%). Echter, in Zuid-Holland en Rotterdam kon respectievelijk slechts 73% en 64% van het verwachte aantal draagsterkinderen teruggevonden worden. Twee-derde (64 kinderen) van het verschil tussen het verwachte en bij de entadministraties bekende aantal kinderen zijn naar deze entadministraties terug te voeren. In Zuid-Holland kan de verklaring deels liggen in een onduidelijke registratie van de PPS in 2002, waardoor het verwachte aantal kinderen te hoog is (zie voetnoot bij tabel 2).

Tabel 2: Bereik van het hepatitis B-immunisatieprogramma voor kinderen van draagsters: verwachte aantallen kinderen en de geregistreerde aantallen gevaccineerde kinderen, per entadministratie.

Entadministratie	Kolom A	Kolom B		Kolom C	Kolom D
	Aantal in PPS geregistreerde <b>hepB-positieve</b> <b>zwangeren</b> ( $(2002+2003)/2$ )	<b>Verwachte</b> <b>aantal kinderen</b> van hepatitis B-draagsters		<b>Geregistreerde</b> <b>aantal</b> <b>kinderen van</b> hepatitis B- draagsters <sup>‡</sup>	<b>Geregistreerd/</b> <b>verwacht (%)</b> <b>2003</b> (C / B2)
		B1	B2		
		Op basis van PPS*	Na correctie door EA <sup>&amp;</sup>		
n	n	n	n		
Groningen	24	22	14	14	100 %
Friesland	14	14	13	13	100 %
Drenthe	14	13	11	11	100 %
Overijssel/Flevoland	51	62	62	56	90 %
Gelderland	71	70	68	55	81 %
Noord-Holland/Utrecht	117	115	101	98	97 %
Zuid-Holland <sup>§</sup>	133	160	147	108	73 %
Zeeland	9	10	10	8	80 %
Noord-Brabant	114	108	90	85	94 %
Limburg	38	37	25 <sup>#</sup>	25 <sup>#</sup>	100 %
Amsterdam	112	109	109	107	98 %
Rotterdam	34	76	69	44	64 %
<b>Totaal</b>	<b>727<sup>*</sup></b>	<b>802</b>	<b>719</b>	<b>624</b>	<b>87 %</b>

\* gecorrigeerd voor ontbrekende bloedtestuitslagen en de dekkinggraad van de PPS-registratie per entadministratie.

‡ aanlevering per entadministratie gecorrigeerd voor dubbel en verhuizingen. Kinderen zijn hier gerekend tot de entadministratie waar hun moeder als draagster werd geregistreerd

& Kolom B1 minus de bij de entadministratie bekende HBsAg-positieve zwangeren die een fout-positieve HBsAg-uitslag hadden, zijn verhuisd voor de geboorte (naar het buitenland of met onbekende bestemming), of een miskraam, abortus of doodgeboorte hebben meegemaakt. Gegevens hierover werden verkregen van de entadministraties, die bij hen uit de PPS bekende HBsAg-positieve zwangeren (handmatig) hebben gecontroleerd.

§ In 2003 werden HBsAg-uitslagen door één laboratorium (ca. 3000 zwangeren) niet standaard aangeleverd. Geschat werd dat ongeveer 50% van hun HBsAg-positieve uitslagen door verloskundig hulpverleners zijn doorgegeven. Alle andere laboratoria gaven HBsAg-positieve uitslagen door. Deze werden allemaal geregistreerd in het PPS-bestand. Voor 2003 is hiermee rekening gehouden bij de berekening van het verwachte aantal. De entadministratie wist niet of deze niet-standaard manier van doorgifte van HBsAg-uitslagen ook in 2002 zo ging. Daarom is voor 2002 het verwachte aantal kinderen op de standaard-manier berekend. Hierdoor kan het verwachte aantal draagsterkinderen te hoog zijn. Als in 2002 echter dezelfde aannamen als voor 2003 worden genomen, is het verwachte aantal draagsterkinderen na correctie (kolom B2) 127 in plaats van 147. Het percentage in kolom D zou daardoor stijgen van 73% naar 85% van het verwachte aantal.

# inclusief een tweeling

‡ 727 is lager dan som van hele getallen (731) door afronding

### 3.2 Risicovolle schema-afwijkingen

Voor volledige bescherming zijn HBIg en minimaal 3 doses vaccin nodig. 96% (596/624) van alle kinderen kreeg beide.

HBIg-registratie ontbreekt bij ruim 1% (8/624). Bij een kleine 1% (4/624) van de kinderen werd HBIg meer dan een dag na de geboorte toegediend. Hierbij moet opgemerkt worden dat in elk geval één entadministratie automatisch de geboortedatum heeft overgenomen als HBIg-toedieningsdatum. Afwijkingen hiervan, zoals geen toediening of een latere toediening, moeten dan bewust worden ingevoerd. Omdat dit vergeten kan worden, is de bevinding dat 98% van de kinderen het HBIg op tijd krijgt toegediend een maximumschatting. In werkelijkheid kan dit percentage lager zijn.

Bij 4% van de kinderen (22/624) is minder dan drie vaccinaties geregistreerd (tabel 3). Dit percentage varieert tussen de entadministraties van 0 tot 7%.

Tabel 3 Immunisatiegegevens voor kinderen van hepatitis B-draagsters geboren in 2003, per entadministratie.

Entadministratie	Aantal (%) kinderen							
	Totaal*	HBIg-toediening			Aantal vaccinaties			
		op tijd <sup>‡</sup>	te laat	geen	0-2	3	4	
Groningen	15	15 (100)			0 (0)	14 (93)	1 (7)	
Friesland	12	12 (100)			0 (0)	11 (92)	1 (8)	
Drenthe	10	10 (100)			0 (0)	10 (100)	0 (0)	
Overijssel/Flevoland	58	57 (98)		1 <sup>&amp;</sup>	0 (0)	57 (98)	1 (2)	
Gelderland	49	49 (100)			2 (4)	46 (94)	1 (2)	
Noord-Holland/Utrecht	99	97 (98)		2	4 (4)	94 (95)	1 (1)	
Zuid-Holland	105	103 (98)	1	1	4 (4)	92 (88)	9 (9)	
Zeeland	8	6 (75)		2 <sup>&amp;</sup>	0 (0)	8 (100)	0 (0)	
Noord-Brabant	89	89 (100)			6 (7)	82 (92)	1 (1)	
Limburg	25	25 (100)			0 (0)	24 (96)	1 (4)	
Amsterdam	108	106 (98)	2		3 (3)	88 (81)	17 <sup>§</sup> (16)	
Rotterdam <sup>#</sup>	46	43 (93)	1	2	3 (7)	40 (87)	3 (7)	
<b>Totaal</b>	<b>624</b>	<b>612 (98)</b>	<b>4 (1)</b>	<b>8 (1)</b>	<b>22 (4)</b>	<b>566 (91)</b>	<b>36 (6)</b>	

\* Aanlevering per entadministratie gecorrigeerd voor dubbelingen en verhuizingen. Kinderen zijn hier gerekend tot de entadministratie waar zij naar verhuisd zijn

‡ Op tijd volgens schema is geboortedag of dag 1

& HBIg-toediening onzeker: niet in Nederland toegediend vanwege geboorte in het buitenland (niet zeker óf en wanneer toegediend)

§ Eén kind ontving 5 vaccinaties

# In een intern rapport van de entadministratie Rotterdam (FH Groenendijk-Beijersbergen van Henegouwen, januari 2006) staan iets andere getallen. Deze kunnen wij niet bevestigen omdat de entadministratie de gegevens waarop dat rapport gebaseerd is niet heeft aangeleverd.

Tabel 4 Infectierisico op basis van gehanteerde criteria voor kinderen van hepatitis B-draagsters geboren in 2003 per entadministratie.

Entadministratie	Aantal (%) kinderen							
	Totaal	Risico op infectie*						twijfel vanwege niet-volledige datum(s) <sup>&amp;</sup>
		nee	ja, onvoldoende doses <sup>‡</sup>		ja, HBIg of vaccinatie(s) niet tijdig			
Groningen	15	11 (73)	0 (0)	4 (27)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Friesland	12	5 (42)	0 (0)	5 (42)	0 (0)	2 (17)	0 (0)	
Drenthe	10	7 (70)	0 (0)	3 (30)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Overijssel/Flevoland	58	34 (59)	1 <sup>#</sup> (2)	23 (40)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Gelderland	49	32 (65)	1 (2)	15 <sup>§</sup> (31)	1 (2)	1 (2)	0 (0)	
Noord-Holland/Utrecht	99	53 (54)	4 (4)	36 (37)	6 (6)	0 (0)	0 (0)	
Zuid-Holland	105	59 (56)	5 (5)	34 (32)	8 (8)	0 (0)	0 (0)	
Zeeland	8	3 (38)	2 <sup>#</sup> (13)	3 (38)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Noord-Brabant	89	41 (46)	6 (7)	27 (30)	15 (17)	0 (0)	0 (0)	
Limburg	25	16 (64)	0 (0)	5 (20)	4 (18)	0 (0)	0 (0)	
Amsterdam	108	99 (92)	3 (3)	6 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Rotterdam <sup>¥</sup>	46	20 (43)	5 (11)	21 (46)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
<b>Totaal</b>	<b>624</b>	<b>380 (61)</b>	<b>27 (4)</b>	<b>182 (29)</b>	<b>35 (6)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	

\* op basis van schema-afwijkingen voor zowel HBIg-toediening als vaccinaties (zie tabel 1)

‡ ontbreken van HBIg-toedieningsdatum of minder dan 3 geregistreerde vaccinaties. Inclusief verhuizingen naar buitenland of onbekend adres voor voltooien van het vaccinatieschema (1 kind uit Gelderland en 5 kinderen uit Noord-Brabant; 1 ander kind uit Gelderland is verhuisd voor het voltooien vaccinatieschema, maar valt onder 'niet tijdig' doordat de tweede vaccinatie niet tijdig werd toegediend)

& kinderen waarbij van één of meerdere vaccinaties de dag van toediening ontbreekt en die afhankelijk daarvan wel of geen infectierisico lopen

§ 1 kind is verhuisd voor voltooien vaccinatieschema (3<sup>e</sup> vaccinatie ontbreekt), maar valt onder 'niet tijdig' doordat de tweede vaccinatie niet tijdig werd toegediend

# HBIg-toediening onzeker: niet in Nederland toegediend vanwege geboorte in het buitenland (niet zeker óf en wanneer toegediend)

¥ Uit een intern rapport van de entadministratie Rotterdam (FH Groenendijk-Beijersbergen van Henegouwen, januari 2006) blijkt dat de aan TNO aangeleverde gegevens voor enkele kinderen incompleet zijn. In het rapport wordt beschreven dat 72% (31/43) van de draagsterkinderen geen verhoogd risico op infectie liep. Gebruikte criteria om dit vast te stellen worden niet genoemd en zijn mogelijk gunstiger dan onze criteria. Bovendien heeft de entadministratie de completere gegevens niet aangeleverd, zodat wij het percentage niet kunnen bevestigen.

Volgens de gehanteerde criteria is 61% (380/624) van de geregistreerde kinderen van hepatitis B-draagsters volledig en tijdig geïmmuniseerd voor hepatitis B (tabel 4 en figuur 1). Echter, 33% liep mogelijk (tijdelijk) risico op hepatitis B-infectie: 4% (27/624) omdat zij geen HBIg kregen of minder dan de voorgeschreven drie doses ontvingen, en 29% (182/624) omdat de immunisaties, inclusief HBIg, niet binnen de gestelde tijdsriteria (tabel 1) gegeven zijn. Daarnaast is van 6% (35/624) onbekend of zij (tijdelijk) risico op infectie liepen, omdat alleen de maand en het jaar van toediening bekend zijn, maar de dag van immunisatie ontbreekt. Bij deze

kinderen is de dag van toediening bepalend voor het vallen binnen of buiten de criteria voor tijdige vaccinatie.

Het ontbreken van een toedieningsdatum van HBIg of vaccin hoeft niet altijd te betekenen dat de immunisatie niet heeft plaatsgevonden. Mogelijk zijn niet alle toedieningen geregistreerd. Echter, van de kinderen die voldoende immunisaties (zowel HBIg als minimaal 3 vaccins met volledige toedieningsdatum) kregen, liep nog steeds 32% ( $182/(182+380)$ ) mogelijk (tijdelijk) risico op infectie doordat één of meer immunisaties op een onjuist tijdstip werden toegediend.

Er zijn grote verschillen tussen de regio's in het percentage draagsterkinderen dat tijdig geïmmuniseerd werd. Dit percentage varieert van 38% tot 73% van de draagsterkinderen voor de regio's waar het schema 2, 4, 11 maanden gehanteerd werd. In Amsterdam, waar het 0, 1, 6 maandenschema werd toegepast, liep 92% van de draagsterkinderen volgens de criteria geen risico op infectie. Van de 36 kinderen die 4 (en éénmaal 5) doses kregen, werd 89% van de draagsterkinderen tijdig geïmmuniseerd.

In de groep van 182 kinderen met infectierisico door ontijdige vaccinatie is uitgezocht welke vaccinaties buiten de gehanteerde criteria vallen. Per kind konden meerdere afwijkingen in het schema voorkomen. Bij de 182 risicokinderen bleek er in 2% ( $n=4$ ) een probleem te zijn met de tijdigheid van de toediening van HBIg en in 11% ( $n=20$ ) met de tijdigheid van de eerste actieve immunisatie. In 82% ( $n=150$ ) viel de tweede vaccinatie niet binnen het gehanteerde risicoschema. Bij 28% ( $n=51$ ) bleek de derde vaccinatie niet tijdig te zijn toegediend en bij 1% ( $n=1$ ) werd de vierde vaccinatie te laat toegediend.

### **3.3 Verwacht effect van extra vaccinatie bij geboorte**

Aan een subgroep van 516 kinderen met HBIg en precies drie vaccinaties met volledig bekende toedieningsdatum (zie 2.3.3) is een gefingeerde extra hepatitis B-vaccinatie op hun geboortedatum toegevoegd. Door het toevoegen van deze gefingeerde extra vaccinatie daalde het percentage kinderen dat mogelijk (tijdelijk) risico op infectie liep in deze groep van 34% ( $n=174$ ) naar 10% ( $n=54$ ).

## 4 Discussie

Vaccineren van kinderen van hepatitis B-draagsters is effectief.<sup>6,18</sup> Goede organisatie van zwangerschapsscreening en toediening van immunisaties moet voorkómen dat kinderen van draagsters vermijdbaar risico lopen. Uit dit onderzoek blijkt dat in Nederland in 2003 96% van de ons bekende draagsterkinderen HBIG en minimaal 3 vaccinaties heeft gekregen. Slechts een klein deel van de kinderen (4%) is dus volgens de registratie onvolledig geïmmuniseerd, waardoor zij mogelijk risico op infectie liepen. Echter, een grote groep (29%) ontving volgens de gehanteerde criteria één of meer van de immunisaties niet op het juiste tijdstip. Vooral de tweede vaccinatie, die in het vaccinatieschema van 2003 op de leeftijd van 4 maanden (122 dagen) gegeven moet worden, werd vaak (bij 82% van deze groep) te laat gegeven. Bij 6% van alle bekende draagsterkinderen is door onvolledige registratie van de vaccinatiedatums (dag van toediening onbekend) niet te bepalen of zij op tijd zijn geïmmuniseerd. Deze kinderen ontvingen wel voldoende doses. In totaal liep dus 33-39% van alle bekende draagsterkinderen mogelijk (tijdelijk) risico op infectie door onvolledige of ontijdige immunisatie.

Verder was het bereik van het hepatitis B-immunisatieprogramma 87%. Dat betekent dat van 13% van het verwachte aantal hepatitis B-draagsters\* onbekend is of het kind is geïmmuniseerd. Opgemerkt moet worden dat twee-derde van deze ontbrekende gegevens afkomstig was van twee van de negen entadministraties (Zuid-Holland en Rotterdam). Een verklaring voor de 95 ontbrekende kinderen kan zijn dat veel draagsters niet bekend waren bij de entadministraties. Dit kan veroorzaakt zijn doordat niet alle laboratoria de uitslagen doorgaven en/of niet alle zwangeren werden gescreend. Voor Zuid-Holland en Rotterdam kan dit zeker een verklaring zijn, omdat de volledigheid van de PPS-registratie daar erg laag was.<sup>3,4</sup> Als een zwangere draagster niet bekend is bij de entadministratie, zal haar kind door de entadministratie niet worden opgeroepen voor de vaccinaties. Door onvolledige doorgifte en registratie van PPS-uitslagen worden kinderen van draagsters dan misschien niet geïmmuniseerd: dit is onacceptabel. Bij de meeste andere entadministraties is onvolledigheid van de PPS-registratie overigens geen afdoende verklaring voor het verschil in het aantal bekende draagsterkinderen en de verwachting.

In de loop van 2003 zijn de entadministraties veel extra aandacht gaan besteden aan de kinderen van hepatitis B-draagsters vanwege het rapport van de Gezondheidsraad<sup>5</sup> en de publicatie van het TNO-onderzoek naar immunisatiestatus van draagsterkinderen geboren in 2000<sup>2,9</sup>. Er werd beter opgelet dat zwangere draagsters bekend bleven bij de entadministratie en hun kinderen volledig geïmmuniseerd werden. De moeders van de in dit onderzoek bestudeerde kinderen zijn echter al tussen juli 2002 en juni 2003 gescreend. De extra aandacht voor draagsterkinderen kan daardoor slechts deels effect hebben gehad op de in dit onderzoek bestudeerde groep.

Sommige entadministraties wijten het verschil tussen verwacht en geregistreerd aantal draagsterkinderen aan het niet up-to-date houden van het PPS-bestand, waardoor correctie voor fout-positieven en verhuizingen naar het buitenland of met onbekende bestemming, miskramen, abortussen en doodgeborenen slechts

---

\* Hepatitis B-draagsters exclusief de draagsters van wie bij de entadministratie bekend is dat zij vóór de geboorte van het kind zijn vertrokken naar het buitenland of met onbekende bestemming, of dat zij een miskraam, abortus of doodgeboorte hebben gehad.

gedeeltelijk mogelijk was. Verder is een mogelijke verklaring dat een deel van de kinderen/vrouwen niet-traceerbaar was en daardoor niet geïmmuniseerd kon worden. Om geen kinderen van hepatitis B-draagsters te missen in het immunisatieprogramma is het uitermate belangrijk dat de laboratoria alle bekende draagsters aan de entadministraties doorgegeven. Daarnaast is het van groot belang dat de entadministraties éénmaal bekende draagsters goed in beeld houden en hier een nauwgezette registratie van bijhouden.

#### 4.1 Vergelijking van het jaar 2003 met het jaar 2000

In 2003 waren 624 kinderen van hepatitis B-draagsters bij de entadministraties bekend. Dit is 20% minder dan in 2000, toen 780 draagsterkinderen geregistreerd waren bij de entadministraties.<sup>2</sup> Het aantal geboorten was in 2003 slechts 3% lager dan in 2000 (CBS-cijfers) en de prevalentie van hepatitis B is niet gedaald.<sup>19</sup> Het is daarom niet duidelijk waarom er in 2003 zoveel minder draagsterkinderen bekend waren bij de entadministraties vergeleken met 2000.

Het percentage bekende draagsterkinderen dat zowel HBIg als minimaal 3 vaccindoses kreeg was in 2003 met 96% één procent hoger dan in 2000. Echter, in totaal was in 2003 33-39% van de geregistreerde kinderen van draagsters volgens de criteria onvolledig of ontijdig geïmmuniseerd. Dit is een verslechtering ten opzichte van het jaar 2000, toen 20-25% mogelijk (tijdelijk) risico op infectie liep. De ontijdigheid van de vaccinaties was in beide jaren de hoofdreden dat kinderen mogelijk infectierisico liepen. Een mogelijke verklaring voor de verslechtering van 2003 ten opzichte van 2002 is de wijziging van het vaccinatieschema. In 2000 werden naast HBIg nog vier vaccinaties gegeven bij 2, 3, 4 en 11 maanden. In 2003 was de vaccinatie bij 3 maanden niet in het immunisatieschema opgenomen. De tijd tussen de eerste en tweede vaccinatie werd hierdoor twee maanden in plaats van één maand. Dit zorgt ervoor dat er moeilijker aan het criterium voor de tweede vaccinatie uit tabel 1 voldaan kan worden (tweede vaccinatie binnen 10 weken na de eerste vaccinatie en vóór de leeftijd van 5 maanden). Aan dit criterium is in 2003 voor veel kinderen (82% van 29%=24%) niet voldaan. Dit zou mede veroorzaakt kunnen worden doordat de medewerkers van JGZ en entadministraties niet weten dat de dag dat het kind 2 en 4 maanden wordt de streefleefijd van vaccinatie is en niet de gehele maand waarin het kind 2 en 4 maanden is. In het in 2005 verschenen draaiboek hepatitis B<sup>7</sup> wordt dit nu genoemd, maar in recent verschenen kortere folders van het RIVM wordt dit nog steeds niet duidelijk aangegeven. Medisch adviseurs van de entadministraties hebben de indruk dat JGZ-medewerkers vaak denken dat het kind vanaf een aangegeven leeftijd gevaccineerd mag worden in plaats van rond die leeftijd. Bovendien is de planning van consultatiebureaubezoeken leidend in het maken van vaccinatieafspraken. Omdat kinderen met een leeftijd tot 4 maanden één keer per maand naar het consultatiebureau komen, is er al snel sprake van een vertraging van enkele weken omdat kinderen pas komen in de loop van de maand waarin ze bijvoorbeeld 2 maanden zijn. Vertragingen worden bovendien veelal niet ingelopen bij een volgende vaccinatie, maar kunnen juist opstapelen wanneer er meer dan precies een maand speling wordt genomen tussen opéévolgende afspraken. Dit kan verklaren waarom bij zoveel kinderen de tweede vaccinatie, gepland bij 4 maanden, niet tijdig werd toegediend. Om de mogelijkheid van (tijdelijk) risico op infectie tussen de eerste en tweede vaccinatie te beperken zou het logischer zijn geweest als in 2003 een schema ingevoerd was van 2, 3 en 11 maanden in plaats van 2, 4 en 11 maanden. Uit dit onderzoek blijkt dat dit



alternatieve schema veel minder kinderen met mogelijk (tijdelijk) risico op infectie zou hebben opgeleverd.

#### 4.2 Vergelijking Amsterdam met andere regio's

In Amsterdam wordt een ander immunisatieschema gevolgd dan in de rest van Nederland. Ook is de organisatie rondom de hepatitis B-immunisaties bij kinderen van draagsters daar anders. De passieve immunisatie wordt zowel in Amsterdam als elders in Nederland door de verloskundig hulpverlener toegediend. Echter, in Amsterdam ligt de coördinatie en het grootste deel van de uitvoering van de immunisatie van deze groep kinderen (inclusief toediening van de vaccinaties) bij de GGD. In de rest van Nederland worden de vaccinaties gegeven door de consultatiebureaus (thuiszorgorganisaties) en leveren de entadministraties een extra bewaking op volledige en tijdige immunisatie. Een belangrijk pluspunt van de Amsterdamse werkwijze is dat kinderen van draagsters in Amsterdam anders behandeld worden dan kinderen die hepatitis B-vaccinaties krijgen omdat één of beide ouders uit een hepatitis B-endemisch land komen. Hierdoor wordt het extra belang van tijdige vaccinatie van draagsterkinderen benadrukt.

Het bereik van het immunisatieprogramma is in Amsterdam 98% en vergelijkbaar met enkele andere entadministraties (tabel 2). Echter, het percentage kinderen dat mogelijk (tijdelijk) infectierisico liep door onvoldoende of ontijdige immunisaties is in Amsterdam met 8% een stuk lager dan in de rest van Nederland, waar het varieert tussen de 27% en 62%. In tegenstelling tot in 2000, toen enkele entadministraties nog met Amsterdam vergelijkbare resultaten voor tijdige immunisatie behaalde, ligt het aantal kinderen dat mogelijk (tijdelijk) liep in 2003 bij alle andere entadministraties beduidend hoger. Zoals reeds genoemd wordt dit verschil waarschijnlijk vooral veroorzaakt door de verandering van het vaccinatieschema. Deze is in heel Nederland behalve Amsterdam ingevoerd en zorgt ervoor dat de criteria voor tijdige toediening van de tweede vaccinatie moeilijker gehaald worden (zie 4.1).

#### 4.3 Onzekerheid van de resultaten

*Bereik.* De PPS-registratie waarop het verwachte aantal draagsterkinderen gebaseerd is bevat een aantal lacunes. Het kan voorkomen dat HBsAg-positieve zwangeren niet worden gescreend, of dat uitslagen niet door laboratoria aan entadministraties worden doorgegeven. Hierdoor wordt dragerschap van de moeder mogelijk niet bekend bij het consultatiebureau en het kind niet (tijdig) geïmmuniseerd. Naar schatting betreft dit 9% (75 vrouwen, figuur 1) van alle hepatitis B-positieve zwangeren. Wellicht is dit een onderschatting, omdat bij de correctie van de PPS-gegevens (zie 2.2) werd aangenomen dat de verhouding positieve/negatieve HBsAg-uitslagen bij de ontbrekende uitslagen gelijk is aan deze verhouding bij de bekende uitslagen. Het is echter mogelijk dat hepatitis B-draagsters minder vaak dan andere zwangeren deelnemen aan de screening, waardoor er in werkelijkheid nog meer draagsters zijn dan we geschat hebben. Andersom kan het zo zijn dat positieve HBsAg-uitslagen vanwege de noodzaak tot immunisatie van het kind vaker worden doorgegeven dan negatieve uitslagen. In dat geval zijn er juist minder draagsters dan we geschat hebben. Ondanks dat we het bereik niet precies kunnen bepalen, geeft het gevonden bereik van 87% aan dat er waarschijnlijk kinderen gemist worden. Het is van groot belang om het aantal gemiste draagsterkinderen tot een minimum te beperken. Het niet doorgeven van

positieve hepatitis B-uitslagen aan de entadministraties zou daarom niet voor mogen komen.

*Onvolledige doorgifte van immunisaties.* Bij de draagsterkinderen die wel bij de entadministraties bekend zijn, kunnen toegediende immunisaties in de registratie ontbreken. Dit kan bijvoorbeeld veroorzaakt worden doordat de registratiekaart niet is ontvangen of doordat het kind naar het buitenland verhuisd is en daar alsnog gevaccineerd is, zonder dat dit bij de entadministratie bekend is. Bij verhuizing naar het werkgebied van een andere entadministratie neemt de nieuwe entadministratie de registratie over. Dit zou dus geen reden mogen zijn voor incomplete registratie. In hoeverre de uitkomsten door administratief ontbrekende immunisaties kunnen zijn beïnvloed, is bestudeerd door alleen de kinderen met volledige HBIg-datum en 3 of meer doses met volledige datum te bekijken. In deze groep blijft het aantal kinderen dat mogelijk (tijdelijk) infectierisico liep ongeveer éenderde (32%). Dit werd veroorzaakt door ontijdige immunisatie.

*Criteria.* Het is niet precies bekend wanneer afwijkingen van het immunisatieschema een zodanige vermindering van bescherming tegen hepatitis B hebben dat een kind (tijdelijk) risico loopt op infectie met hepatitis B. Serologisch onderzoek beperkt zich vooral tot titerbepalingen na de laatste vaccinatie.<sup>16,10-15</sup> Hierbij is bepaald hoeveel kinderen door immunisatie uiteindelijk adequaat beschermd waren, en hoeveel er ondanks immunisatie geïnfecteerd zijn. Een relatie met afwijkingen van de immunisatieschema's is, zover ons bekend, nooit onderzocht. Daarom zijn de beoordelingscriteria in tabel 1 samengesteld aan de hand van een aantal aannamen (zie 2.3.2). Mogelijk zijn deze criteria te streng, mogelijk te soepel. Bij substantiële verruiming van de tijdsriteria voor de eerste en tweede vaccinatie tot een uiterste leeftijd van respectievelijk 18 weken en 6 maanden werd echter nog steeds 28% van de kinderen niet tijdig geïmmuniseerd (ongepubliceerde resultaten). Nader wetenschappelijk onderzoek naar het effect van het immunisatietijdstip op infectierisico, opbouw en onderhoud van de immuniteit via serologische follow-up in relatie tot de werkelijke toedieningsdatums is gewenst. Op dit moment voert het RIVM in samenwerking met de entadministraties 6 weken (of meer) na de laatste immunisatie een serologisch onderzoek uit bij kinderen van draagsters. De resultaten van dit onderzoek moeten nog bekend worden.

#### 4.4 Verbetermogelijkheden

De resultaten van deze evaluatie laten zien dat verbetering van de uitvoering van het hepatitis B-immunisatieprogramma voor kinderen van draagsters nodig is. Een belangrijke stap is inmiddels gezet door de schema-wijziging waarbij kinderen van hepatitis B-draagsters ook bij 0 maanden een vaccinatie krijgen.<sup>7</sup> Als de kinderen uit dit onderzoek zo'n extra vaccinatie hadden ontvangen, zouden we hebben gevonden dat in plaats van éenderde nog 10% van de kinderen mogelijk (tijdelijk) infectie had gelopen. Ook worden de kinderen nu, vanwege de invoering van het combinatievaccin voor hepatitis B, DKTP en Hib, weer op de leeftijd van 3 maanden gevaccineerd. Het is te verwachten dat dit een verdere reductie geeft in het aantal kinderen dat mogelijk infectierisico loopt. Wat zeker nog aandacht behoeft, is het zorgdragen voor bekend worden van alle zwangere hepatitis B-draagsters bij de entadministraties en het zorgdragen voor een sluitend follow-up systeem van draagsters gedurende de zwangerschap en van hun kinderen na de geboorte.

**Aandachtspunten:**

- Consultatiebureau-medewerkers en entadministratiemedewerkers moeten kinderen van hepatitis B-draagsters onderscheiden van kinderen met één of beide ouders afkomstig uit een hepatitis B-endemisch land. Bij de eerste groep is volledige en tijdige immunisatie belangrijker.
- Het draaiboek hepatitis B-immunisatie bij zuigelingen van hepatitis B-draagsters<sup>7</sup> is in 2005 uitgebracht en moet door alle betrokkenen worden nageleefd. Het draaiboek is onder andere ontwikkeld om de uitvoering van het immunisatieschema te optimaliseren. Het beslaat zowel de periode van zwangerschap als het eerste levensjaar van het kind. In dit draaiboek staan de taken en verantwoordelijkheden van laboratoria, verloskundig hulpverleners, entadministraties, JGZ/consultatiebureau-medewerkers en RIVM beschreven. Ook bevat het precieze richtleeftijden in dagen waarop geïmmuniseerd en eventueel gerappelleerd moet worden, en voorschriften voor de wijze van rappelleren.
- Individuele monitoring van hepatitis B-draagsters tijdens de zwangerschap, en van hun kinderen na de geboorte is noodzakelijk. Het verloop van de zwangerschap, verhuizing, geboorte van het kind en toegediende immunisaties moeten onmiddellijk bekend zijn bij de entadministraties en worden geregistreerd.
- Aan de ouders moet duidelijk gemaakt worden dat tijdige vaccinatie voor het kind noodzakelijk is en waarom. Dit is erg belangrijk, maar zal niet eenvoudig zijn omdat het een moeilijk bereikbare groep betreft.
- Extra voorlichting en eventueel bijscholing voor de uitvoerenden is nodig. Ook voor de zorgverleners is namelijk vaak onvoldoende duidelijk dat hepatitis B-vaccinatie bij kinderen van draagsters medische urgentie heeft. Bij elke geboorte moet de JGZ de uitslag van de HBsAg-test van de moeder kennen. De medewerkers van JGZ en entadministraties moeten ook weten dat de streefleeftijd waarop gevaccineerd moet zijn nu ligt op de dag dat het kind 0, 2, 3 en 4 maanden wordt, en niet de gehele maand waarin het kind 0, 2, 3 en 4 maanden is.
- Uitstel van de immunisaties dient te allen tijde te worden vermeden en actieve follow-up van de draagsterkinderen is geboden. In de praktijk betekent dit dat voor kinderen van hepatitis B-draagsters de consultatiebureaubezoeken met extra aandacht gepland moeten worden.



## 5 Conclusie

Het aantal draagsterkinderen dat bij de entadministraties bekend is, is 13% lager dan verwacht op basis van de PPS-registratie. In 95 verwachte gevallen is onduidelijk wat er gebeurd is: bij een deel is wellicht geen draagsterkind geboren vanwege bijvoorbeeld een miskraam of fout-positieve hepatitis B-uitslag bij de moeder. Het is echter goed mogelijk dat het ongeïmmuniseerde draagsterkinderen betreft. Van de 624 draagsterkinderen die wel bij de entadministratie bekend zijn kreeg 96% alle benodigde immunisaties. Echter, ongeveer éénderde kreeg één of meer immunisaties op een onjuist tijdstip, waardoor bescherming tegen infectie mogelijk (tijdelijk) onvoldoende was. Door de sinds januari 2006 ingevoerde extra vaccinatie bij de geboorte is te verwachten dat dit percentage daalt naar 10%. Door de ingevoerde vaccinatie bij drie maanden zal dit percentage naar verwachting nog verder dalen. Hoewel deze schemaveranderingen belangrijke verbeteringen zijn, blijft verbetering van de uitvoering én registratie van het hepatitis B-immunisatieprogramma bij deze groep kinderen nog steeds nodig en mogelijk zonder ingrijpende veranderingen.

In Amsterdam wordt een ander immunisatieschema gevolgd dan in de rest van Nederland, en is ook de organisatie rondom de hepatitis B-immunisaties bij kinderen van draagsters anders. Omdat hiermee goede resultaten worden gehaald is het niet noodzakelijk dit te veranderen.



## 6 Dankwoord

De auteurs bedanken de entadministraties voor hun medewerking bij de aanlevering van de gegevens. Inhoudelijke expertise voor de criteria waarmee de tijdigheid van de immunisaties is beoordeeld is geleverd door mw. P.E. Vermeer-de Bondt. Ook haar bedanken we hartelijk.





## 7 Referenties

- 1 Grosheide PM, Ouden den AL, Verrips GH, Conyn-van Spaendonck MAE, Loeber JG, Verloove-Vanhorick SP. Evaluatie van het hepatitis B-preventieprogramma bij pasgeborenen. I. Landelijke gegevens, 1999. Ned Tijdschr Geneesk 1993; 137(50):2589-2594.
- 2 Ploeg van der CPB, Kateman H, Vogelaar JA, Herschderfer K, Rijpstra A, Vogels AGC et al. Procevaluatie Pre- en Postnatale Screeningen, Tweede Fase. Leiden: TNO Preventie en Gezondheid, 2003.
- 3 Ploeg van der CPB, Kateman H, Vogelaar JA, Verkerk P.H. Procesmonitoring Pre- en Postnatale Screeningen 2002. Leiden: TNO Preventie en Gezondheid, 2005.
- 4 Ploeg van der CPB, Anthony S, Rijpstra A, Verkerk P.H. Procesmonitoring Pre- en Postnatale Screeningen 2003. Leiden: TNO Preventie en Gezondheid, 2006.
- 5 Gezondheidsraad. Vaccinatie van kinderen tegen hepatitis B. Den Haag: Gezondheidsraad, 2003.
- 6 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 Feb 11;332(7537):328-36.
- 7 Ploeg van der CPB, Amelink-Verburg MP. Draaiboek hepatitis B-immunisatie bij zuigelingen van hepatitis B-draagsters. Leiden, TNO Preventie en Gezondheid, 2005. [www.infectieziekten.info](http://www.infectieziekten.info) (onder draaiboeken)
- 8 Geneeskundige Hoofdinspectie van de Volksgezondheid. GHI bulletin Preventie Hepatitis B bij pasgeborenen, Rijswijk, 1989.
- 9 Ploeg van der CPB, Kateman H, Vermeer-De Bondt PE, Verkerk PH. Verhoogd risico op hepatitis B door onvolledige of ontijdige immunisatie bij een kwart van de zuigelingen van hepatitis-B-virusdraagsters. Ned Tijdschr Geneesk 2004; 148(37):1820-1824.
- 10 del Canho R, Grosheide PM, Voogd M, Huisman WM, Heijtkink RA, Schalm SW. Immunogenicity of 20 micrograms of recombinant DNA hepatitis B vaccine in healthy neonates: a comparison of three different vaccination schemes. J Med Virol 1993; 41(1):30-34.
- 11 del Canho R, Grosheide PM, Mazel JA, Heijtkink 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):1624-1630.
- 12 Grosheide PM, del Canho R; Voogd M, Heijtkink RA, Schalm SW and Dutch Study Group on Prevention of Neonatal Hepatitis B. Anti-HBs levels in infants of hepatitis B carrier mothers after delayed active immunization with recombinant

vaccine concomitant with DTP-polio vaccine: is there need for a second dose of HBIG? *Vaccine* 1994; 12(12):1059-63.

- 13 Schalm SW, Mazel JA, Gast GC de, Heijntink 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):1041-1048.
- 14 Steenbergen JE van, Leentvaar-Kuijpers A, Baayen D, Dukers HT, Doornum GJ van, Hoek JA van den, et al. Evaluation of the hepatitis B antenatal screening and neonatal immunization program in Amsterdam, 1993-1998. *Vaccine* 2001; 20(1-2):7-11.
- 15 Sloan D, Ramsay M, Prasad L, Gelb D, Teo CG. Prevention of perinatal transmission of hepatitis B to babies at high risk: an evaluation. *Vaccine*. 2005 Dec 1;23(48-49):5500-8
- 16 Rahamat-Langendoen JC, Steenbergen JE van. Langdurige bescherming tegen hepatitis B: postvaccinatietiter van 10 IU/l voldoende. *Infectieziekten bulletin* 2002; 13(2): 52-58.
- 17 Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding. Protocol infectieziekten, Hepatitis B (B16.0). Augustus 2002. [www.infectieziekten.info](http://www.infectieziekten.info)
- 18 Stevens CE, Toy PT, Tong MJ, Taylor PE, Vyas GN, Nair PV et al. Perinatal hepatitis B virus transmission in the United States. Prevention by passive-active immunization. *JAMA* 1985; 253(12):1740-1745
- 19 RIVM, Nationaal Kompas Volksgezondheid, versie 3.5, 16 maart 2006