

PREVENTIE VAN PERINATALE HEPATITIS B
BIJ PASGEBORENEN IN NEDERLAND

Systematisch onderzoek van zwangeren op HBsAg
en passieve-actieve immunisatie van pasgeborenen

With a Summary in English

PREVENTION OF PERINATAL HEPATITIS B
IN NEONATES IN THE NETHERLANDS

Screening of pregnant women for HBsAg
and passive-active immunization of neonates

PREVENTIE VAN PERINATALE HEPATITIS B BIJ PASGEBORENEN IN NEDERLAND

Systematisch onderzoek van zwangeren op HBsAg
en passieve-actieve immunisatie van pasgeborenen

PREVENTION OF PERINATAL HEPATITIS B IN NEONATES IN THE NETHERLANDS

Screening of pregnant women for HBsAg
and passive-active immunization of neonates

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR
IN DE GENEESKUNDE
AAN DE ERASMUS UNIVERSITEIT ROTTERDAM
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS
PROF. DR. A.H.G. RINNOOY KAN
EN VOLGENS BESLUIT VAN HET COLLEGE VAN DEKANEN.
DE OPENBARE VERDEDIGING ZAL PLAATSVINDEN OP
WOENSDAG 8 OKTOBER 1986 OM 14.00 UUR

DOOR

JAN ADRIAAN MAZEL

GEBOREN TE 'S-GRAVENHAGE

PROMOTIECOMMISSIE

PROMOTORES:

PROF. J.H.P. WILSON

PROF. DR. J. HUISMAN

OVERIGE LEDEN:

PROF. DR. N. MASUREL

PROF. JHR. DR. J.W. WLADIMIROFF

*Naarmate iemand langer leeft,
wordt de werkelijkheid opdringeriger,
en tegelijkertijd minder interessant omdat er zoveel van is.*

Cees Nootboom
Een lied van schijn en wezen

INHOUD

AFKORTINGEN	VIII
--------------------	------

HOOFDSTUK I	1
--------------------	---

INLEIDING

Perinatale transmissie van hepatitis B-virus
Preventie van perinatale transmissie van hepatitis B-virus
Vraagstelling

HOOFDSTUK II	5
---------------------	---

NATUURLIJK BELOOP EN PREVENTIE VAN HEPATITIS B, IN HET BIJZONDER BIJ PASGEBORENEN

Ontdekking van het hepatitis B-virus
Beschrijving van het hepatitis B-virus
Wijzen van besmetting, in het bijzonder de perinatale transmissie
Natuurlijk beloop van hepatitis B-infecties bij pasgeborenen
Theorie en praktijk van preventie van hepatitis B-infectie,
in het bijzonder bij pasgeborenen

HOOFDSTUK III	15
----------------------	----

METHODEN

Inleiding
Organisatie van de screening en immunisatie
Controle op screening en immunisatie
Laboratoriumevaluatie van screening en immunisatie
Toelichting op de gebruikte methoden en definities
Verzamelen van de gegevens ter beantwoording van de vraagstelling
Berekeningen en statistische bewerking van het materiaal

HOOFDSTUK IV	25
<i>RESULTATEN</i>	
Screening van zwangere vrouwen	
Praktische toepasbaarheid van de immunisatieprocedure	
Ontwikkeling van antiHBs	
Hepatitis B-infecties bij passief-actief geïmmuniseerde kinderen	
HOOFDSTUK V	47
<i>BESCHOUWINGEN EN PRAKTISCHE AANBEVELINGEN MET BETREKKING TOT SCREENING EN IMMUNISATIE</i>	
SAMENVATTING	56
SUMMARY	59
LITERATUUR	63
BIJLAGEN	69
CURRICULUM VITAE	81

AFKORTINGEN

Au-antigeen	Australië-antigeen
EIA	enzyme-immunoassay
HBV	hepatitis B-virus
HBsAg	hepatitis B-oppervlakte-antigeen
HBeAg	hepatitis B e-antigeen
antiHBc	antistoffen tegen hepatitis B-core-antigeen
antiHBcIgM	antistoffen tegen hepatitis B-core-antigeen van de klasse IgM
antiHBe	antistoffen tegen hepatitis B e-antigeen
antiHBs	antistoffen tegen hepatitis B-oppervlakte-antigeen
HBi_g	hepatitis B-immunoglobuline
HBvax	handelsnaam van Merck Sharp & Dohme voor het hepatitis B-vaccin
IE/L	internationale eenheden per liter
nm	nanometer
RIA	radio-immunoassay

HOOFDSTUK I

INLEIDING

Perinatale transmissie van hepatitis B

Hepatitis B is een van de infectieziekten waarvan de kennis omtrent oorzaak en beloop de laatste 20 jaar sterk is toegenomen door verbeterde virologische en immunologische onderzoeksmethoden. Zo werd het mogelijk om door middel van een haemagglutinatiemethode en later met behulp van radio-immunoassay (RIA) of enzyme-immunoassay (EIA) hepatitis B-oppervlakte-antigeen (HBsAg) in het bloed aan te tonen. Als HBsAg in het bloed wordt gevonden, betekent dit dat er een infectie heeft plaatsgevonden en dat de mogelijkheid van besmetting bestaat, vooral indien tevens HBeAg aanwezig is.

Het hepatitis B-virus (HBV) circuleert in de wereld door chronisch HBsAg-dragerschap. Men spreekt van HBsAg-dragerschap indien HBsAg gedurende 6 maanden kan worden aangetoond in het bloed van mensen met of zonder klinische of histologische verschijnselen van leverziekte (Gezondheidsraad 1983). HBsAg-dragerschap kan levenslang blijven bestaan en de gevolgen kunnen variëren van geringe veranderingen in de kernen van hepatocyten tot persisterende hepatitis, chronisch actieve hepatitis en cirrose, terwijl thans tevens als vaststaand wordt aangenomen dat HBsAg-dragers een aanzienlijk verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van primair hepatocellulair carcinoom (Szmunes 1978, Beasley 1981, 1982). Primair hepatocellulair carcinoom is een van de tien meest voorkomende vormen van kanker in de wereld met jaarlijks meer dan 250.000 nieuwe gevallen (Zuckerman 1984). Het aantal HBsAg-dragers in de hele wereld wordt geschat op 200 miljoen, waarvan naar schatting meer dan 25% sterft aan de gevolgen van levercirrose en primair hepatocellulair carcinoom (Beasley 1981, Francis 1981).

Hoewel het HBV langs verschillende wegen van de ene mens op de andere kan worden overgebracht, is de transmissie van HBV van een HBsAg-positieve moeder op haar pasgeborenen een van de belangrijkste wijzen van besmetting. Deze wijze van besmetting vindt voornamelijk rond het tijdstip van de geboorte plaats (Lee 1978) en leidt frequent tot chronisch HBsAg-dragerschap (Beasley 1981). Door de lange periode van dit dragerschap is de kans groot dat deze kinderen later cirrose en primair hepatocellulair carcinoom ontwikkelen. Bovendien levert HBsAg-dragerschap van perinataal met HBV besmette kinderen een belangrijke bijdrage aan het in stand houden van het hepatitis B-virusreservoir in de wereld.

Preventie van perinatale transmissie

De ernst van het probleem HBsAg-dragerschap heeft ertoe geleid dat er pogingen zijn ondernomen de gevolgen van de perinatale besmetting met hepatitis B-virus te voorkomen door toediening van antiHBs bevattend immunoglobuline. Het eenmaal toedienen van hepatitis B-immunoglobuline (HBIG) direct na de geboorte aan zuigelingen van HBsAg-positieve moeders (Beasley 1979, 1983) verminderde in het begin weliswaar de incidentie van HBV-infectie maar in de loop van het eerste en tweede levensjaar nam het aantal HBsAg-dragers toch gestaag toe. Reesink (1979) gaf maandelijks vanaf de geboorte HBIG in hoge doses en vond in de vervolgperiode van 9 tot 36 maanden bij geen van de aldus behandelde kinderen HBsAg-dragerschap. In de studie van Beasley (1983) werd na herhaalde toediening van HBIG HBsAg-dragerschap wel significant minder frequent waargenomen maar niet volledig voorkomen. Door gecombineerde toediening van HBIG en het in 1982 beschikbaar gekomen hepatitis B-vaccin kan nu chronische hepatitis B-infectie bij 90-95% van de pasgeborenen worden voorkomen (Beasley 1983). Deze resultaten betekenen een zeer belangrijke vooruitgang, aangezien door deze maatregelen het aantal HBsAg-dragers in de toekomst aanzienlijk kan worden beperkt. Beasley (1983) schat dat het aantal HBsAg-dragers met 90% kan worden gereduceerd als door gecombineerde passieve en actieve immunisatie van pasgeborenen van HBsAg-positieve moeders de transmissie van moeder op kind wordt verbroken.

Ten aanzien van de preventie van de gevolgen van perinatale transmissie van HBV door middel van immunisatie dient met drie aspecten rekening te worden gehouden. Ten eerste moeten die kinderen worden opgespoord die voor immunisatie in aanmerking komen. Dit kan alleen indien zwangeren op de aanwezigheid van HBsAg worden onderzocht. Ten tweede moet er direct na de geboorte bij een zuigeling van een HBsAg-positieve moeder actie worden ondernomen, terwijl de bestaande praktijk in Nederland is dat er pas op de leeftijd van 3 tot 6 maanden met vaccinaties wordt begonnen. Ten derde is niet voldoende bekend op welke leeftijd met de actieve immunisatie moet worden begonnen, omdat er onvoldoende ervaring is met immunisatieschema's elders.

Vraagstelling

Naar aanleiding van de bovengenoemde drie aspecten zijn de volgende vraagstellingen geformuleerd:

1. Kan er in Nederland een efficiënte organisatie worden opgebouwd waarbinnen zwangeren die HBsAg-draagsters zijn, worden opgespoord, zowel als de bevalling in een kliniek plaatsvindt als wanneer de zwangere thuis bevalt?
2. Is screening voor iedere zwangere aangewezen of kan deze beperkt blijven tot groepen met verhoogd risico op HBsAg-dragerschap?

3. Welk schema van gecombineerde passieve en actieve immunisatie is praktisch toepasbaar, voorkomt hepatitis B-infectie en leidt tot het actief ontstaan van voldoende antiHBs in meer dan 90% van de gevallen?

In dit proefschrift worden de uitvoering en de resultaten beschreven van een Nederlands onderzoek betreffende screening van zwangere vrouwen op HBsAg en van een gecombineerde passieve en actieve immunisatie van pasgeborenen van HBsAg-positieve moeders.

HOOFDSTUK II

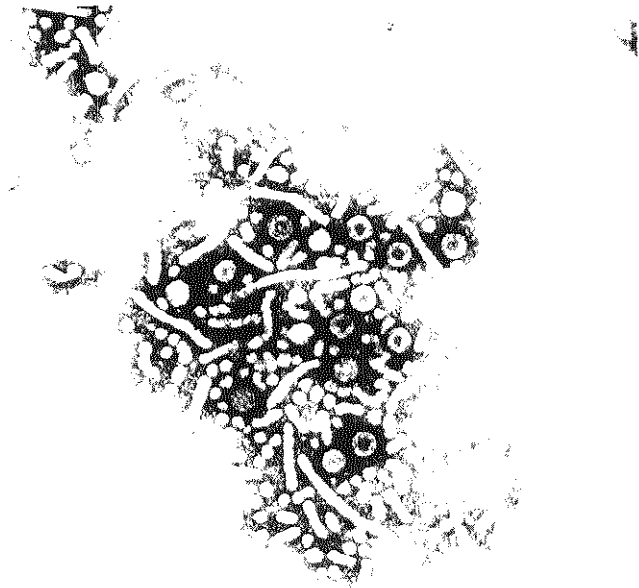
NATUURLIJK BELOOP EN PREVENTIE VAN HEPATITIS B, IN HET BIJZONDER BIJ PASGEBORENEN

Ontdekking van het hepatitis B-virus

Hoewel leverontsteking of hepatitis al in de oudheid, onder andere door Hippocrates (460-377 voor Christus) werd beschreven, is pas de laatste decennia door verbeterde virologische en immunologische onderzoeksmethoden meer bekend geworden over de pathogenese, het beloop en de epidemiologie van hepatitis B-infecties. Bovendien is de belangstelling voor hepatitis sterk toegenomen door de gevolgen van veranderd sexueel gedrag en van intraveneus druggebruik; beide factoren hebben een belangrijke bijdrage geleverd aan de verspreiding van het hepatitis B-virus in de geïndustrialiseerde wereld. Voor de tweede wereldoorlog werd aangenomen dat virale hepatitis werd veroorzaakt door slechts een type virus, totdat MacCallum in 1945 op grond van verschillen in epidemiologie en besmettingswijze twee verschillende typen hepatitis vermoedde, die hij hepatitis A en hepatitis B noemde en die door twee verschillende virussen zouden worden veroorzaakt. Het lukte hem echter niet deze virussen te identificeren. In 1967 publiceerden Krugman en Giles de resultaten van een experimenteel onderzoek dat zij in de 'Willowbrook State School' voor zwakbegaafde kinderen hadden verricht. In deze school was hepatitis endemisch onder de kinderen en de staf. Nieuw opgenomen kinderen werden oraal en parenteraal besmet met serum van reeds opgenomen kinderen. Krugman en Giles bevestigden het voorkomen van twee verschillende typen hepatitis: een met een lange incubatietijd en een met een kortere incubatietijd. In 1965 had Blumberg een nieuw antigeen ontdekt in het serum van een Australische inboorling; hij noemde dit het Australië-antigeen (Au-ag). In 1968 toonde Prince in het serum van patiënten met hepatitis na bloedtransfusie een antigeen aan, dat door hem SH-antigeen werd genoemd. Dit antigeen bleek identiek te zijn aan het door Blumberg gevonden Au-antigeen. Het bleek het manteleiwit van het hepatitis B-virus te zijn dat later de officiële benaming 'hepatitis B surface antigen' (HBsAg) kreeg. Naast HBsAg werden later nog andere antigenen determinanten van het hepatitis B-virus en de ertegen gevormde antistoffen (HBcAg, HBcAg resp. antiHBc, antiHBc) ontdekt (Magnius 1972, Hoofnagle 1973). Voor de ontdekking van het hepatitis B-virus ontving Blumberg in 1976 de Nobelprijs voor geneeskunde.

Beschrijving van het hepatitis B-virus

Electronenmicroscopisch onderzoek verschaftte in 1970 inzicht in de bouw van het hepatitis B-virus (Dane 1970). Er werden verschillende deeltjes waargenomen: het zogenaamde Dane-partikel met een diameter van 42 nm is het complete virus, bestaande uit een kerndeeltje dat wordt omgeven door een mantel. In de mantel bevindt zich het HBsAg. Het kerndeeltje is opgebouwd uit een kerneiwit (HBcAg) en sluit in zich een gedeeltelijk dubbelstrengs, gedeeltelijk enkelstrengs DNA-molecuul. In het kerndeeltje bevindt zich tevens een virusspecifiek DNA replicerend enzym (DNA-polymerase). Het HBcAg wordt in verkorte vorm (HBeAg) in overmaat geproduceerd en los van de andere deeltjes in het bloed van hepatitis B-patienten met actieve virale replicatie aangetroffen. De electronenmicroscopische foto (figuur 1) toont naast de ronde Dane-partikels met een diameter van 42 nm, bolvormige deeltjes met een diameter van 22 nm en tubulaire structuren met een lengte van 100 nm en een diameter van 22 nm. De bolvormige en tubulaire structuren bestaan uit in overmaat geproduceerd manteleiwit en bevatten geen nucleïnezuur. Figuur 2 is een schematische weergave van het hepatitis B-virus.

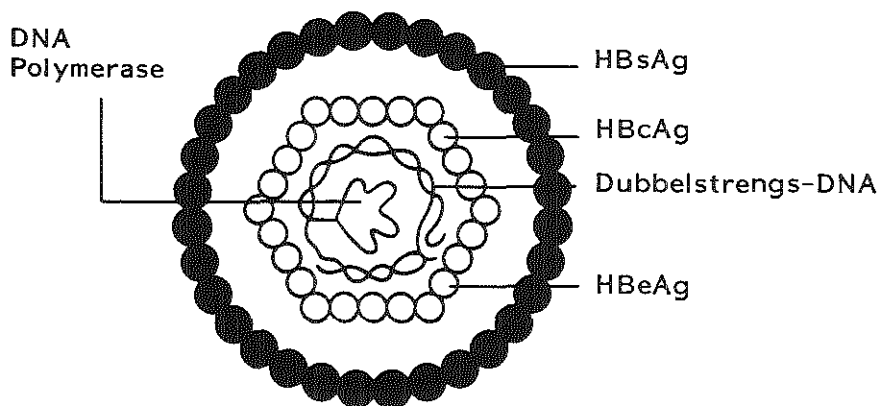


Figuur 1.

Electronenmicroscopische foto van de verschillende partikels van het hepatitis B-virus: Dane partikels met een diameter van 42 nm, kleinere bolvormige partikels met een diameter van 22 nm en tubulaire structuren met een lengte van 100 nm en een diameter van 22 nm. Het Dane partikel is het complete virus, de bolvormige en tubulaire structuren bestaan uitsluitend uit overmatig manteleiwit.

(foto ter beschikking gesteld door Merck Sharp & Dohme).

Hepatitis B Virus



Figuur 2.

Schematische weergave van de bouw van het hepatitis B-virus:

In de kapsel bevindt zich het manteleiwit-antigeen (HBsAg), in de kern bevinden zich de eiwit-antigenen HBcAg en HBeAg, dubbelstrengs-DNA en het enzym DNA-polymerase.

Wijzen van besmetting, in het bijzonder de perinatale transmissie

De aanwezigheid van HBsAg in het bloed betekent dat er een HB-besmetting heeft plaatsgevonden. Bij geïnfecteerde personen kan tevens antiHBc worden aangetoond. De aanwezigheid van antiHBcIgM wijst op een recente infectie met HBV (Roggendorf 1981). Er wordt gesproken van HBsAg-dragerschap indien HBsAg langer dan 6 maanden in het serum aantoonbaar is (Gezondheidsraad 1983). De besmettelijkheid van een HBsAg-drager is groter indien tevens HBeAg kan worden aangetoond. Seroconversie van HBeAg naar antiHBe betekent een daling van de besmettelijkheidsgraad van het bloed (Werner 1982).

Het hepatitis B-surface-antigen (HBsAg) kan zich in allerlei excreta bevinden zoals faeces en urine (Villarejos 1974, Irwin 1975), speeksel (Heathcote 1974), semen (Heathcote 1974), traanvocht (Leevy 1975), menstratiebloed (Mazzur 1973), vaginale afscheiding (Darani 1974) en moedermelk (Boxall 1974). Het hepatitis B-virus komt naar de huidige inzichten alleen, in voor besmetting relevante concentraties, voor in bloed (Okochi 1970, Gerety 1977) en in semen. Langs verschillende wegen kan het HBV van de ene mens op de andere mens worden overgebracht. Besmetting is beschreven door toediening van bloed en bloedprodukten (Gocke 1969, Hoofnagle 1978, Cossart 1982), door prikaccidenten in het (para)medisch beroep (McCormick 1981), door parenteraal druggebruik met reeds eerder gebruikte injectienaalden (van Beek-Verbeek 1979, Novick 1981), door muggen (Prince 1972), door tatoeage (Limentani 1979), acupunctuur en het maken van

gaatjes in oren (Morbidity and Mortality Weekly Report 1973, Steigman 1976). Ook langs niet-parenterale weg, zoals bij sexueel contact (Szmunn 1975, Zuckerman 1977, Coutinho 1984, de Hoop 1984) kan het HBV worden overgebracht. Een zeer belangrijke route wordt gevormd door de transmissie van HBV van moeder op kind (Schweitzer 1975, Ypma 1979, Stevens 1979). Niet alleen moeders die HBsAg-draagsters zijn maar ook moeders die een acute hepatitis B-infectie in de zwangerschap doormaken, vooral indien de infectie in het laatste trimester van de zwangerschap plaatsvindt, kunnen het HBV overbrengen (Tong 1981). Het tijdstip van de besmetting en de wijze van overdracht van het hepatitis B-virus van een HBsAg-draagster op haar kind zijn niet met zekerheid bekend. Hoewel er drie perioden zouden kunnen worden onderscheiden, waarin de besmetting zou kunnen plaatsvinden, namelijk de prenatale (in utero) periode, de perinatale en de postnatale, wordt thans algemeen aangenomen dat de overdracht voornamelijk perinataal, durante partu plaatsvindt door materno-foetale transfusie (Lee 1978, Papaevangelou 1979, Mollica 1979, Barin 1982) en dat er nauwelijks in utero-infecties voorkomen. Teneinde na te gaan wat de betekenis van HBsAg-positief navelstrengbloed voor later HBsAg-dragerschap is, werd bij 70 kinderen van HBsAg-positieve moeders door middel van punctie onder steriele omstandigheden navelstrengbloed afgenomen (Lee 1978). In 35 (50%) van de aldus afgenomen navelstrengbloedmonsters werd HBsAg aangetoond. Er werd geen verband aangetoond tussen het HBsAg-positief zijn van navelstrengbloed en later HBsAg-dragerschap. Beasley vond in 1981 dat HBIg-toediening effectief is in het voorkomen van HBsAg-dragerschap zowel bij kinderen met HBsAg-positief navelstrengbloed als bij kinderen bij wie in navelstrengbloed geen HBsAg kon worden aangetoond. Uit deze waarneming en uit het feit dat navelstrengbloed meestal slechts zeer geringe hoeveelheden HBsAg bevat, concludeert Beasley dat HBsAg-positief navelstrengbloed een gevolg is van materno-foetale transfusie die tijdens de perinatale periode plaatsvindt. Als HBsAg-positief navelstrengbloed het gevolg zou zijn van foetale hepatitisvirusproductie dan zou HBIg-toediening niet effectief zijn in het voorkomen van HBsAg-dragerschap, aangezien HBIg-toediening HBsAg-dragerschap niet kan laten verdwijnen (Beasley 1981). Hij meent dat het kleine aantal kinderen dat ondanks HBIg-toediening HBsAg-dragers wordt, het gevolg is van diaplacentaire overdracht in utero van bloed van moeder op kind door scheurtjes in de placenta. Terwijl HBsAg een tot twee dagen na de geboorte niet meer of slechts in kleine hoeveelheden kan worden aangetoond, wordt een piek in de HBs-antigenaemie waargenomen bij kinderen ongeveer 3 maanden na de geboorte, de gebruikelijke incubatietijd voor een hepatitis B-infectie bij kinderen (Krugman 1970, Lee 1978). Deze waarneming pleit voor de theorie dat de besmetting durante partu plaatsvindt. De aanwezigheid van antiHBcIgM wijst er op dat er recent een hepatitis B-infectie heeft plaatsgevonden (Roggendorf 1981). Goudeau (1983) onderzocht bloed van 51 pasgeborenen van HBsAg-positieve moeders in Senegal binnen 6 dagen na de geboorte en vond in geen van deze sera antiHBcIgM. Hij concludeert hieruit dat intra-uteriene overdracht onwaarschijnlijk is en dat het ontstaan van hepatitis B

bij pasgeborenen van HBsAg-positieve moeders het gevolg is van besmetting durante partu. Onderzoek naar de mogelijkheid van diaplacentaire infectie door het bepalen van antiHBcIgM, is op dit moment nog moeilijk interpreteerbaar door twijfel aan de waarde van een negatieve antiHBcIgM-test. Ook is de mogelijkheid geopperd dat besmetting met HBV zou kunnen ontstaan als bloed van een HBsAg-positieve moeder in contact komt met minimale huid- of slijmvlieslaesies van de pasgeborene of door de zuigeling wordt ingeslikt (Chaudhary 1983). In Taiwan werden 93 zuigelingen van HBsAg-positieve moeders door middel van een sectio caesarea verlost om te proberen de door Chaudhary beschreven besmettingsmogelijkheid uit te sluiten maar ondanks deze maatregel ontwikkelden 25 (27%) kinderen HBsAg-dragerschap (Beasley 1979).

Als een vrouw tijdens haar zwangerschap een acute hepatitis B-infectie doormaakt, vooral als deze infectie optreedt in het derde trimester van de zwangerschap, wordt een groot gedeelte van de pasgeborenen in utero met het HBV besmet. Tong (1981) kon bij geen van de 16 kinderen van moeders die in het eerste trimester van de zwangerschap een acute hepatitis B-infectie doormaakten, HBsAg aantonen. Bij een (6%) van de 17 kinderen van moeders met een acute hepatitis B in het tweede trimester en bij 16 (67%) van de 24 kinderen van moeders met acute hepatitis B in het derde trimester werd HBsAg aangetoond. Bij alle 8 kinderen van 8 moeders die binnen 2 maanden post partum een hepatitis B-infectie doormaakten, werd HBsAg gevonden. Bij 24 van de 25 kinderen bij wie in het onderzoek van Tong HBsAg was aangetoond, ontwikkelde zich HBsAg-dragerschap. Schweitzer (1973) beschrijft een geval van HBsAg-dragerschap bij een kind, van wie de moeder in de 7e en 8e maand van de zwangerschap HBsAg-positief was, maar in de 9e maand HBsAg-negatief. Deze bevinding en het feit dat maatregelen zoals bevalling per sectio caesarea en het niet geven van borstvoeding geen vermindering van het aantal HBsAg-dragers opleverden, brachten Alexander (1986) tot de veronderstelling dat er wel besmetting met HBV tijdens de zwangerschap plaatsvindt, maar dat het antiHBc van de moeder de foetale virusrepletie onderdrukt totdat enige tijd na de geboorte de antiHBc-titers van de moeder gaan dalen en de virusrepletie op gang kan komen. Aangezien acute hepatitis B tijdens zwangerschap echter relatief zeldzaam is, is slechts een klein gedeelte van HBsAg-dragerschap het gevolg van deze vorm van infectie.

Bij de besmetting van pasgeborenen van HBsAg-dragers speelt de aanwezigheid van HBeAg een belangrijke rol. HBsAg-positieve moeders die tevens HBeAg-positief zijn, worden als veel besmettelijker beschouwd dan personen met antiHBe of bij wie HBeAg niet aanwezig is (Okada 1976, Beasley 1977, 1983, Stevens 1979, Hwang 1985). De kans dat een pasgeborene van een HBsAg-positieve, tevens HBeAg-positieve moeder perinataal wordt besmet, wordt geschat op 90%, terwijl dit bij ongeveer 20% van de kinderen van HBeAg-negatieve moeders het geval is (Ypma 1979, Reesink 1979, Mushawar 1981, Beasley 1983). Er zijn grote geografische verschillen

in het percentage HBsAg-positieve personen dat tevens HBeAg-positief is. In Oost Azië is 40-50% van de HBsAg-positieve personen tevens HBeAg-positief (Beasley 1977), terwijl dit percentage in Europa en de Verenigde Staten veel lager is. In West-Europa is de groep HBeAg-negatieve zwangere vrouwen ongeveer vier tot vijf maal zo groot als de HBeAg-positieve (Ypma 1979, Rosendahl 1983). De met HBV besmette pasgeborenen in Nederland zullen dus voor een aanzienlijk deel kinderen uit de groep van HBeAg-negatieve moeders zijn.

Postnatale besmetting door intensief contact, bijvoorbeeld door borstvoeding door vooral HBeAg-positieve moeders, zou verantwoordelijk kunnen zijn voor een klein gedeelte van het aantal HBsAg-dragers dat in het eerste levensjaar ontstaat, hoewel Beasley (1975) geen verband kon aantonen tussen de aanwezigheid van HBsAg in moedermelk en later HBsAg-dragerschap. Ook oudere broertjes en zusjes die HBsAg-positief zijn, kunnen een rol spelen bij de postnatale besmetting. Omdat de meeste kinderen die HBsAg-dragers zijn HBeAg-positief zijn, veronderstelt Beasley (1983) dat oudere broertjes en zusjes in families met HBsAg-positieve, HBeAg-negatieve moeders in de periode waarin de moeder nog HBeAg-positief was, werden besmet en een belangrijke factor zijn bij de postnatale infectie van jongere broertjes en zusjes.

Natuurlijk beloop van hepatitis B-infecties bij pasgeborenen

De gevolgen van perinatale besmetting met hepatitis B-virus kunnen verschillend zijn. In zeldzame gevallen treedt een fulminante hepatitis op rond de derde levensmaand met meestal overlijden binnen een week. (Dupuy 1978, Dosik 1978, Delaplane 1983). In ongeveer 1% van de gevallen ontstaat een acute icterische hepatitis in het eerste levensjaar, niet alleen bij pasgeborenen van HBsAg-positieve, HBeAg-positieve moeders, zoals door sommigen wordt gesteld (Okada 1976, Gerety 1977, Rosendahl 1983), maar ook bij zuigelingen wier moeders HBsAg-positief, HBeAg-negatief zijn (Shiraki 1980, Sinatra 1982, Naggan 1983, Delaplane 1983). Subklinisch verlopende hepatitis met als gevolg het HBsAg-dragerschap treedt bij 90% van de zuigelingen van HBsAg-positieve, HBeAg-positieve moeders op en bij ongeveer 15% van de pasgeborenen van HBsAg-positieve, HBeAg-negatieve moeders. De mogelijkheid van het ontwikkelen van een chronische hepatitis B-infectie en het ontstaan van levercirrose (Dupuy 1978) en primair hepatocellulair carcinoom op oudere leeftijd (Beasley 1981) is hierbij aanwezig. Voor Nederland kan ten aanzien van het aantal perinatale hepatitis B-infecties per jaar, op basis van de in dit proefschrift gevonden prevalentie van HBsAg-positieve zwangeren van 0,8%, de volgende schatting worden gemaakt (Tabel I):

Jaarlijks vinden er in Nederland ruim 170.000 geboorten plaats (Statistisch Zakboek, 1984). Gesteld mag worden dat er derhalve jaarlijks ruim 170.000 zwangeren in Nederland zijn. Bij een percentage van 0,8 voor HBsAg-dragerschap bij zwangeren in Nederland betekent dit dat er jaarlijks 1400

TABEL I. SCHATTING VAN HET AANTAL PERINATALE HEPATITIS B-INFECTIES PER JAAR IN NEDERLAND, BEREKEND VOOR 1985 OP BASIS VAN DE IN 3 CENTRA IN NEDERLAND TUSSEN 1 JULI 1982 EN 1 JULI 1984 GEVONDEN PREVALENTIE VAN HBsAg-POSITIEVE ZWANGERE VROUWEN

Zwangere vrouwen			Pasgeborenen Totaal 170000	
HBV-status	Pre- valentie	Aantal	% Perinatale HBV-infecties	Aantal perinatale HBV-infecties
HBsAg-pos.	0.8 %	1400	29	400
HBeAg-pos.	0.14 %	250	90	225
HBeAg-neg.	0.66 %	1150	15	175
HBsAg-neg.	99.2 %	±170000	0 ?*	0 ?*

* geen gegevens bekend over perinatale transmissie van HBV bij antiHBc-positieve, HBsAg-negatieve zwangere vrouwen

HBsAg-positieve zwangeren zullen zijn. Hiervan is iets minder dan 20% (250) HBeAg-positief. Voor de volgende berekeningen is gebruik gemaakt van schattingen van Krugman*.

Van 250 HBeAg-positieve moeders besmet 90% haar pasgeborenen. Dit betekent dat er 225 besmette zuigelingen zullen zijn. De gevolgen van deze besmetting zijn naar schatting:

- 3 kinderen met acute icterische hepatitis in het eerste levensjaar
- zeer waarschijnlijk geen kinderen met fulminante hepatitis
- 200 HBsAg-dragers

Van 1150 HBeAg-negatieve moeders besmet ongeveer 15% haar pasgeborenen, hetgeen betekent dat er 175 besmette zuigelingen in deze groep zullen zijn. De gevolgen van deze besmetting zijn naar schatting:

- 12 kinderen met acute icterische hepatitis in het eerste levensjaar
- 1 kind met een fulminante hepatitis rond de derde levensmaand dat binnen een week sterft
- 10 HBsAg-dragers

In deze berekening is geen rekening gehouden met de mogelijkheid van perinatale transmissie van HBV bij antiHBc-positieve, HBsAg-negatieve vrouwen omdat hierover nog geen gegevens bekend zijn.

Totaal zullen er dus 225 kinderen van HBeAg-positieve moeders en 175 kinderen van HBeAg-negatieve moeders, totaal 400 met HBV besmette zuigelingen per jaarklasse in Nederland zijn. Hiervan krijgen naar schatting:

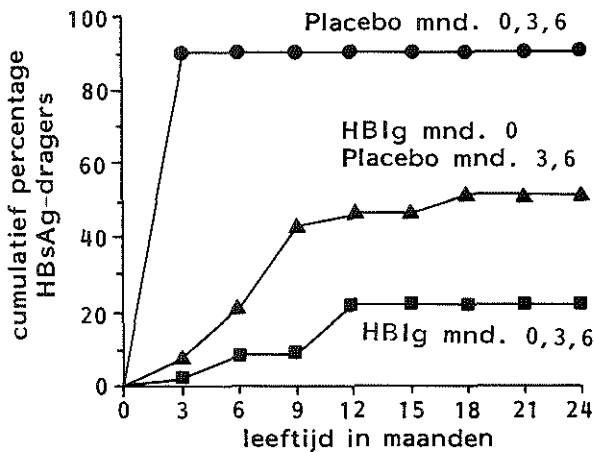
* S. Krugman Department of Pediatrics, New York University School of Medicine, New York

- 15 kinderen een acute icterische hepatitis in het eerste levensjaar
- 1 kind een fulminante hepatitis rond de derde levensmaand welke in ongeveer een week tot de dood leidt
- ruim 200 kinderen een chronische hepatitis of HBsAg-dragerschap. Hiervan ontwikkelen velen een levercirrose en overlijdt ongeveer 35% tussen het twintigste en zestigste levensjaar aan levercirrose of primair hepatocellulair carcinoom (Francis 1981, Beasley 1982).

Bovendien zorgen de 200 HBsAg-dragers in belangrijke mate voor de transmissie van het virus. Elke HBsAg-drager besmet naar schatting 10 anderen waarvan er op hun beurt weer een hepatitis B-virusdrager wordt (Ypma 1979).

Theorie en praktijk van preventie van hepatitis B infectie, in het bijzonder bij pasgeborenen

Op grond van de gedachte dat de besmetting bij pasgeborenen van HBsAg-positieve moeders vrijwel uitsluitend perinataal plaatsvindt, werd de hypothese opgesteld dat toediening van hepatitis B-immunoglobuline (HBIg) direct na de geboorte bescherming zou geven tegen de gevolgen van besmetting met HBV. Het resultaat van het eenmaal toedienen van HBIg aan 67 pasgeborenen van HBsAg-positieve, HBeAg-positieve moeders direct na de geboorte was dat slechts 10% van de pasgeborenen op de leeftijd van drie maanden HBsAg-positief bleek te zijn in tegenstelling tot de niet met HBIg behandelde zuigelingen, waarvan 90% op de leeftijd van drie maanden HBsAg-positief was en later HBsAg-drager werd (Beasley 1983). Op de leeftijd van negen maanden was echter 45% van de zuigelingen die eenmaal HBIg had gekregen, HBsAg-positief geworden en 54% was op de leeftijd van 24 maanden HBsAg-drager (Beasley 1983) (figuur 3).



Figuur 3. Cumulatief percentage HBsAg-dragers bij pasgeborenen van HBsAg-positieve, HBeAg-positieve moeders. Effect van postnatale toediening van HBIg vergeleken met een placebo (uit: Beasley, 1981).

Een verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat de replicatie van het perinataal verworven HBV door de aanwezigheid van het antiHBs uit de HBIg-gift weliswaar tijdelijk wordt onderdrukt, maar dat het HBV niet uit het lichaam verdwijnt en bij een aantal kinderen na het verdwijnen van het passief verworven antiHBs alsnog tot activiteit komt en een hepatitis B-infectie veroorzaakt. Hepatitis B-infectie werd zelfs waargenomen als het HBIg onder de meest ideale omstandigheden werd gegeven, dat wil zeggen binnen enkele minuten na de geboorte. HBIg-toediening zou derhalve het moment van infectie slechts vertragen. Een andere mogelijkheid zou kunnen zijn dat de kinderen van HBsAg-positieve moeders in hun eerste levensjaar via andere besmettingsmechanismen (bijvoorbeeld via moedermelk, speeksel of oudere broertjes en zusjes) alsnog worden besmet. Teneinde het moment van infectie nog verder te vertragen en te trachten de gevolgen van andere besmettingswijzen te voorkomen, werd door Reesink in 1979 maandelijks een injectie met een hoge dosis HBIg aan 21 pasgeborenen van HBsAg-positieve moeders gegeven, te beginnen binnen 48 uur na de geboorte en voortgezet tot de leeftijd van 6 maanden. Bij geen enkel kind werd in de vervolgperiode van 9-36 maanden HBsAg-dragerschap vastgesteld. Zijn conclusie was dat deze wijze van passieve immunisatie HBsAg-dragerschap voorkomt. Ook Dosik (1978) en Jhaveri (1980) menen dat een hoge dosis HBIg bij de geboorte voldoende zou kunnen zijn om het moment van hepatitis B-infectie te vertragen maar dat herhaalde HBIg-giften waarschijnlijk nodig zijn om de kans op infectie in het eerste levensjaar te verkleinen. Het resultaat van herhaalde HBIg-toedieningen was bij Beasley echter minder gunstig. In zijn reeds genoemde onderzoek (Beasley 1983) dat veel meer kinderen omvatte dan de studies van Reesink en Jhaveri, kregen 57 pasgeborenen van HBsAg-positieve, HBeAg-positieve moeders HBIg op de leeftijd van 0, 3 en 6 maanden. Hiervan was 12% op de leeftijd van 9 maanden HBsAg-positief en 26% (15 kinderen) werd tenslotte HBsAg-dragers (figuur 3). Er werd dus een reductie van het aantal gevallen van perinataal besmette HBV-dragers van 74% bereikt door langdurige aanwezigheid van passief verworven antiHBs.

Met het beschikbaar komen van een hepatitis B-vaccin deed zich de mogelijkheid voor gedurende nog langere tijd beschermende antiHBs-titers te verwezenlijken. Bij het begin van het in dit proefschrift beschreven onderzoek was bekend dat HB-vaccin bij kinderen en volwassenen in hoge mate immunogeen was en dat de passieve immunisatie niet interfereerde met actieve immunisatie (Szmunes 1980, 1981, Tada 1982, Francis 1982). Tijdens het onderzoek werden goede resultaten van actieve immunisatie van pasgeborenen van HBsAg-positieve moeders (Maupas 1981, Barin 1982, Prozesky 1983) en later van de gecombineerde passieve en actieve immunisatie (Beasley 1983, Goudeau 1983, Wong 1984, Stevens 1985) gepubliceerd.

HOOFDSTUK III

METHODEN

Inleiding

De screening van zwangeren op de aanwezigheid van HBsAg en de gecombineerde passieve en actieve immunisatie van pasgeborenen van HBsAg-positieve moeders vond in drie centra in Nederland plaats.

In Rotterdam werd de screening uitgevoerd in de Afdeling Verloskunde en Gynaecologie van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt, in de Verloskundige Kliniek (het Rijksopleidingscentrum voor Verloskundigen) en in de Kliniek Mathenesserlaan. Rotterdam is een stad met veel buitenlandse werknemers. De incidentie van hepatitis B is hier mede door de vele buitenlanders voor Nederlandse begrippen relatief hoog: van de buitenlanders op het consultatiebureau voor tuberculose is 8% HBsAg-positief (persoonlijke mededeling J.Huisman). De HBsAg-bepalingen werden door het Virologisch laboratorium van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam Dijkzigt en het Bacteriologisch-Epidemiologisch laboratorium van de Rotterdamse Gemeentelijke Gezondheids Dienst verricht. De immunisatie van de pasgeborenen werd verricht in het Sophia Kinderziekenhuis en in het Van Dam-Bethesda Ziekenhuis.

In Utrecht werden vrouwen, die in de Verloskundige Kliniek van het Academisch Ziekenhuis tijdens de zwangerschap werden gecontroleerd op de aanwezigheid van HBsAg onderzocht. In deze kliniek bevallen andere anderen veel vrouwen uit het woonwagenkamp 'Huppeldijk' te Utrecht waar een prevalentie van 12,1% voor HBsAg-dragerschap bestaat (Oomen 1984). De HBsAg-bepalingen werden verricht in het Centraal Bloedtransfusie Laboratorium van het Academisch Ziekenhuis te Utrecht. De pasgeborenen van HBsAg-positieve moeders werden in het Wilhelmina Kinderziekenhuis geïmmuniseerd en gecontroleerd.

Om een antwoord te kunnen geven op de vraag of screening van zwangeren op HBsAg ook in een meer landelijk gebied uitvoerbaar is, werd de streek Twente-Gelderse Achterhoek uitgezocht als derde onderzoekcentrum. De deelnemende gemeenten waren in Overijssel: Almelo, Ambt Delden, Borne, Denekamp, den Ham, Diepenheim, Enschede, Goor, Haaksbergen, Hengelo, Hengelo, Losser, Markelo, Oldenzaal, Ootmarsum, Rijssen, Stad Delden, Tubbergen, Vriezenveen, Weerselo en Wierden. In Gelderland: Aalten, Borculo, Eibergen, Groenlo, Lichtenvoorde, Lochem, Ruurlo,

Neede en Winterswijk. Alle deelnemende gemeenten waren voor serologische diagnostiek aangewezen op het Streeklaboratorium voor Pathologie en Microbiologie voor Twente en de Gelderse Achterhoek te Enschede. Bevallingen vonden in bovengenoemde regio poliklinisch, klinisch of thuis plaats onder leiding van verloskundigen en huisartsen en poliklinisch of klinisch onder leiding van obstetrici. De immunisaties werden meestal door kinderartsen, een enkele maal door de huisarts verricht. Als referentielaboratorium fungeerde het Virologisch laboratorium van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam Dijkzigt. De centrale verwerking van de gegevens van de drie centra vond plaats in de Erasmus Universiteit Rotterdam, afdeling Interne II en Virologie.

In elk centrum waren een gynaecoloog en een kinderarts verantwoordelijk voor de juiste uitvoering van de screening en de immunisaties, behalve in Twente en de Gelderse Achterhoek waar de verantwoordelijkheid berustte bij de auteur van dit proefschrift.

In elk centrum werd een assistente aangesteld die belast was met de administratieve controle op de uitvoering van screening van de zwangeren en de immunisatie en bloedafnames bij de pasgeborenen.

Organisatie van de screening en immunisatie

Prenatale screening

Alle verloskundigen, huisartsen en gynaecologen in de drie centra werden schriftelijk (bijlage 1a en 1b) of mondeling door middel van lezingen op de hoogte gebracht van het doel van de screening. Hun werd verzocht vanaf 1 juli 1982 bij alle zwangeren die zich voor prenatale controle bij hen aanmeldden, in de 14e week HBsAg te laten bepalen. Deze bepaling werd verricht in hetzelfde bloedmonster dat werd afgenomen ter bepaling van bloedgroep, Rhesusfactor en luesserologie. De aanvrager ontving de uitslag van de bepaling, de assistente kreeg een copie van de HBsAg-uitslag wanneer deze positief was. In dat geval verzocht zij de aanvrager om de HBsAg-bepaling in de 28e week te herhalen. De assistente hield met behulp van een planbord bij of deze bepaling inderdaad in de 28e week werd verricht en benaderde de aanvrager schriftelijk of telefonisch bij het ontbreken van een uitslag van deze bepaling. De zwangere werd als HBsAg-draagster beschouwd en haar pasgeboren kind kwam in aanmerking voor passieve en actieve immunisatie indien in het tweede serummonster wederom HBsAg werd aangetoond. De moeder werd door degene die de zwangerschap controleerde, geattendeerd op de mogelijkheid dat haar kind kon worden geïmmuniseerd en haar werd toestemming gevraagd voor deze immunisatie. Hierna werden de HBsAg-positieve moeders door de assistente ingedeeld in een van de twee immunisatieschema's A en B, zoals beschreven op pagina 18. De uitslag van de HBsAg-screening werd in de status van de moeder bewaard.

Perinatale screening

In Rotterdam werd er ten tijde van de partus speciaal op gelet of de vrouw tijdens haar zwangerschap op HBsAg was gescreend, omdat een niet onaanzienlijk deel van hen die in een van de deelnemende klinieken bevielen, niet in Rotterdam was gecontroleerd tijdens de zwangerschap. Als de zwangere niet op HBsAg bleek te zijn onderzocht, werd alsnog HBsAg met spoed bepaald. De uitslag van dit onderzoek was, ook in het weekeinde, voor vertrek van de vrouw uit het ziekenhuis bekend. In het geval zij HBsAg-positief was, werd ook zij ingedeeld in immunisatieschema A of B (zie pagina 18). In het gebied Twente-Gelderse Achterhoek werd deze perinatale screening aanvankelijk ook nagestreefd, maar na enige tijd niet meer verricht in verband met de te grote organisatorische belasting.

Passieve immunisatie

Aan alle kinderen van HBsAg-positieve moeders - ongeacht de HBe-status van de moeder - werd intramusculair binnen 2 uur na de geboorte hepatitis B-immunoglobuline (antiHBs-immunoglobuline, 100-150 IE antistofactiviteit per ml, Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst van het Nederlandse Rode Kruis te Amsterdam) toegediend. De dosering bedroeg 0.5 ml/kg lichaamsgewicht. De verantwoordelijkheid voor deze passieve immunisatie berustte bij degene die de partus verrichtte. Dit was dikwijls een ander dan degene die de zwangerschap had begeleid. Voor een goed verloop van de passieve immunisatie diende de assistente een aantal maatregelen te nemen. Zo zorgde zij ervoor dat er HBIg aanwezig was daar waar de zwangere zou bevallen. In de klinieken markeerde zij de status zodat dat degene die de partus zou leiden op de hoogte was van het feit dat de zuigeling binnen 2 uur na de geboorte HBIg diende te ontvangen en voor de verdere immunisatie naar een kinderarts diende te worden verwezen. In de regio Twente-Gelderse Achterhoek waren andere organisatorische maatregelen nodig. Nadat de assistente door het Streeklaboratorium te Enschede op de hoogte was gesteld van de tweede positieve HBsAg-uitslag bij een zwangere, bracht zij degene die de zwangerschap begeleidde telefonisch op de hoogte van het feit, dat aan de zuigeling binnen 2 uur na de geboorte HBIg moest worden toegediend en dat voor de actieve immunisatie de huisarts of kinderarts moest worden ingeschakeld. De telefonisch besproken maatregelen werden schriftelijk bevestigd (bijlage 2a en 2b). Bij kinderen van wie de moeder perinataal werd ontdekt als HBsAg-draagster werden deze instructies, zodra de uitslag bekend was, telefonisch doorgegeven.

Actieve immunisatie

Bij het vinden van een zwangere die HBsAg-draagster was, werd aan degene die de zwangerschap begeleidde, gevraagd bij welke kinderarts of huisarts de pasgeborene te zijner tijd onder behandeling zou komen voor de actieve immunisatie, aangezien deze immunisatie onder verantwoordelijkheid van een arts dient te worden gegeven. Aan alle betrokken kinderartsen en huisartsen was voor het begin van het onderzoek verzocht medewerking te willen verlenen aan deze immunisatie (bijlage 1a en 1b). In de kliniek

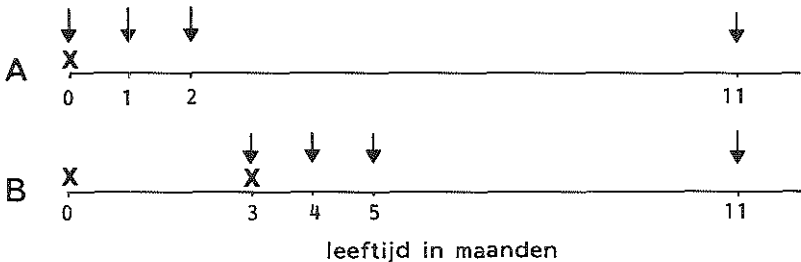
werd de pasgeborene na de passieve immunisatie verwezen naar de kinderarts voor de actieve immunisatie. In de regio Twente-Gelderse Achterhoek berichtte de assistente de kinderarts of huisarts en gaf instructies over tijdstip en dosering van de te verrichten vaccintoedieningen (bijlage 3). Als de pasgeborene in schema A was ingedeeld, diende de huisarts of kinderarts binnen 2 dagen na de geboorte de eerste HB-vaccintoediening te geven; in geval van indeling in schema B werd er een afspraak gemaakt voor actieve immunisatie op de leeftijd van 3 maanden. De tweede HBIg-toediening in schema B op de leeftijd van 3 maanden werd ook door de huisarts of kinderarts gegeven. De assistente zorgde ervoor dat degene die de actieve immunisatie zou verrichten, kon beschikken over HB-vaccin.

De actieve immunisatie werd uitgevoerd met 10 mcg HB-vaccin intramusculair in een van beide bovenbenen. Het gebruikte vaccin was het HBvax van Merck Sharp & Dohme, het enige, aan het begin van het onderzoek in Nederland geregistreerde, hepatitis B-vaccin.

Immunisatieschema's

Er werden in het onderzoek twee immunisatieschema's toegepast, schema A en schema B. In schema A werd binnen 2 uur na de geboorte HBIg toegediend, waarna binnen 2 dagen met de actieve immunisatie met HB-vaccin werd begonnen. Het HB-vaccin werd vervolgens ook op maand 1 en maand 2 gegeven. In schema B werd ook binnen 2 uur na de geboorte HBIg gegeven maar werd de eerste HB-vaccintoediening uitgevoerd op de leeftijd van 3 maanden. De pasgeborenen uit schema B kregen op die leeftijd nogmaals HBIg 1,0 ml intramusculair. De HB-vaccintoediening werd herhaald op de leeftijd van 4 en 5 maanden. In beide schema's werd op maand 11 een boosterdosering HB-vaccin toegediend. In figuur 4 zijn de beide schema's weergegeven.

schema



Figuur 4.

Overzicht van de passieve en actieve immunisatie volgens schema A en schema B bij pasgeborenen van HBsAg-positieve moeders (3 centra in Nederland, 1 juli 1982 tot 1 juli 1985). HBIg (x) (100-150 IE/L antiHBs/ml, Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst van het Nederlandse Rode Kruis te Amsterdam) bij geboorte 0.5 ml/kg i.m. in schema A en B; in schema B een tweede gift van 1,0 ml op maand 3; HB-vaccin (v) 10 mcg i.m. (HBvax, Merck Sharp & Dohme) bij geboorte en op maand 1, 2 en 11 in schema A; op maand 3, 4, 5 en 11 in schema B.

Randomisatie

Randomisatie vond in elk centrum afzonderlijk plaats door opening van een genummerde enveloppe waarin zich een kaartje met schema A of schema B bevond. Per zes enveloppen waren er drie A's en drie B's (randomisatieprocedure per blok van 6 volgens Peto 1976). Er waren per centrum afzonderlijk series voor prenataal en perinataal gevonden HBsAg-positieve zwangeren. De enveloppen werden consecutief geopend.

Controle op screening en immunisatie

In de kliniek vond controle op de effectiviteit van de screening plaats aan de hand van de partusboeken. Bij het begin van het onderzoek werd in deze partusboeken naast de kolommen voor bloedgroep en Rhesusfactor een aparte kolom aangebracht voor de screening op HBsAg. Door de leiding van de verloskundige klinieken werd het invullen van deze kolommen verplicht gesteld. Maandelijks werd door de assistente gecontroleerd of alle vrouwen die waren bevallen, inderdaad ook waren gescreend. Verloskundigen die gebruik maakten van de faciliteiten van de kliniek werd eveneens verzocht aan de screening deel te nemen.

In de regio Twente-Gelderse Achterhoek werd voor controle van de effectiviteit van de screening gebruik gemaakt van de maandelijks door het Streeklaboratorium verstrekte lijst met de namen van alle gescreende zwangeren en van de door de afdelingen Burgerlijke Stand van de deelnemende gemeenten dagelijks of wekelijks toegezonden geboortegegevens. In het eerste onderzoekjaar vond deze controle iedere maand plaats, daarna tweemaal per jaar telkens gedurende een maand. Controle op de passieve immunisatie kon plaatsvinden door ontvangst van een immunisatieformulier dat door degene die de partus had geleid, was ingevuld. Hierop werden ook enkele epidemiologische gegevens van de moeder gevraagd (bijlage 4). Voor alle volgende vaccinatoedieningen was een kinderarts of de huisarts verantwoordelijk. Deze stuurde na iedere vaccinatoediening een door hem ingevulde immunisatiekaart (bijlage 5) naar de assistente, waarna de gegevens werden ingebracht in een computerbestand in het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt te Rotterdam. De assistentes ontvingen iedere maand een lijst met de te verwachten immunisaties en bloedafnames. Aan de hand hiervan kon worden gecontroleerd welke immunisaties of bloedmonsters ontbraken. Ter bevordering van de naleving van de immunisaties werd door de assistentes telefonisch contact gezocht met de kinderarts of de huisarts die verantwoordelijk was voor de actieve immunisatie. Soms werd de hulp van de wijkverpleegkundige ingeroepen om de ouders van een onvoldoende geïmmuniseerd kind alsnog te motiveren zich op het spreekuur te voegen. Een enkele keer bezocht de assistente het gezin om uitleg te geven over de wenselijkheid de immunisatie te voltooien.

Laboratoriumevaluatie van screening en immunisatie

Bij de moeder werd bloed afgenomen in de 14e en 28e week van de zwangerschap en nogmaals tijdens de partus. Bij de kinderen vond bloedafname bij

de geboorte uit de navelstreng plaats en op de leeftijd van 3, 6, 11, 12 en 24 maanden door middel van venapunctie of hielprik. De bepalingen werden verricht met de in de laboratoria reeds in gebruik zijnde reagentia van de firma Abbott: RIA (Ausria II), EIA (Auszyme) of een haemagglutinatiemethode (Auscell). De sera van de zuigelingen werden alle onderzocht op antiHBs (Ausab). De kwantitatieve antiHBs-bepalingen vonden plaats met behulp van de WHO-Standard en volgens de methode van Hollinger (1982). Het serum van 11 of 12 maanden (afhankelijk van de beschikbare hoeveelheid serum) werd op antiHBcIgM (Corzyme-M) en het serum van 12 maanden op antiHBc (Corab) onderzocht, teneinde te kunnen nagaan of de zuigelingen in de periode tussen de derde en vierde vaccintoediening een subklinische hepatitis B-infectie hadden doorgemaakt. HBsAg werd bepaald op maand 12 indien het serum op dat tijdstip minder dan 100 IE/L antiHBs bevatte.

Toelichting op de gebruikte methoden en definities

Voor het begin van het onderzoek is er uitgebreid overleg geweest met de Provinciale Entadministraties om te proberen de organisatie van de immunisaties te laten plaatsvinden via de door deze instanties reeds opgebouwde administratie ten behoeve van de difterie-, kinkhoest-, tetanus- en poliomyelitis- (DKTP) en mazelenvaccinaties. Het inpassen van een nieuw immunisatieprogramma kon echter om administratief-technische en economische redenen niet op korte termijn worden gerealiseerd.

Voor de actieve immunisatie werd gekozen voor het HB-vaccin van Merck Sharp & Dohme, hoewel ook het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst in Amsterdam inmiddels een hepatitis B-vaccin had ontwikkeld. Het gebruik van dit laatste vaccin werd echter in Nederland bij het begin van het onderzoek voor gebruik bij pasgeborenen niet toegestaan terwijl het vaccin van Merck Sharp & Dohme toen wel officieel in Nederland was geregistreerd.

In het onderzoek werden de pasgeborenen van alle HBsAg-positieve moeders opgenomen, ongeacht het feit of de moeder HBeAg-negatief of HBeAg-positief was. Hoewel, zoals in Hoofdstuk II uiteengezet, de kans op perinatale besmetting bij pasgeborenen van HBeAg-positieve moeders belangrijk groter is dan bij HBsAg-positieve HBeAg-negatieve moeders, kon op grond van het feit dat het aantal HBeAg-negatieve moeders vier tot vijf maal zo groot is als het aantal HBeAg-positieve moeders en naar aanleiding van beschreven gevallen van fataal verlopen hepatitis bij kinderen van HBsAg-positieve HBeAg-negatieve moeders worden geconcludeerd, dat een niet onaanzienlijk deel van de met HBV besmette kinderen uit de groep van HBeAg-negatieve moeders komt en derhalve voor passieve en actieve immunisatie in aanmerking komt. Bovendien zijn er aanwijzingen dat de overdracht van HBV meer wordt bepaald door de aanwezigheid van HBV-DNA dan van HBeAg. Dit HBV-DNA is ook aangetoond in sera van HBeAg-negatieve moeders (Heijntink 1984).

In de groep pasgeborenen waren enkele uitvallers. Van een uitvaller werd gesproken als een zuigeling bij de geboorte geen HBIG had ontvangen, of daarna geen 3 vaccinatoedieningen had gekregen of er geen bloedmonster van voor de leeftijd van 11 maanden beschikbaar was.

Van een lage of afwezige immuunreactie werd gesproken indien in een bloedmonster van 6, 11 of 12 maanden niet meer dan 10 IE/L antiHBs aantoonbaar was.

Per definitie werd gesproken van een zuigeling met een lage immuunreactie indien minstens eenmaal in een bloedmonster van 6, 11 of 12 maanden niet meer dan 10 IE/L antiHBs kon worden aangetoond.

Prematuren geboren na een zwangerschapsduur van minder dan 36 weken werden van deelneming aan het onderzoek uitgesloten omdat er geen gegevens bekend zijn over de immuunreactie van prematuren.

Tweelingen kregen uit praktische overwegingen beiden hetzelfde immunisatieschema toegewezen.

Van een hepatitis B-infectie werd gesproken indien de zuigeling HBsAg-positief werd of antiHBcIgM kon worden aangetoond. Door de passieve overdracht van antiHBc van moeder op kind en de toediening van HBIG dat ook antiHBc bevat, werd gesteld dat de kwalitatieve antiHBc-test moeilijk te gebruiken was voor de diagnostiek van hepatitis B in de individuele zuigeling.

Alle in het onderzoek opgenomen zuigelingen zijn geboren tussen 1 juli 1982 en 1 juli 1984.

Verzamelen van de gegevens ter beantwoording van de vraagstelling

De eerste vraag waarop het onderzoek antwoord moest geven, luidde:

'Kan er in Nederland een efficiënte organisatie worden opgebouwd waarbinnen zwangeren die HBsAg-draagsters zijn, worden opgespoord, zowel als de bevalling in een kliniek plaatsvindt als wanneer de zwangere thuis bevalt?'

Ter beantwoording van deze vraag dienden de percentages op HBsAg gescreende zwangeren ten opzichte van het totale aantal zwangeren in de drie onderzoekcentra bekend te zijn. Aan de hand van de in de verloskundige klinieken bijgehouden partusboeken werd de effectiviteit van de screening in de klinieken vastgesteld. In het gebied Twente-Gelderse Achterhoek werd de effectiviteit van de screening beoordeeld met behulp van de door het Streeklaboratorium te Enschede verstrekte lijst met namen van op HBsAg onderzochte zwangeren en van de door de afdelingen Burgerlijke Stand van de deelnemende gemeenten verstrekte geboortegegevens.

Vraag 2 van het onderzoek luidde: 'Is screening voor iedere zwangere aangewezen of kan deze beperkt blijven tot groepen met verhoogd risico op HBsAg-dragerschap?'

Om antwoord op deze vraag te kunnen geven, zouden eigenlijk twee groepen vrouwen moeten worden onderzocht: een groep waarin iedereen wordt onderzocht op de aanwezigheid van HBsAg en een groep waarin alleen de zwangeren met een verhoogd risico op HBsAg-dragerschap systematisch op HBsAg worden onderzocht. Als vrouwen met verhoogd risico op HBsAg-dragerschap worden diegenen beschouwd die werkzaam zijn in het medische of paramedische beroep, intraveneus druggebruikers, prostituees en vrouwen die langer dan twee jaar in een gebied hebben gewoond waar hepatitis B hoog-endemisch is. Het was echter organisatorisch zeer moeilijk een dergelijk onderzoek in de drie centra uit te voeren. Daarom werd gekozen voor de methode waarin alle zwangeren worden gescreend en later werd nagegaan welke van deze zwangeren tot de groepen met verhoogd risico behoorden. (Hierbij dient in aanmerking te worden genomen dat het onwaarschijnlijk is dat prostitutie of intraveneus druggebruik altijd zullen worden gemeld). De gegevens betreffende pariteit, werkzaamheid in medisch of paramedisch beroep en land van herkomst werden verzameld aan de hand van het formulier dat ten tijde van de partus was ingevuld door degene die de bevalling leidde (bijlage 3). Van prenataal gescreende HBsAg-positieve zwangeren waren uit de periode van de zwangerschap telkens twee HBsAg-uitslagen en de HBe-status bekend. Van perinataal op HBsAg onderzochte vrouwen was slechts een HBsAg-uitslag en een HBeAg-uitslag bekend en kwam de datum van screening overeen met de geboortedatum van haar zuigeling.

De derde vraag waarop het onderzoek antwoord zou moeten geven luidde: 'Welk schema van gecombineerde passieve en actieve immunisatie is praktisch toepasbaar, voorkomt hepatitis B-infectie en leidt tot het actief ontstaan van voldoende antiHBs in meer dan 90% van de gevallen?'

Voor de beoordeling van de praktische toepasbaarheid van de gevolgde immunisatieprocedure werden de aantallen uitvallers en de aantallen gemiste vaccintoedieningen en gemiste bloedmonsters in schema A en schema B met elkaar vergeleken. Voor de beoordeling van de immunoreactie werden de geometrisch gemiddelde titers (GMT) en de percentages sera met meer dan 10 IE/L antiHBs in beide schema's A en B met elkaar vergeleken, aangezien de aanwezigheid van 10 IE/L antiHBs bij volwassenen als beschermend tegen hepatitis B-infectie wordt beschouwd (Szmunn 1981). Het percentage bloedmonsters dat meer dan 10 IE/L bevatte, werd bepaald zowel voor de groepen A en B totaal als ook gesplitst naar tijdstip van screening, HBe-status van de moeder en land van herkomst van de moeder. Tevens werd het aantal zuigelingen bij wie minstens eenmaal een bloedmonster van 6, 11 of 12 maanden niet meer dan 10 IE/L antiHBs bevatte, bepaald.

De onderzoeken naar de resultaten van gecombineerde passieve en actieve immunisatie werden door Beasley (1983) en Wong (1984) uitgevoerd in Oostaziatische landen bij pasgeborenen van HBsAg-positieve HBeAg-positieve moeders die allen prenataal op de aanwezigheid van HBsAg waren onderzocht. Het in dit proefschrift beschreven onderzoek werd verricht bij pasgeborenen van zowel prenataal als perinataal gescreende moeders, zowel uit Oost-Azië als uit andere landen afkomstig. Bovendien werden alle pasgeborenen ongeacht de HBe-status van de moeder in het onderzoek opgenomen. De geometrisch gemiddelde titers werden niet alleen in de groepen A en B als totaal met elkaar vergeleken maar ook gesplitst naar tijdstip van screening (prenataal of perinataal), HBe-status van de moeder (HBeAg-negatief of HBeAg-positief) en land van herkomst van de moeder (niet-Oost-Azië of Oost-Azië).

Ter beoordeling van de effectiviteit van de preventie van de gevolgen van HB-infectie werd gekeken naar het aantal kinderen dat ondanks passieve en actieve immunisatie een hepatitis B-infectie doormaakte. Daartoe werd vastgesteld hoeveel kinderen HBsAg-positief werden en hoeveel kinderen antiHBcIgM ontwikkelden.

Berekeningen en statistische bewerking van het materiaal

De berekeningen en statistische bewerkingen werden uitgevoerd op de Afdeling Interne II van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam Dijkzigt.

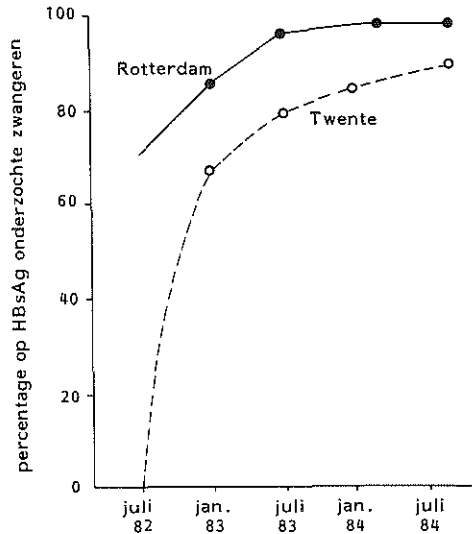
Het aantal HBsAg-positieve moeders in groep A werd vergeleken met het aantal in groep B zowel wat betreft het totale aantal in elk der groepen als ook wat betreft tijdstip van screening, HBe-status, land van herkomst en pariteit met behulp van de X^2 -toets voor aantallen groter dan 30 en de Fisher's 'exact probability test' voor aantallen kleiner dan 30. De X^2 -toets werd ook gebruikt voor de vergelijking van het aantal gemiste titeruitslagen in groep A en groep B. Voor de vergelijking van de antiHBs-titers op maand 3, 6, 11, 12 en 24 binnen groep A en groep B werd na logaritmische transformatie de gepaarde Student's t test gebruikt. De antiHBs-titers in groep A werden vergeleken met die in groep B met de ongepaarde Student's t test. De vergelijking tussen groep A en groep B van het aantal sera met meer dan 10 IE/L antiHBs werd uitgevoerd met de X^2 -toets voor aantallen groter dan 30 en met de Fisher's 'exact probability test' voor aantallen kleiner dan 30.

HOOFDSTUK IV

RESULTATEN

Screening van zwangere vrouwen

Het onderzoek naar de aanwezigheid van HBsAg bij zwangere vrouwen strekte zich uit over de periode van 1 juli 1982 tot 1 juli 1984. Er werden in de drie centra 28412 zwangere vrouwen op de aanwezigheid van HBsAg onderzocht. Het totale aantal geboorten in de onderzoeksperiode bedroeg in de drie centra 32433. In Rotterdam, waar screening op HBsAg bij zwangere bij het begin van het onderzoek reeds, zij het incompleet, deel uitmaakte van het prenatale onderzoek, kon door invoering van controle op de HBsAg-status van een zwangere vrouw tijdens de partus 97% van het totale aantal zwangeren in de onderzoeksperiode op HBsAg worden onderzocht. In het gebied Twente-Gelderse Achterhoek kon door algemene voorlichting en persoonlijke benadering van verloskundigen, huisartsen en gynaecologen, in het tweede onderzoekjaar een screeningspercentage van 90 worden bereikt (figuur 5).



Figuur 5.

Percentage op HBsAg onderzochte zwangere vrouwen van het totale aantal zwangerschappen in 2 centra in Nederland (Rotterdam en Twente-Gelderse Achterhoek) van 1 juli 1982 tot 1 juli 1984. Bij het begin van het onderzoek werd screening op HBsAg in Rotterdam reeds, zij het incompleet, uitgevoerd.

In het centrum Utrecht werd 88% van de zwangeren op de aanwezigheid van HBsAg onderzocht. Er werden in de drie centra samen 238 HBsAg-positieve zwangeren gevonden, waarvan 124 in Rotterdam, 47 in Utrecht en 67 in Twente-Gelderse Achterhoek. Dit betekent een prevalentie van HBsAg-dragerschap voor het centrum Rotterdam van 2.1%, voor het centrum Utrecht van 2.3% en voor Twente-Gelderse Achterhoek van 0.3%.

TABEL II. OPSPORING VAN HBsAg-POSITIEVE ZWANGERE VROUWEN IN 3 CENTRA IN NEDERLAND (1 JULI 1982 TOT 1 JULI 1984).

Centrum	Aantal geboorten	Onderzochte zwangeren					
		Aantal	%	HBsAg-pos. Aantal	%	HBeAg.pos. Aantal	%
Rotterdam	6114	5980	98	124	2.1	19	0.3
Utrecht	2333	2070	89	47	2.3	9	0.4
Twente/Gelderse Achterhoek	23986	20362	85	67	0.3	13	0.06
Totaal	32433	28412	88	238	0.8	41	0.14

De prevalentie voor de drie centra samen bedroeg 0.8% (Tabel II). Van de 238 HBsAg-positieve zwangeren waren er 41 (17%) HBeAg-positief. De prevalentie voor HBsAg-positieve, HBeAg-positieve zwangere vrouwen bedroeg 0.14%. Van de 238 HBsAg-positieve zwangeren werden er 208 voor de bevalling (prenatale screening) en 30 na de bevalling (perinatale screening) gevonden, waarvan 27 in Rotterdam. In Rotterdam werden 5411 zwangere vrouwen prenataal gescreend, van wie er 97 (1.8%) HBsAg-positief waren; 569 zwangeren werden perinataal onderzocht, van wie er 27 (4.7%) HBsAg-positief waren. Dit percentage is ruim 2,5 maal zo hoog als in de prenataal gescreende groep (Tabel III).

TABEL III. VERDELING NAAR PRENATALE EN PERINATALE SCREENING OP HBsAg BIJ ZWANGERE VROUWEN IN HET ONDERZOEKCENTRUM ROTTERDAM (1 JULI 1982 TOT 1 JULI 1984).

Tijdstip van screening	Zwangeren		HBsAg-pos.		HBeAg-pos.	
	Aantal	%	Aantal	%	Aantal	%
Prenataal	5411	90.4	97	1.8	16	0.3
Perinataal	569	9.5	27	4.7	3	0.5
Totaal	5980	100	124	2.1	19	0.3

Omdat de perinatale screening op HBsAg een belangrijk deel uitmaakte van het onderzoek werd ook nagegaan in hoeverre de perinataal gescreende groep HBsAg-positieve zwangeren verschilde van de prenataal op HBsAg onderzochte groep wat betreft leeftijd, pariteit en land van herkomst. Er werd geen verschil gevonden tussen de prenatale en de perinatale groep met betrekking tot leeftijd en pariteit, maar wel met betrekking tot het land van herkomst. In de prenatale groep was 11% van de HBsAg-positieve zwangeren afkomstig uit Suriname en 13% uit Oost-Azië, in de perinatale groep kwam 20% van de moeders uit Suriname en 27% uit Oost-Azië. Deze gegevens zijn weergegeven in Tabel IV.

TABEL IV. VERDELING NAAR LEEFTIJD, HBe-STATUS, LAND VAN HERKOMST EN PARITEIT VAN HBsAg-POSITIEVE ZWANGERE VROUWEN, GESPLITST NAAR TIJDSTIP VAN SCREENING (3 CENTRA IN NEDERLAND, 1 JULI 1982 TOT 1 JULI 1984)

	Screening			
	prenataal (n=150)		perinataal (n=30)	
	aantal	%	aantal	%
Leeftijd in jaren				
20	2	1	0	0
20-24	37	25	8	26
25-29	53	35	11	37
30-34	36	24	6	20
35-39	19	13	2	7
>39	3	2	3	10
HBe-status				
HBeAg-neg.	120	80	26	87
HBeAg-pos.	30	20	4	13
Land van herkomst				
Nederland + overige	37	25	2	7
Mediterranee	77	51	14	47
Suriname	17	11	6	20
Oost-Azië	19	13	8	27
Pariteit				
primiparae	41	27	9	30
multiparae	109	73	21	70

Tussen 1 juli 1982 en 1 juli 1984 werden 193 kinderen van BsAg-positieve moeders geboren. Aan het einde van het onderzoek (1 juli 1984) waren 13 uitvallers geregistreerd. Er bleven 180 kinderen in het onderzoek. Bij 180 moeders van deze kinderen werd nagegaan of ze behoorden tot een van de groepen met verhoogd risico op HBsAg-dragerschap, te weten: medisch of paramedisch beroep, intraveneus druggebruik, prostitutie of verblijf van

langer dan twee jaar in een voor hepatitis B hoog-endemisch gebied. Van de HBsAg-positieve vrouwen was 90% afkomstig uit het buitenland. Er werden 22 (10%) Nederlandse HBsAg-positieve vrouwen gevonden. Onder deze 22 Nederlandse vrouwen waren er 4 (18%) die behoorden tot een risicogroep: 2 moeders, beiden HBeAg-negatief, hadden als verpleegkundige in een ziekenhuis gewerkt, een HBeAg-negatieve moeder was intraveneus druggebruikster en een HBeAg-negatieve moeder was als Nederlandse geboren in Indonesië en had daar langer dan twee jaar na haar geboorte gewoond. Van de HBsAg-positieve vrouwen was 28% primipara.

Vergelijking van de zwangere vrouwen in groep A en groep B. De 180 HBsAg-positieve zwangeren werden ingedeeld in groep A of groep B. Deze groepen werden met elkaar vergeleken wat betreft groepsgrootte, tijdstip van screening, HBe-status, land van herkomst, pariteit en leeftijd (Tabel V).

TABEL V. VERDELING NAAR TIJDSTIP VAN SCREENING, HBe-STATUS, LAND VAN HERKOMST EN PARITEIT VAN HBsAg-POSITIEVE ZWANGERE VROUWEN GESPLITST NAAR GROEP A EN GROEP B (3 CENTRA IN NEDERLAND, 1 JULI 1982 TOT 1 JULI 1984)

	GROEP A (n=90)	%	GROEP B (n=90)	%
Tijdstip van screening				
Prenataal	75	83	75	82
Perinataal	15	17	15	16
HBe-status				
HBeAg-negatief	74	82	72	80
HBeAg-positief	16	18	18	20
Land van herkomst				
Nederland	9	10	13	14
risicogroep*	1		3	
Mediterranee	45	50	46	51
Suriname	12	13	11	12
Oost-Azië	16	18	11	12
Overige	8	9	7	8
Onbekend			2	2
Pariteit				
Primiparae	24	27	26	29
Multiparae	66	73	64	71

* Risicogroep: - medisch of paramedisch beroep
 - i.v. druggebruik
 - prostitutie
 - meer dan 2 jaar in hoog-endemisch gebied gewoond

Groepsgrootte

Zowel groep A als groep B bestond uit 90 HBsAg-positieve vrouwen.

Tijdstip van screening

Zowel in groep A als in groep B werden 75 HBsAg-positieve zwangeren bij prenatale screening en 15 bij perinatale screening gevonden.

HBe-status

In groep A waren 16 HBsAg-positieve vrouwen tevens HBeAg-positief, in groep B 18. Dit verschil is statistisch niet significant ($p=0.84$).

Land van herkomst

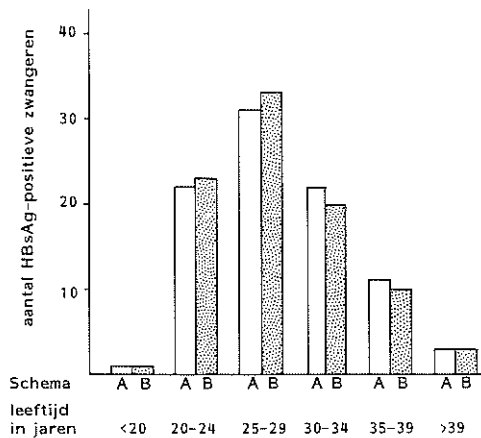
Er werden 6 groepen van landen van herkomst onderscheiden: Nederland, Mediterranee, Suriname, Oost-Azië, overige landen en een groep onbekend. Er waren geen statistisch significante verschillen in samenstelling van de groepen A en B wat betreft land van herkomst.

Pariteit

In groep A waren 24 (27%) primiparae en 66 (73%) multiparae, in groep B waren 26 (29%) primiparae, 64 (71%) multiparae. Ter vergelijking: in 1984 was 40% van de zwangeren in Nederland primipara (Statistisch zakboek 1984. Staatsuitgeverij).

Leeftijd

De leeftijdsopbouw van de HBsAg-positieve zwangeren was in groep A gelijk aan die in groep B (figuur 6).



Figuur 6.

Vergelijking van de leeftijdsopbouw van HBsAg-positieve zwangere vrouwen uit groep A en groep B (3 centra in Nederland, 1 juli 1982 tot 1 juli 1984).

Samenvattend kan worden geconcludeerd dat de groepen A en B met elkaar vergelijkbaar waren.

Praktische toepasbaarheid van de immunisatieprocedure

Tussen 1 juli 1982 en 1 juli 1984 werden 193 kinderen van HBsAg-positieve moeders geboren. Er werden 13 kinderen, allen van HBeAg-negatieve moeders, van deelneming aan het onderzoek uitgesloten. Van deze 13 uitvallers kwamen er 8 voor in een centrum waar in het eerste onderzoekjaar door organisatorische problemen het contact tussen de verloskundige kliniek en het kinderziekenhuis nog onregelmatig verliep. Er waren 6 uitvallers in schema A en 7 in schema B. Het aantal uitvallers was dus in beide groepen praktisch gelijk. De resultaten van immunisatie, verkregen bij 180 kinderen tussen 1 juli 1982 tot 1 juli 1985, vormen de basis van het onderzoek.

Alle 90 pasgeborenen in groep A en alle 90 in groep B kregen de eerste 3 HB-vaccintoedieningen. De 4e vaccintoediening werd in beide groepen bij 3 kinderen gemist.

Op de leeftijd van 0, 3, 6, 11, en 12 maanden moest bloed worden afgenomen ter bepaling van de antiHBs-concentraties. Van de 450 bloedmonsters van 90 kinderen in elke groep konden er in de onderzoeksperiode 426 in groep A en 431 in groep B worden verwacht. In groep A werden 38 van de 426 en in groep B 21 van de 431 bloedafnames gemist. Het aantal gemiste bloedafnames was in groep B statistisch significant lager dan in groep A ($p < 0.05$).

Ontwikkeling van antiHBs

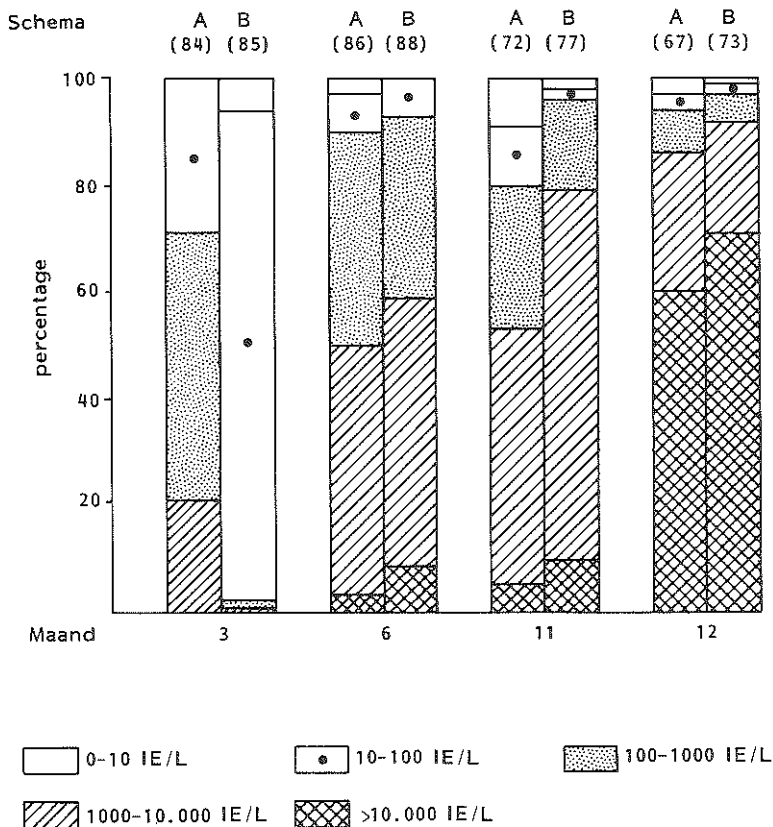
De geometrisch gemiddelde antiHBs-titers (GMT) met tweemaal de 'standard error of the mean' (2SEM) werden voor schema A en schema B bepaald

TABEL VI. GEOMETRISCH GEMIDDELDE ANTIHBs-TITERS (GMT) + 2SEM, - 2SEM IN IE/L VAN VOLGENS SCHEMA A OF SCHEMA B GEÏMMUNISEERDE ZUIGELINGEN VAN HBsAg-POSITIEVE MOEDERS IN 3 CENTRA IN NEDERLAND (1 JULI 1982 TOT 1 JULI 1985)

maand	SCHEMA A (n=90)			SCHEMA B (n=90)		
	-2SEM	GMT	+2SEM	-2SEM	GMT	+2SEM
3	198	278*	391	25	29	35
6	579	839	1261	828	1160	1627
11	444	704	1116	1599	2242*	3143
12	5519	8720	13780	9572	14718	22630
24	616	1134	2090	1165	2062	3649

* statistisch significant verschil tussen schema A en schema B ($p < 0.01$)

op maand 3, 6, 11, 12 en 24 (Tabel VI). In figuur 7 is de procentuele verdeling van de antiHBs-concentraties in schema A en schema B weergegeven. Een overzicht van de GMT's (+2SEM, -2SEM) voor de subgroepen tijdstip van screening, HBe-status en land van herkomst is in Tabel VII weergegeven.



Figuur 7.

Procentuele verdeling van de antiHBs-concentraties bij volgens schema A of schema B geïmmuniseerde zuigelingen van HBsAg-positieve moeders (3 centra in Nederland, 1 juli 1982 tot 1 juli 1985).

Schema A: HBi_g bij geboorte

HB-vaccin op maand 0, 1, 2 en 11

Schema B: HBi_g bij geboorte en op maand 3

HB-vaccin op maand 3, 4, 5 en 11

TABEL VII. GEOMETRISCH GEMIDDELDE ANTIHB_s-TITERS (GMT) IN IE/L + 2SEM, - 2SEM VAN VOLGENS SCHEMA A OF SCHEMA B GEÏMMUNISEERDE ZUIGELINGEN VAN HB_sAg-POSITIEVE MOEDERS, ONDERVERDEELD NAAR TIJDSTIP VAN SCREENING, HB_e-STATUS EN LAND VAN HERKOMST IN 3 CENTRA IN NEDERLAND (1 JULI 1982 TOT 1 JULI 1985)

SCHEMA A (n=75)		PRENATAAL			SCHEMA B (n=75)	
maand	-2SEM	GMT	+2SEM	-2SEM	GMT	+2SEM
3	202	292	424	24	29	35
6	609	910	1359	874	1276	1862
11	507	830	1360	1573	2261	3250
12	6836	10673	16664	9516	14698	22703
24	666	1274	2437	890	1710	3285

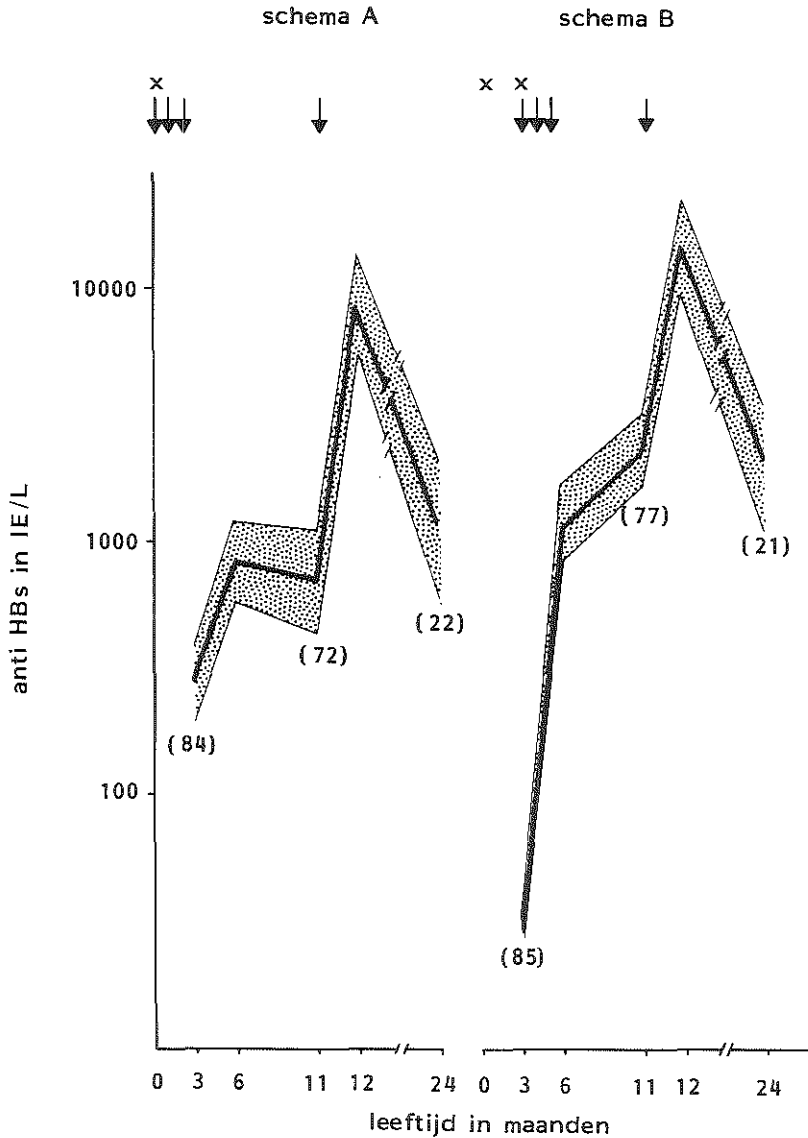
SCHEMA A (n=15)		PERINATAAL			SCHEMA B (n=15)	
maand	-2SEM	GMT	+2SEM	-2SEM	GMT	+2SEM
3	91	213	497	19	31	51
6	195	513	1345	453	902	1795
11	108	347	1112	809	2132	5618
12	1096	4177	15925	3669	14807	59757
24	190	355	664	970	2997	9258

SCHEMA A (n=74)		HB _e Ag-NEGATIEF			SCHEMA B (n=72)	
maand	-2SEM	GMT	+2SEM	-2SEM	GMT	+2SEM
3	213	308	446	23	28	33
6	709	1027	1488	804	1169	1700
11	493	807	1321	1395	2049	3010
12	5643	9612	16372	10502	16678	26485
24	544	1196	2627	1290	2404	4482

maand	SCHEMA A (n=16)		HBeAg-POSITIEF		SCHEMA B (n=18)	
	-2SEM	GMT	+2SEM	-2SEM	GMT	+2SEM
3	79	181	416	23	38	62
6	108	326	982	500	1124	2525
11	110	369	1241	1736	3359	6497
12	2625	5673	12258	2884	8690	26190
24	408	985	2381	294	820	2285

maand	SCHEMA A (n=74)		NIET-OOST-AZIË		SCHEMA B (n=77)	
	-2SEM	GMT	+2SEM	-2SEM	GMT	+2SEM
3	218	316	460	23	28	34
6	602	884	1299	898	1304	1892
11	506	811	1300	1584	2321	3402
12	6624	10872	17844	9454	14970	23706
24	584	1238	2623	1076	2039	3862

maand	SCHEMA A (n=16)		OOST-AZIË		SCHEMA B (n=11)	
	-2SEM	GMT	+2SEM	-2SEM	GMT	+2SEM
3	72	154	332	34	43	53
6	192	629	2065	258	515	1029
11	89	361	1459	907	1751	3379
12	1374	3906	11104	2753	10032	36557
24	335	842	2120	427	1347	4244



Figuur 8.

Vergelijking van de geometrisch gemiddelde (—) antiHBs-titers (grijs gebied: $-2SEM, +2SEM$) in IE/L van volgens schema A en schema B geïmmuniseerde zuigelingen van HBsAg-positieve moeders (3 centra in Nederland, 1 juli 1982 tot 1 juli 1985). Tussen haakjes het totale aantal onderzochte sera.

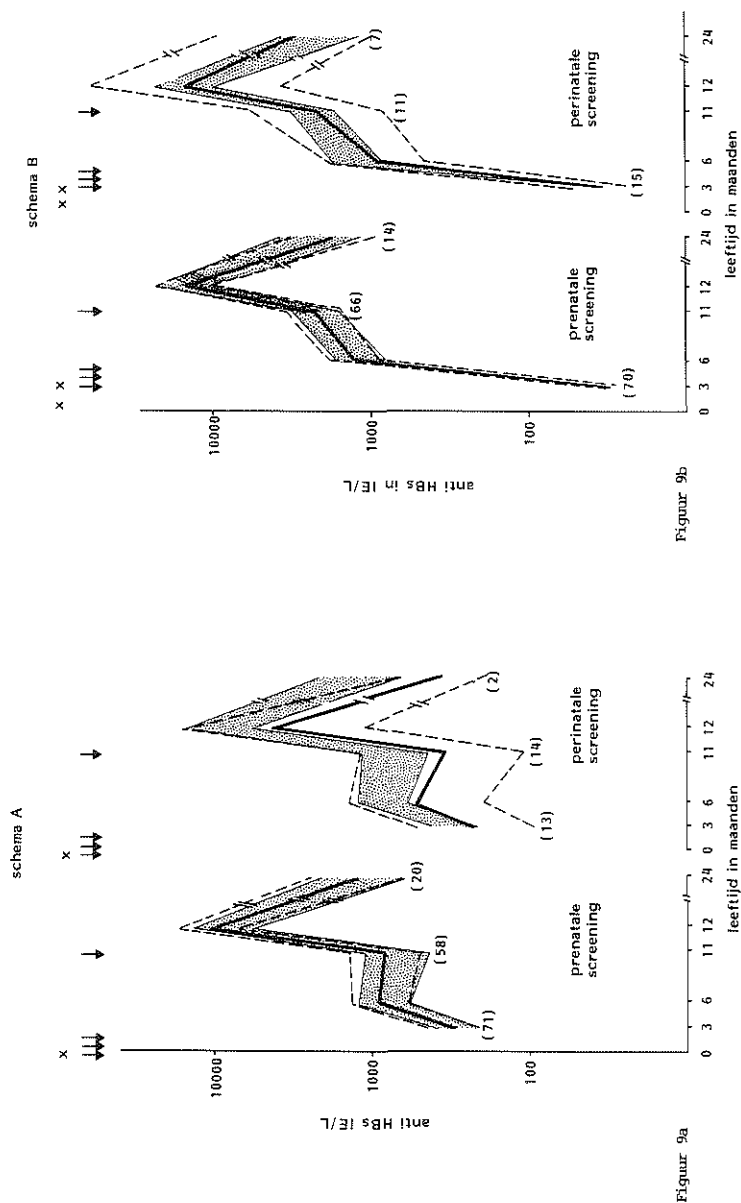
In beide schema's was er van maand 3 naar maand 6 en van maand 11 naar maand 12 een statistisch significante stijging van de antiHBs-titers en van maand 12 naar maand 24 een statistisch significante daling. Van maand 6 naar maand 11 was er in schema A een daling en in schema B een statistisch significante stijging van de antiHBs-titer.

In schema A met actieve immunisatie op maand 0, 1, 2 en 11 was op maand 3 de GMT 278 IE/L en statistisch significant hoger dan in schema B met alleen HBIG-toediening bij geboorte (figuur 8). Hierin bedroeg de GMT 29 IE/L op maand 3 ($p < 0.01$). Op maand 6 was de GMT in schema A 839 IE/L, statistisch niet significant verschillend van die in schema B, 1160 IE/L. Op maand 11 was de GMT in schema B 2242 IE/L, gemiddeld drie maal zo hoog als in schema A, waarin de GMT op maand 11 704 IE/L bedroeg ($p < 0.01$). Na de boosterinjectie op maand 11 werden op maand 12 in beide schema's zeer hoge antiHBs-titers (gemiddeld > 10.000 IE/L) gevonden welke weer daalden tot 1000 - 2000 IE/L op maand 24. De GMT was op maand 12 in schema A 8770 IE/L en in schema B 14718 IE/L; op maand 24 bedroeg de GMT in schema A 1134 IE/L en in schema B 2062 IE/L. De verschillen tussen schema A en schema B op maand 12 en maand 24 zijn statistisch niet significant.

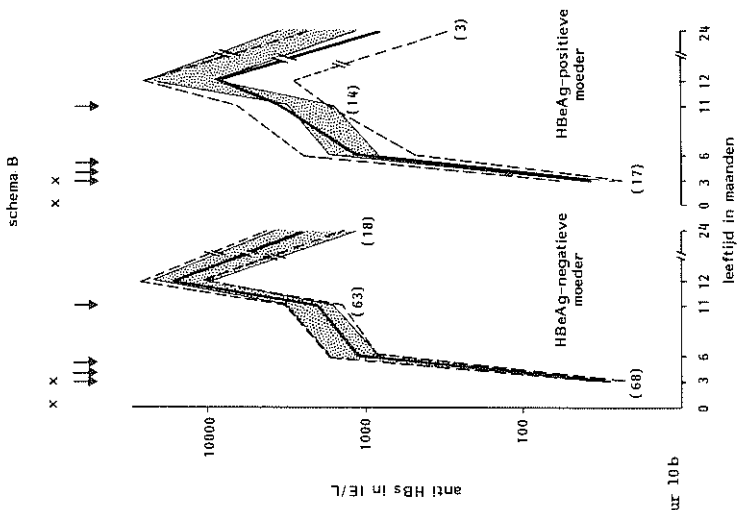
Vergelijking van de antiHBs-titers binnen groep A en groep B gaf voor beide groepen een statistisch significante stijging te zien van maand 3 naar maand 6 en van maand 11 naar maand 12 ($p < 0.01$). Van maand 12 naar maand 24 trad er een statistisch significante daling op in beide groepen ($p < 0.01$). In groep A werd een daling van de GMT vastgesteld van maand 6 naar maand 11, in groep B werd juist een statistisch significante stijging waargenomen in de periode van maand 6 naar maand 11 ($p < 0.01$).

De in schema A gevonden statistisch significante titerstijging van maand 3 naar maand 6 werd gevonden in alle subgroepen behalve in de subgroepen perinatale screening en HBeAg-positieve moeders (figuur 9a, 9b, 10a, 10b, 11a en 11b). De statistisch significante titerstijging in schema A van maand 11 naar maand 12 werd vastgesteld in alle subgroepen behalve in de groep moeders uit Oost-Azië. In laatstgenoemde groep vond wel een titerstijging van 361 IE/L naar 3906 IE/L plaats, maar deze stijging was statistisch niet significant. Voor schema B gold voor alle subgroepen dat er een statistisch significante stijging van de antiHBs-titer was van maand 3 naar maand 6 en van maand 11 naar maand 12.

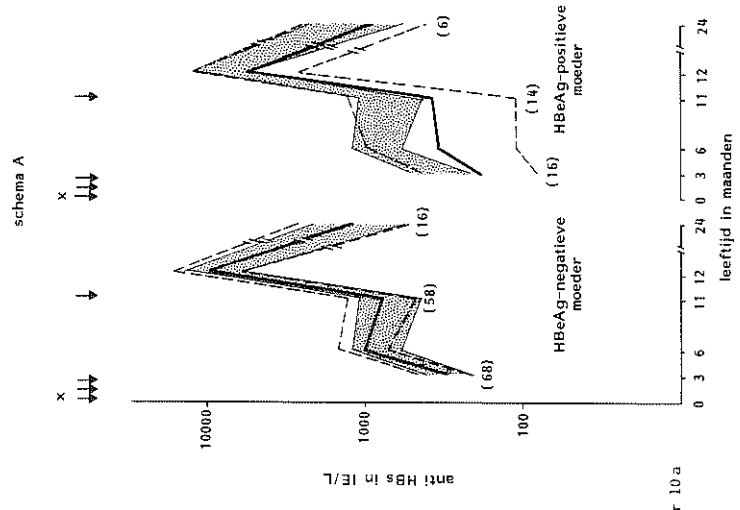
In schema A waren de antiHBs-titers van zuigelingen van perinataal gescreende moeders gemiddeld lager dan de titers die voor groep A als totaal golden; in schema B waren de antiHBs-titers van kinderen van perinataal gescreende vrouwen vergelijkbaar met die van de gehele groep B. Bij zuigelingen van HBeAg-positieve moeders werden in groep A gemiddeld lagere antiHBs-titers gevonden dan die welke golden voor de gehele groep A. Een dergelijk verschil werd voor kinderen van HBeAg-positieve moeders in groep B niet gevonden. In schema A waren de GMT's van zuigelingen van moeders uit Oost-Azie lager dan de GMT's die voor groep A als totaal golden. Dit verschil werd voor de kinderen van moeders uit Oost-Azië in groep B niet vastgesteld.



Figuur 9a en 9b. Vergelijking van de geometrisch gemiddelde anti-HBs-titers ($-2SEM$, $+2SEM$) in IE/L in de totale groepen A en B (grijs gebied) met die van volgens schema A en schema B geïmmuniseerde zuigelingen van prenatiaal en perinataal gevonden HBsAg-positieve moeders in 3 centra in Nederland, 1 juli 1982 tot 1 juli 1985. (—: $-2SEM$, $+2SEM$, - - - : GMT). Tussen haakjes het totale aantal onderzochte sera. De anti-HBs-titers bij zuigelingen van perinataal gedetecteerde HBsAg-positieve moeders waren in schema B vergelijkbaar met die van de totale groep B. In schema A waren de anti-HBs-titers in de perinatale groep lager dan die in de totale groep A.

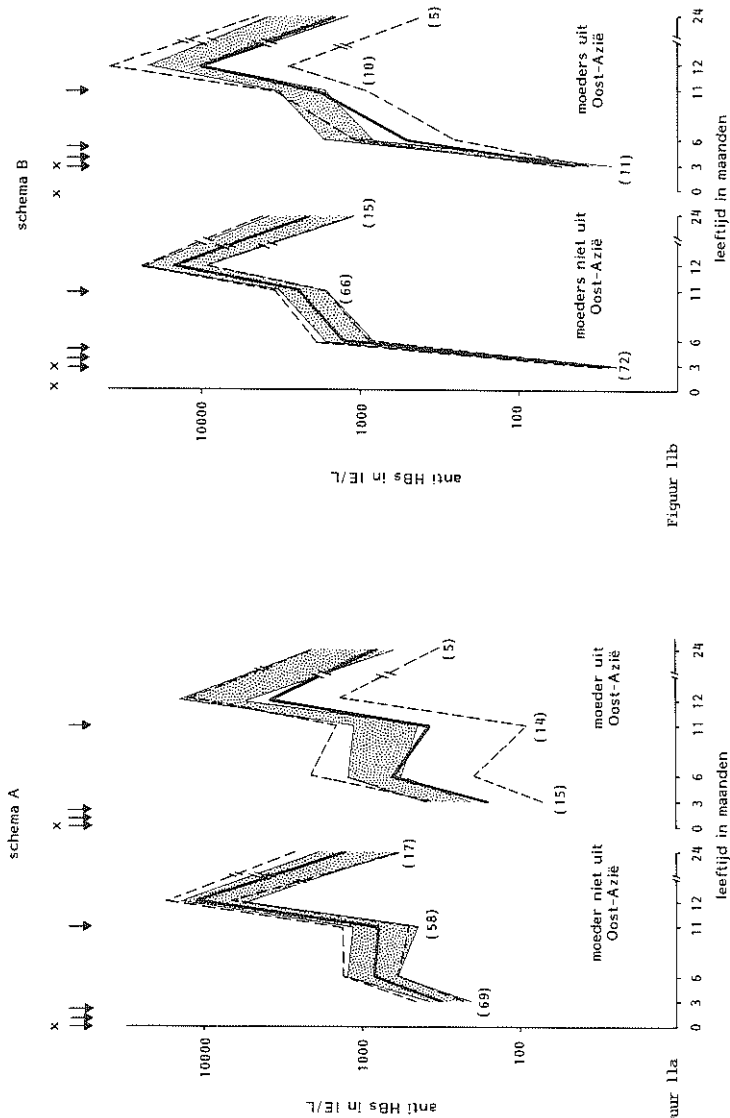


Figuur 10a



Figuur 10b

Figuur 10a en 10b.
 Vergelijking van de geometrisch gemiddelde antiHBs-titers ($-2SEM$, $+2SEM$) in IE/L in de totale groepen A en B (grijs gebied) met die van volgens schema A en schema B geïmmuniseerde zuigelingen van HBsAg-positieve, HBeAg-positieve, HBsAg-positieve, HBeAg-positieve, HBsAg-positieve moeders in 3 centra in Nederland, 1 juli 1982 tot 1 juli 1985 ($-2SEM$, $+2SEM$, ---: GMT). Tussen haakjes het totale aantal onderzochte sera. In schema A waren de antiHBs-titers bij zuigelingen van HBeAg-positieve moeders lager dan in de totale groep A, in schema B waren de antiHBs-titers in de HBeAg-positieve groep vergelijkbaar met die van de totale groep B.



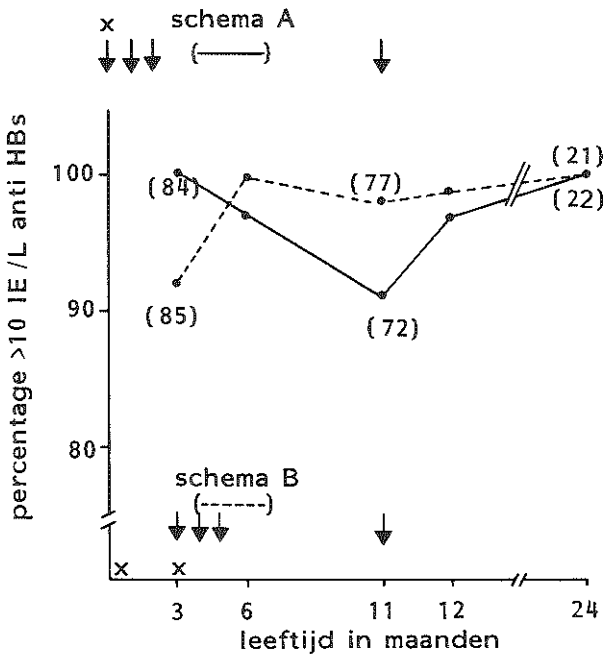
Figuur 11a

Figuur 11b

Figuur 11a en 11b. Vergelijking van de geometrisch gemiddelde anti-HBs-titers ($-2SEM$, $+2SEM$) in IE/L in de totale groepen A en B (grijs gebied) met die van volgens schema A en schema B geïmmuniseerde zuigelingen van HBsAg-positieve moeders niet afkomstig uit Oost-Azië en afkomstig uit Oost-Azië in 3 centra in Nederland, 1 juli 1982 tot 1 juli 1985. (---: $-2SEM$, $+2SEM$, —: GMT). Tussen haakjes het totale aantal onderzochte sera. De anti-HBs-titers waren in schema A bij zuigelingen van moeders afkomstig uit Oost-Azië lager dan die in de totale groep A. In schema B waren de anti-HBs-titers van de zuigelingen van moeders uit Oost-Azië vergelijkbaar met die in de totale groep B.

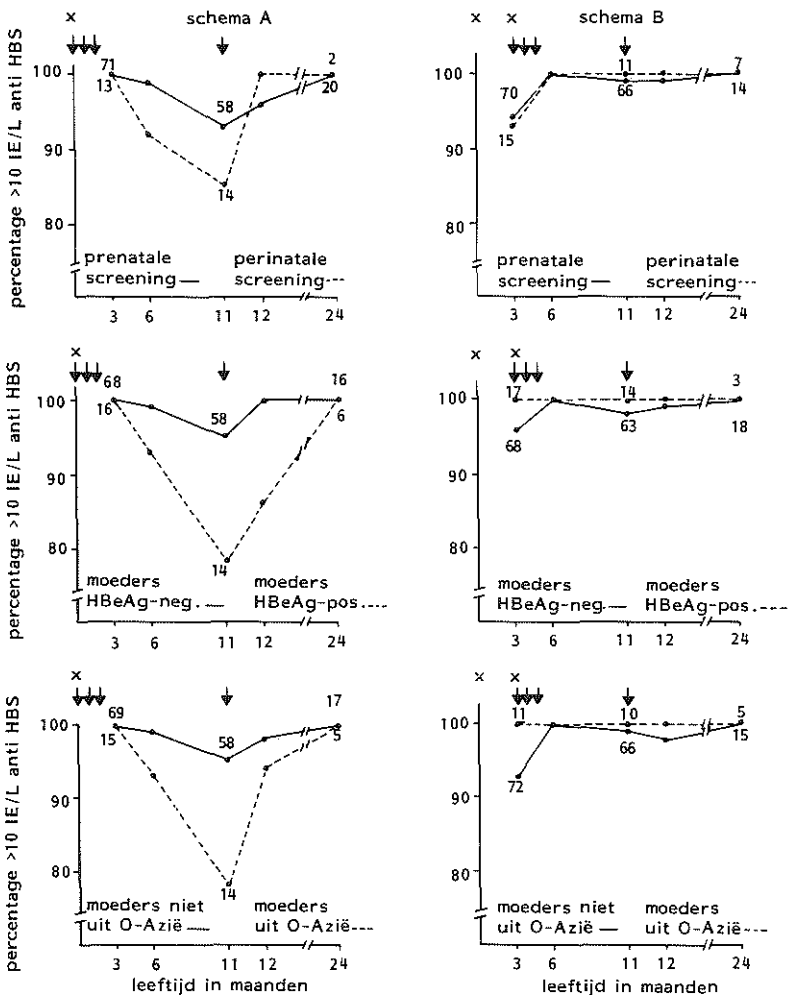
Percentage sera van zuigelingen met meer dan 10 IE/L antiHBs

Onderzocht werd hoe groot het percentage sera was dat op maand 3, 6, 11, 12 en 24 meer dan 10 IE/L antiHBs bevatte. In figuur 12 zijn deze percentages voor groep A en groep B als totaal weergegeven. In schema B werd het laagste percentage zuigelingen met meer dan 10 IE/L op maand 3 vastgesteld; in schema A was dit het geval in de periode van maand 6 naar maand 11. In figuur 13 worden de prenatale en perinatale, de HBeAg-negatieve en HBeAg-positieve en de niet-Oost-Azië en Oost-Azië groepen met elkaar vergeleken met betrekking tot het percentage sera met meer dan 10 IE/L antiHBs, zowel voor schema A als voor schema B. De lagere percentages sera met meer dan 10 IE/L, gevonden in de groepen A en B totaal, werden ook waargenomen in de subgroepen. In schema A was het percentage sera met meer dan 10 IE/L tussen maand 6 en maand 11 voor de prenatale groep groter dan voor de perinatale groep, voor de HBeAg-negatieve groter dan voor de HBeAg-positieve groep en voor de groep niet-Oost-Azië groter dan voor de groep Oost-Azië. In schema B golden op maand 3 geen verschillen tussen de subgroepen. Een overzicht van de aantallen en percentages sera met meer dan 10 IE/L is weergegeven in Tabel VIII A en VIII B.



Figuur 12.

Vergelijking van het percentage sera van zuigelingen van HBsAg-positieve moeders met >10 IE/L antiHBs na passieve en actieve immunisatie volgens schema A (—) en schema B (---) (3 centra in Nederland, 1 juli 1982 tot 1 juli 1985). Tussen haakjes het totale aantal onderzochte sera.



Figuur 13.

Vergelijking van het percentage sera van zuigelingen van HBsAg-positieve moeders (onderverdeeld naar tijdstip van screening, HBe-status en land van herkomst) met >10 IE/L antiHBs na passieve of actieve immunisatie volgens schema A en schema B (3 centra in Nederland, 1 juli 1982 tot 1 juli 1985). Tussen haakjes het totale aantal onderzochte sera.

In schema A was het percentage sera met >10 IE/L antiHBs in de groep van zuigelingen van perinataal gescreende HBsAg-positieve moeders kleiner dan in de groep van zuigelingen van prenataal gescreende moeders. In de groep kinderen van HBeAg-positieve moeders was in schema A het percentage sera met >10 IE/L antiHBs kleiner dan in de groep zuigelingen van HBeAg-negatieve moeders. In schema A was ook het percentage sera met >10 IE/L van zuigelingen van moeders uit Oost-Azië kleiner dan dat van de sera van zuigelingen met moeders niet uit Oost-Azië afkomstig. In schema B waren de percentages sera met >10 IE/L van kinderen van prenataal en perinataal gescreende moeders, van HBeAg-negatieve en HBeAg-positieve moeders en van moeders niet uit Oost-Azië en uit Oost-Azië met elkaar vergelijkbaar.

TABEL VIII A. AANTAL EN PERCENTAGE SERA MET >10 IE/L ANTIHB_s-ANTISTOF VAN VOLGENS SCHEMA A GEÏMMUNISEERDE PASGEBORENEN VAN HBsAg-POSITIEVE MOEDERS, ONDERVERDELING NAAR GEGEVENS VAN DE MOEDERS (3 CENTRA IN NEDERLAND, 1 JULI 1982 TOT 1 JULI 1985)

Schema A	maand	>10 IE/L		>10 IE/L		>10 IE/L		>10 IE/L		>10 IE/L					
		Aantal onder-zoche sera	Aantal % sera	Aantal onder-zoche sera	Aantal % sera	Aantal onder-zoche sera	Aantal % sera	Aantal onder-zoche sera	Aantal % sera	Aantal onder-zoche sera	Aantal % sera				
	3														
	6														
	11														
	12														
	24														
Totaal (n = 90)	84	84	100	86	84	97	72	66	91	67	65	97	22	22	100
Gegevens moeder															
Tijdstip screening															
prenataal (n = 75)	71	71	100	73	72	99	58	54	93	53	51	96	20	20	100
perinataal (n = 15)	13	13	100	13	12	92	14	12	85	14	14	100	2	2	100
HB _e -status															
HB _e Ag-neg. (n = 74)	68	68	100	71	70	99	58	55	95	53	53	100	16	16	100
HB _e Ag-pos. (n = 16)	16	16	100	15	14	93	14	11	78	14	12	86	6	6	100
Land van herkomst															
Niet-O-Azië (n = 74)	69	69	100	72	71	98	58	55	95	52	51	98	17	17	100
O-Azië (n = 16)	15	15	100	14	13	93	14	11	78	15	14	93	5	5	100

TABEL VIII B. AANTAL EN PERCENTAGE SERA MET >0 IE/L ANTIHB_s-ANTISTOF VAN VOLGENS SCHEMA B GEÏMMUNISEERDE PASGEBORENEN VAN HB_sAg-POSITIEVE MOEDERS, ONDERVERDELING NAAR GEGEVENS VAN DE MOEDERS (3 CENTRA IN NEDERLAND, 1 JULI 1982 TOT 1 JULI 1985)

	maand		3		6		11		12		24				
	>10 IE/L		>10 IE/L		>10 IE/L		>10 IE/L		>10 IE/L		>10 IE/L				
	Aantal onder- zochte sera	Aantal % sera	Aantal onder- zochte sera	Aantal % sera	Aantal onder- zochte sera	Aantal % sera	Aantal onder- zochte sera	Aantal % sera	Aantal onder- zochte sera	Aantal % sera	Aantal onder- zochte sera	Aantal % sera			
Totaal (n = 90)	85	80	94	88	88	100	77	76	99	73	72	99	21	21	100
Tijdstip screening															
prenataal (n = 75)	70	66	94	73	73	100	66	65	98	60	59	98	14	14	100
perinataal (n = 15)	15	14	93	15	15	100	11	11	100	13	13	100	7	7	100
HB _e -status															
HB _e Ag-neg. (n = 72)	68	63	93	71	71	100	63	62	98	59	58	98	18	18	100
HB _e Ag-pos. (n = 18)	17	17	100	17	17	100	14	14	100	14	14	100	3	3	100
Land van herkomst															
Niet O-Azië (n = 77)	72	67	93	76	76	100	66	65	98	60	59	98	15	15	100
O-Azië (n = 11)	11	11	100	10	10	100	10	10	100	11	11	100	5	5	100
Onbekend (n = 2)	2	2	2	2	2	2	1	1	2	2	2	1	1	1	1

Analyse van de kinderen met niet meer dan 10 IE/L antiHBs

Van een lage immuunrespons werd gesproken indien in een bloedmonster van 6, 11 of 12 maanden niet meer dan 10 IE/L antiHBs werd aangetoond. Er werden 225 bloedmonsters van maand 6, 11 en 12 van volgens schema A geïmmuniseerde pasgeborenen verzameld. Hiervan hadden er 10 (4.4%) niet meer dan 10 IE/L antiHBs. In de volgens schema B geïmmuniseerde groep konden 238 sera van maand 6, 11 en 12 worden verkregen, waarvan er 2 (0.8%) niet meer dan 10 IE/L antiHBs hadden. Het aantal sera met niet meer dan 10 IE/L was in groep B statistisch significant lager dan in schema A ($p < 0.05$). In Tabel IX zijn de gegevens van de pasgeborenen van wie de sera op maand 6, 11 of 12 niet meer dan 10 IE/L antiHBs bevatten, weer-gegeven.

TABEL IX. GEGEVENS VAN DE PASGEBORENEN MET SERA OP MAAND 6, 11 OF 12 MET NIET MEER DAN 10 IE/L ANTIHBs (3 CENTRA IN NEDERLAND, 1 JULI 1982 TOT 1 JULI 1985)

	gegevens moeder				Niet-Oost-Azië	Oost-Azië	0	gegevens kind antiHBs (IE/L)			
	screening		HBe-status	e-neg.				maand			
	prena-taal	perina-taal						3	6	11	12
schema A 1.		+	+		+	0	28	53	7	43	
2.		+	+			*	*	0	0	26	
3.	+			+		0	1134	*	5	1503	
4.	+			+	+	0	17	2	0	0	
5.	+		+		+	0	18	39	10	413	
6.	+			+		0	45	39	0	0	
schema B 1.	+		+		+	0	26	15	2	8	

* geen serum beschikbaar

Het aantal kinderen dat minstens eenmaal niet meer dan 10 IE/L antiHBs had vanaf maand 6 bedroeg 6 in groep A en 1 in groep B. In schema A waren 3 van de 10 sera met niet meer dan 10 IE/L antiHBs afkomstig van pasgeborenen van perinataal gescreende moeders. Zes van de 10 sera kwamen van kinderen van HBeAg-positieve moeders en 5 van de 10 sera van zuigelingen van moeders uit Oost-Azië. In groep B waren beide sera afkomstig van een kind van een prenataal gescreende, HBeAg-negatieve moeder, niet uit Oost-Azië.

Hepatitis B-infecties bij passief-actief geïmmuniseerde kinderen

Alle sera van maand 11 of maand 12 werden op antiHBcIgM en alle sera met minder dan 100 IE/L antiHBs op maand 12 werden op HBsAg onderzocht. Alle sera behalve twee (kind M. en kind L.) waren antiHBcIgM-negatief en HBsAg-negatief. Beide kinderen hadden een HBeAg-positieve moeder die bij prenatale screening was gedetecteerd. Beide moeders waren niet uit

Nederland afkomstig. Beide kinderen werden geïmmuniseerd volgens schema A (HB-vaccin op maand 0, 1, 2 en 11). Beide kinderen hadden op maand 3 een lage concentratie antiHBs (17 respectievelijk 45 IE/L); kind L. had 39 IE/L antiHBs op maand 6. Dit antiHBs was zeer waarschijnlijk passief verkregen. De sera van maand 6 en maand 11 van beide kinderen werden onderzocht op antiHBcIgM en HBsAg. Bij kind M. waren antiHBcIgM en HBsAg op maand 6 en bij kind L. op maand 11 voor het eerst positief. Bij beide kinderen werd antiHBc bepaald. De antiHBc-concentratie nam bij kind M. na maand 6 en bij kind L. na maand 11 toe. De gegevens van deze kinderen zijn samengevat in Tabel X.

TABEL X. GEGEVENS VAN DE 2 PASSIEF EN ACTIEF GEÏMMUNISEERDE KINDEREN BIJ WIE ZICH HBsAg-DRAGERSCHAP ONTWIKKELDE

KIND M.						KIND L.					
screening moeder HBe-status						screening moeder HBe-status					
immunisatie-schema						immunisatie-schema					
A						A					
leeftijd in maanden	anti-HBs IE/L	HBe	anti-HBc IgM	anti-HBc totaal	HBsAg	leeftijd in maand	anti-HBs IE/L	HBe	anti-HBc IgM	anti-HBc totaal	HBsAg
0	0	-	-	+	-	0	0	*	-	++	*
3	17	-	-	+	-	3	45	*	-	*	*
6	2	++	+	+	+	6	39	-	-	+	-
11	0	++	-	++	+	11	0	++	zw+	++	+
12	0	*	*	++	*	12	*	*	+	*	+
						15	*	++	-	++	+
						20	*	++	-	+++	+

- : negatief

+ : positief

* : geen bepaling verricht

Op grond van bovenstaande bevindingen werden bij grotere aantallen kinderen uit het onderzoek antiHBc-bepalingen verricht. In groep A werd op maand 11 of 12 in 20 van de 76 sera (26%) antiHBc aangetoond, in schema B in 12 van de 79 sera (15%) (Tabel XI). In 7 van de 14 sera (50%) afkomstig van kinderen van HBeAg-positieve moeders in schema A en in een van de 15 sera (6%) van volgens schema B geïmmuniseerde kinderen van HBeAg-positieve moeders werd antiHBc aangetoond. Dit is een statistisch significant verschil ($p = 0.012$). In de groep kinderen van HBeAg-negatieve

moeders werd in schema A in 13 van de 62 sera (21%) en in schema B in 11 van de 63 sera (17%) antiHBc aangetoond. De verschillen tussen groep A en groep B in aantallen antiHBc-positieve sera waren statistisch niet significant voor tijdstip van screening van de moeder en voor land van herkomst van de moeder.

TABEL XI. AANTAL ANTIHBc-POSITIEVE EN ANTIHBc-NEGATIEVE ZUIGELINGEN OP MAAND 11 OF MAAND 12 VAN HBsAg-POSITIEVE MOEDERS NA PASSIEVE EN ACTIEVE IMMUNISATIE VOLGENS SCHEMA A EN SCHEMA B (3 CENTRA IN NEDERLAND 1 JULI 1982 TOT 1 JULI 1985). ONDERVERDELING NAAR GEGEVENS VAN DE MOEDERS

	Schema A					Schema B					
	totaal		neg. aantal	%	AntiHBc		totaal aantal	neg. aantal	%	pos.	
	aantal	pos. aantal			%	aantal				%	
Totaal	76	56	74	20	26	79	67	85	12	15	
Tijdstip screening											
prenataal	62	45	73	17	27	66	56	85	10	15	
perinataal	14	11	79	3	21	13	11	85	2	15	
HBe-status											
HBeAg-neg.	62	49	79	13	21	63	52	83	11	17	
HBeAg-pos.	14	7	50	7	50	16	15	94	1	6	
Land van herkomst											
Niet-Oost-Azië	61	46	75	15	25	68	59	87	9	14	
Oost-Azië	15	10	67	5	33	11	8	73	3	27	

HOOFDSTUK V

BESCHOUWINGEN EN PRACTISCHE AANBEVELINGEN MET BETREKKING TOT SCREENING EN IMMUNISATIE

In Hoofdstuk I werden met betrekking tot de screening van zwangere vrouwen op HBsAg en de passieve en actieve immunisatie van pasgeborenen van HBsAg-positieve vrouwen drie vragen gesteld. Deze drie vragen zullen in dit hoofdstuk achtereenvolgens worden beantwoord.

Beantwoording van vraag 1

Kan er in Nederland een efficiënte organisatie worden opgebouwd waarbinnen zwangeren die HBV-draagsters zijn, worden opgespoord, zowel als de bevalling in een kliniek plaatsvindt als wanneer de zwangere thuis bevalt?

De screening van zwangeren op de aanwezigheid van HBsAg werd uitgevoerd in enkele stedelijke klinieken en in een meer landelijk gebied, waar niet alleen (poli)klinische, maar ook thuisbevallingen plaatsvonden. Meer dan 88% van de vrouwen werd tijdens de zwangerschap op de aanwezigheid van HBsAg onderzocht. In de deelnemende Rotterdamse klinieken werd ten tijde van de bevalling nauwlettend gecontroleerd of de zwangere tijdens haar zwangerschap op HBsAg was onderzocht. Bij ontbreken van een uitslag ten tijde van de partus werd alsnog HBsAg bepaald. In deze tijdens de partus onderzochte groep was de prevalentie van HBsAg 4.7% en dus ruim 2.5 maal zo groot als in de prenataal gescreende groep waarin deze prevalentie 1.8% bedroeg. In de perinatale groep waren twee maal zoveel vrouwen afkomstig uit Suriname en Oost-Azië als in de prenatale groep. Het is belangrijk om de perinatale groep bij de screening te betrekken aangezien verbetering van de prenatale screening waarschijnlijk niet mogelijk is maar invoering op controle op de HBsAg-status van de zwangere ten tijde van de partus en eventuele perinatale screening goed uitvoerbaar zijn en tevens zinvol blijkens het succes van de immunisatie van de perinatale groep. Voor perinatale screening bleek een goede registratie van de prenatale screening en een goede controle tijdens de partus nodig. Degene die de partus leidt, dient verantwoordelijk te zijn voor deze controle die in de kliniek kan worden uitgevoerd met behulp van het partusboek en het verloskundig formulier. De steun van de leiding van de verloskundige afdelingen om de screening te sanctioneren en bindend voor te schrijven aan allen die de verloskunde uitoefenen op de verloskundige afdeling is hierbij noodzakelijk. Op deze wijze lukte het in de klinieken meer dan 95% van de zwangeren op de aanwezigheid van HBsAg te onderzoeken en in de regio Twente-Gelderse Achterhoek in het tweede onderzoekjaar ruim 90%. Op grond van deze gegevens kan worden vastgesteld dat het mogelijk is gebleken in een

aantal centra in Nederland een efficiënte organisatie op te zetten ter opsporing van HBsAg-positieve zwangeren. Hierbij moet worden benadrukt dat het nut van perinatale screening duidelijk is en algemeen zou dienen te worden overgenomen.

Om de vraag te kunnen beantwoorden of de screening ook landelijk toepasbaar zou kunnen zijn, is het screeningsonderzoek getoetst aan de criteria waaraan een screeningsonderzoek volgens Wilson en Jungner (1968) in het algemeen zou moeten voldoen om aanvaardbaar te zijn. Deze criteria worden hieronder met betrekking tot de screening van zwangeren ter voorkoming van de gevolgen van besmetting met HBV bij pasgeborenen besproken.

1. De op te sporen afwijking moet kwalitatief en kwantitatief een belangrijk gezondheidsprobleem vormen, zowel voor het individu als voor de gemeenschap.

In Nederland zullen er jaarlijks 400 kinderen perinataal met HBV worden besmet waarvan er naar schatting ongeveer 200 een chronische hepatitis zullen krijgen als er geen preventieve maatregelen worden getroffen (Tabel I). Deze kinderen hebben een sterk verhoogde kans op het ontwikkelen van levercirrose en primair levercarcinoom later in hun leven. Tevens dragen zij bij aan het in stand houden van het hepatitis B-virusreservoir.

2. Het natuurlijk beloop van de ziekte (van de ontwikkeling van latent tot klinisch manifest stadium) moet in voldoende mate bekend zijn.

Zowel in gevallen van acute fulminante hepatitis B als in het geval van het ontstaan van een chronische hepatitis B-infectie zijn het natuurlijk beloop en de gevolgen redelijk goed bekend.

3. Er moet een (serologisch) herkenbaar latent (subklinisch) stadium zijn.

De thans algemeen gebruikte laboratoriumtechnieken (RIA, EIA, HA) zijn voor 95% betrouwbaar om de aanwezigheid van HBsAg vast te stellen.

4. De onderzoeksmethode dient geen al te grote belasting voor de onderzochte te vormen.

Aangezien bij elke eerste zwangerschap bloed wordt afgenomen ter bepaling van bloedgroep en rhesusfactor, luesserologie en vaak rubella antilichamentiter en bij een volgende zwangerschap ter bepaling van luesserologie, vormt de eerste bepaling van HBsAg in hetzelfde serummonster geen extra belasting voor de onderzochte. Ter vaststelling van HBsAg-drager-schap moet nog eenmaal tijdens de zwangerschap bloed worden afgenomen. Ook dit lijkt aanvaardbaar te zijn.

5. De behandeling in een presymptomatisch stadium moet een gunstige invloed hebben op het beloop en de prognose van de ziekte.

Criterium 5 wordt samen met criterium 6 besproken.

6. Er moet een effectieve en aanvaardbare behandeling zijn voor patiënten bij wie de aandoening wordt gevonden.

In de eerste plaats moet worden opgemerkt dat de twee criteria *sensu strictu* de onderzochte, in casu de aanstaande moeder, betreffen maar hier vanuit de mogelijk besmette pasgeborenen worden belicht. Het is echter redelijk in dit verband niet te spreken van de onderzochte doch van degene, de pasgeborene, die zal profiteren van het feit dat bij zijn of haar moeder HBsAg in het bloed werd aangetoond. Met betrekking tot punt 5 en 6 kan worden gesteld dat de passieve en actieve immunisatie tegen hepatitis B kort na de geboorte in hoge mate bescherming biedt tegen hepatitis B in het algemeen en tegen het ontstaan van HBsAg-dragerschap in het bijzonder.

7. Er dient een duidelijk beleid te zijn ten aanzien van de te behandelen patiënten.

Verskillende onderzoeken (Beasley 1983, Wong 1984) hebben inmiddels aangetoond dat gecombineerde passieve en actieve immunisatie van pasgeborenen van HBsAg-positieve moeders onschadelijk is en effectief in het voorkomen van HBsAg-dragerschap.

8. De middelen voor diagnostiek en behandeling moeten beschikbaar zijn.

Voor de bepaling van HBsAg en andere HBV-kenmerken zijn in Nederland geen extra technische voorzieningen nodig. HBiG wordt verstrekt door het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst van het Nederlandse Rode Kruis te Amsterdam. HB-vaccin is in voldoende mate aanwezig om de ongeveer 1400 jaarlijks te verwachten pasgeborenen te kunnen immuniseren.

9. De kosten van de screening en de daaruit voortvloeiende kosten van diagnostiek en behandeling moeten in redelijke verhouding staan tot de voor de gezondheidszorg in het algemeen beschikbare fondsen.

Uitgaande van een screeningspercentage van 100% (hetgeen in de praktijk waarschijnlijk 90-95% zal bedragen) kunnen ten aanzien van de screening van zwangeren in Nederland per jaar de volgende berekeningen worden gemaakt, op basis van gegevens voor 1985:

Een HBsAg-bepaling volgens de haemagglutinatiemethode kost f 8.56 (prijsbasis 1985). De screeningskosten zullen $170.000 \times f 8.56 = f 1.455.200$ bedragen. Bij deze berekening werd uitgegaan van bepaling van HBsAg uit bloed dat werd afgenomen voor bloedgroep-, Rhesus- en luesbepaling, zodat de kosten van arts en materiaal niet in de berekening behoeven te worden opgenomen. De prevalentie van HBsAg-positieve zwangeren in Nederland bedraagt 0.8%. Er zullen dus jaarlijks 0.8% van $170.000 = 1350$ HBsAg-positieve zwangeren zijn. De kosten per opgespoorde HBsAg-positieve zwangere zijn: $f 1.455.200 : 1350 = f 1.100$. Aangezien hepatitis B-virustransmissie bij ongeveer 30% (400) HBsAg-positieve zwangeren voorkomt, zijn de screeningskosten per voorkomen geval van hepatitis B-infectie: $f 1.455.200 : 400 = f 3.600$. Met het totale bedrag van $f 1.455.200$

benodigd voor screening van zwangeren op HBsAg wordt jaarlijks perinatale hepatitis B-infectie bij ongeveer 400 kinderen voorkomen. Ter vergelijking: de screeningskosten voor het opsporen van 10 gevallen van fenylketonurie bedragen jaarlijks f 1.000.000 (Verbrugge 1983). De kosten van HBIg en HB-vaccin samen bedragen per zuigeling f 280. Passieve en actieve immunisatie van 1350 zuigelingen kost $1350 \times f 280 = f 378.000$. De kosten verbonden aan een opgespoord geval bedragen f 1.400 (f 1.100 voor de screening en f 280 voor de passieve en actieve immunisatie). Aangezien ongeveer een derde van de kinderen van HBsAg-positieve moeders daadwerkelijk een hepatitis B-infectie krijgt, bedragen de kosten per voorkomen geval f 4.200. De totale kosten van screening en immunisatie samen bedragen jaarlijks $f 1.455.200 + f 378.000 = f 1.833.200$.

Een kosten-analyse is bij hepatitis B moeilijk omdat de ziektekosten niet betrouwbaar in cijfers zijn uit te drukken. Factoren die bij de berekening een rol spelen zijn onder andere:

- directe medische kosten bij kinderen met hepatitis B-infectie in het eerste levensjaar
- indirecte kosten ten gevolge van de horizontale transmissie van hepatitis B-virus door chronische HBsAg-dragers (geschat wordt dat elke HBsAg-drager tijdens zijn leven 10 mensen met HBV besmet) (Ypma 1979).
- directe medische kosten ten gevolge van cirrose en primair levercarcinoom op oudere leeftijd bij ongeveer 35% van de personen met een chronische hepatitis B-infectie
- indirecte kosten ten gevolge van ziekteverzuim.

Schellekens (1986) heeft voor de 'Werkgroep Hepatitis B Screening van Zwangeren' op verzoek van de Geneeskundige Hoofdingspectie van de Volksgezondheid een berekening gemaakt van de kosten die jaarlijks het gevolg zijn van perinatale hepatitis B-infecties. Tot deze kosten worden gerekend: opnames in ziekenhuizen, kosten polikliniek, laboratoriumkosten, kosten van medici. Geen rekening werd gehouden met het buiten de sfeer van de ziektekosten liggend ziekteverzuim, met de 10% zwangeren die niet worden gescreend en met de ziektekosten van de pasgeborenen van vals-negatieve moeders. Hij raamt de totale kosten van perinatale hepatitis B-infecties op f 2.043.000. Passieve en actieve immunisatie van zuigelingen van HBsAg-positieve moeders zal bij ruim 95% van de zuigelingen hoge antiHBs-titers geven. Ongeveer 5% (70 zuigelingen) ontwikkelt geen antiHBs-antistoffen. Deze kinderen lopen het risico van hepatitis B-infectie dat echter niet gelijk is aan het risico voor de immunisatie. De passieve immunisatie alleen geeft reeds een belangrijke bescherming tegen perinatale hepatitis B-infectie. Van de 70 zuigelingen die geen antistoffen ontwikkelen, zullen er op grond van de gegevens van Beasley (1981) ongeveer 10 een hepatitis B-infectie krijgen. De kosten verbonden aan de behandeling van deze kinderen zullen volgens de berekeningen van Schellekens f 45.400 bedragen. De totale kosten die bij screening en immunisatie ontstaan, bedragen dus jaarlijks $f 1.833.200 + f 45.400 = f 1.878.600$; de baten worden gevormd door de

kosten die worden bespaard door het voorkomen van perinatale hepatitis B-infecties bij kinderen. Derhalve resteert er een positieve kosten-batenanalyse ten gunste van screening en immunisatie van minimaal f 165.000 op jaarbasis, waarbij nog geen rekening is gehouden met besparingen ten gevolge van het terugdringen van de horizontale transmissie van hepatitis B-virus, terwijl vanzelfsprekend de gewonnen kwaliteit van het leven niet kon worden meegewogen.

10. De screening moet kunnen worden voortgezet en niet onderwerp van een eenmalig project zijn.

Uit het onderzoek blijkt dat het mogelijk is verloskundigen, huisartsen en gynaecologen dusdanig te motiveren dat ruim 90% van alle zwangeren op de aanwezigheid van HBsAg wordt onderzocht. In de proefgebieden is screening op HBsAg algemeen geaccepteerd en tot de routinebepalingen van verloskundigen, huisartsen en gynaecologen gaan behoren. De kosten van screening op HBsAg bij zwangeren worden door de ziektekostenverzekeraars vergoed.

Samenvattend kan worden geconcludeerd dat de screening van zwangeren op HBsAg ruimschoots voldoet aan de criteria van Wilson en Jungner.

Beantwoording van vraag 2

Is screening voor iedereen aangewezen of kan deze beperkt blijven tot de groepen met een verhoogd risico op HBsAg-dragerschap?

In het onderzoek was 90% van de HBsAg-positieve vrouwen afkomstig uit het buitenland. Er waren 22 (10%) Nederlandse vrouwen, waarvan er 4 (18%) tot de risicogroepen behoorden.

Bij de invoering van een landelijke screening zouden drie modellen in aanmerking kunnen komen:

- screening van alle zwangeren
- screening van alle buitenlandse zwangeren en daarboven de Nederlandse zwangeren die tot de groepen met verhoogd risico op HBsAg-dragerschap behoren
- screening van alle primigravidae

Aangezien in de gezondheidszorg economische overwegingen een steeds belangrijker rol spelen, zal men zich moeten afvragen of in het geval van screening van zwangeren op HBsAg ook alle zwangeren moeten worden onderzocht. Aangezien ongeveer 90% van de in het onderzoek gevonden HBsAg-positieve vrouwen uit het buitenland afkomstig is, zou kunnen worden voorgesteld uitsluitend buitenlandse vrouwen in aanmerking te laten komen voor deze screening. Hieraan zou screening van Nederlandse vrouwen uit de risicogroepen kunnen worden toegevoegd. Uit het onderzoek blijkt echter dat slechts 18% van de Nederlandse HBsAg-positieve vrouwen tot de bekende risicogroepen behoort (Tabel V). Bovendien moet

ernstig worden getwijfeld aan de effectiviteit van een dergelijke screening omdat de kans dat wordt 'vergeten' te vragen naar risicofactoren zeer groot lijkt. Ook mag worden aangenomen dat de bereidheid van een zwangere om te zeggen dat ze prostituee is of intraveneus druggebruiker niet groot zal zijn. In de praktijk zal dan de nu beschikbare, zeer effectieve methode ter preventie van perinataal verworven hepatitis B aan de Nederlandse vrouw worden onthouden. Screening van alle primigravidae lijkt een alternatief te zijn, omdat bij elke primigravida als routine bloedgroep en rhesusfactor worden bepaald en in hetzelfde bloedmonster de HBsAg-bepaling kan worden uitgevoerd. Het aantal vrouwen dat in het huwelijk met hepatitis B-virus wordt besmet, is echter onvoldoende bekend en het is nodig hierover eerst meer gegevens te verzamelen. Gezien de relatief lage kosten, de naar verwachting veel grotere effectiviteit van screening bij uniforme toepassing en de praktisch totale preventie van hepatitis B bij pasgeborenen door middel van gecombineerde passieve en actieve immunisatie, lijkt screening van alle vrouwen in de zwangerschap aangewezen.

Beantwoording van vraag 3

Welk schema van gecombineerde passieve en actieve immunisatie is praktisch toepasbaar, voorkomt hepatitis B-infectie en leidt tot het actief ontstaan van voldoende antiHBs-antistoffen in meer dan 90% van de gevallen?

Met de twee immunisatieschema's A en B werd het effect onderzocht van actieve immunisatie bij zuigelingen die direct na de geboorte HBIg in hoge dosis toegediend hadden gekregen. Enerzijds wordt bescherming van de pasgeborenen zo snel mogelijk na de geboorte wenselijk geacht maar anderzijds moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid dat de immunoreactie bij zuigelingen jonger dan 3 maanden nog niet optimaal is. Daarom werd actieve immunisatie binnen 2 dagen na de geboorte vergeleken met actieve immunisatie vanaf de leeftijd van 3 maanden. Het onderzoek heeft aangetoond dat zowel schema A met actieve immunisatie te beginnen binnen 2 dagen na de geboorte, als schema B met het begin van de actieve immunisatie op maand 3, praktisch goed uitvoerbaar is en in meer dan 90% van de gevallen leidt tot het ontstaan van beschermende antiHBs-titers. Schema A wordt algemeen in de wereld geadviseerd als immunisatieschema voor pasgeborenen van HBsAg-positieve moeders (WHO 1981). De voordelen van schema A zijn dat er direct na de geboorte met de actieve immunisatie kan worden begonnen en er vanaf de leeftijd van 3 maanden goede bescherming is tegen hepatitis B-infecties. De nadelen zijn echter dat de eerste HBvaccin-toediening direct na de geboorte moet plaatsvinden en het aan verloskundigen niet is toegestaan vaccinaties te geven. Bovendien lijkt de bescherming tegen hepatitis B-infecties in de periode van 6 tot 11 maanden niet optimaal te zijn gezien de daling van de antiHBs-titer in deze periode. Schema B is statistisch significant beter zowel in het voorkomen van HB-infectie als in het opwekken van langdurig hoge antiHBs-titers, niet alleen bij kinderen van prenataal, maar ook van perinataal gescreende HBsAg-positieve moeders, ondanks het feit dat in de perinatale groep de

eerste HBIG-injectie niet binnen twee uur na de geboorte werd gegeven. De aanvankelijke gedachte dat toediening binnen twee uur na de geboorte dient plaats te vinden om HBV-infecties te voorkomen, is na kennisneming van de resultaten van immunisatie van deze kinderen van perinataal gevonden HBsAg-positieve moeders in een ander daglicht komen te staan. Gesteld kan worden dat perinatale screening zinvol is, ook al krijgt de zuigeling de eerste HBIG-gift in dat geval niet binnen twee uur na de geboorte. Voor schema B pleit ook dat de tijdstippen van de actieve immunisaties op maand 3, 4 en 5 gunstig zijn, aangezien deze samenvallen met het al jarenlang gebruikte schema van vaccinatie van pasgeborenen tegen difterie, kinkhoest, tetanus en poliomyelitis (DKTP). Als nadeel van schema B wordt een mogelijk minder effectieve bescherming tegen hepatitis B-infecties in de eerste drie levensmaanden genoemd, aangezien de zuigeling in schema B vanaf de geboorte tot de leeftijd van 3 maanden slechts door het bij de geboorte toegediende HBIG is beschermd tegen hepatitis B-infecties. Bovendien zou er een mogelijke minder grote therapietrouw kunnen zijn door de uitstelperiode van de HBvaccin-toediening tot de leeftijd van 3 maanden, waardoor de kans zou bestaan dat de moeder niet met haar kind verschijnt voor de HBvaccin-toedieningen. Dit werd aanvankelijk ook in een van de deelnemende centra vastgesteld waar in de eerste 3 maanden in groep B enkele uitvallers waren, maar waar door verbeterde organisatie later geen uitvallers meer voorkwamen. In de centra waar vanaf het begin een goede organisatorische relatie bestond, bedroeg het percentage uitvallers slechts 4.

Bij meer dan 90% van de passief en actief geïmmuniseerde pasgeborenen werden antiHBs-titers aangetoond die tien tot honderd maal zo hoog waren als de titers die door Beasley en Wong bij passief en actief geïmmuniseerde pasgeborenen werden gevonden. Bovendien werd slechts 10 mcg HB-vaccin (HBvax, MSD) gebruikt, de helft van de standaarddosis, zoals door andere onderzoekers gebruikt. Waarschijnlijk is vooral de boosterdosis HB-vaccin op maand 11 verantwoordelijk voor de zeer hoge antiHBs-titers. De meeste auteurs achten een boosterdosis niet nodig omdat de antiHBs-titers na twee- of driemaandelijke HB-vaccindoses hoog genoeg zouden zijn maar in dit onderzoek zou 5% van de pasgeborenen zonder booster minder dan 10 IE/L en 10% minder dan 100 IE/L antiHBs hebben gehad in het tweede levensjaar. De boosterinjectie zorgde er voor, dat 41 van de 43 gevolgde kinderen op de leeftijd van 24 maanden meer dan 100 IE/L antiHBs hadden.

Bij twee kinderen werd een hepatitis B-infectie gevonden. Beide kinderen hadden op maand 3 meer dan 10 IE/L antiHBs. Zij waren op de leeftijd van 12 maanden HBsAg-positief en bleven in de vervolgperiode HBsAg-positief. Beide infecties moeten dus zijn ontstaan tussen de 6e en 11e maand. Ook in het onderzoek van Beasley (1983) komen HBV-infecties voor. Hij schrijft dit toe aan mogelijke intrauteriene infecties die volgens hem kennelijk niet kunnen worden voorkomen. Omdat zich in dit onderzoek bij de pasgeborenen in de periode van 6 tot 11 maanden een hepatitis B-infectie kon

ontwikkelen door afwezigheid van voldoende antiHBs, werd in het in dit proefschrift beschreven onderzoek achteraf in alle serummonsters van 11 of 12 maanden antiHbc bepaald. De zin van deze bepaling zou kunnen worden bestreden, omdat antiHbc passief wordt overgedragen en tevens in het toegediende HBIg aanwezig is. In dat geval zou bij de pasgeborenen uit groep B een groter percentage antiHbc-positieve kinderen aangetroffen moeten worden. Er werden echter meer antiHbc-positieve pasgeborenen in groep A gevonden, hetgeen kan worden verklaard indien wordt aangenomen dat er subklinische infecties hebben plaatsgevonden. AntiHbc zou dan vooral bij pasgeborenen van HBeAg-positieve moeders moeten voorkomen en minder bij kinderen van HBeAg-negatieve moeders. Dit werd ook gevonden in groep A van dit onderzoek. Deze waarneming geeft steun aan de theorie van de subklinische infecties. Deze bevindingen zijn statistisch echter niet significant en zouden op toeval kunnen berusten. Nader onderzoek op grond van de gegevens van antiHbc-titers op de leeftijd van 6 of 24 maanden zou mogelijk uitsluitsel kunnen geven.

Bij beide HBsAg-positieve kinderen in het onderzoek werd tussen maand 6 en maand 12 een seroconversie van antiHbcIgM vastgesteld van negatief naar positief. AntiHbcIgM was slechts korte tijd positief. Op grond van deze bevindingen mag worden aangenomen dat er tussen de zesde en twaalfde levensmaand een hepatitis B-infectie tot uiting is gekomen. In schema B met het begin van de HB-vaccinotoedieningen op maand 3 werden met deze methode geen hepatitis B-infecties vastgesteld.

Samenvattend kan worden geconcludeerd dat de gecombineerde passieve en actieve immunisatie van pasgeborenen van HBsAg-positieve moeders zowel met schema A als met schema B praktisch goed uitvoerbaar is. Schema A geeft in 98% een goede bescherming tegen hepatitis B-infecties, zoals ook werd beschreven door Wong en Beasley. De resultaten met schema B waren echter beter dan met schema A: de geometrisch gemiddelde antiHBs-titers waren in schema B hoger, in schema B bevatte 0.8%, in schema A 4.4% van de sera niet meer dan 10 IE/L antiHBs en in schema B werd geen HBsAg-dragerschap vastgesteld, in schema A werden 2 kinderen HBsAg-dragers. Ook uit onderzoek van Piazza (1985) blijkt dat toediening van HBvaccin te beginnen op maand 3 en herhaald op maand 4 en 5 zeer goede resultaten geeft, terwijl HB-vaccinotoediening te beginnen direct na de geboorte gepaard gaat met 10% lage antiHBs-titers (<100 IE/L) op maand 12.

Actieve immunisatie vanaf maand 3 kan in Nederland goed worden uitgevoerd, aangezien deze past in de bestaande zuigelingenverzorging: degene die de partus leidt, geeft HBIg en op het consultatiebureau voor zuigelingen kan op maand 3 worden begonnen met de HB-vaccinotoedieningen tegelijk met de DKTP-vaccinaties. De veronderstelling dat de immuunreactie bij gelijktijdig toedienen van twee verschillende vaccins mogelijk te gering zou zijn, wordt weerlegd door onderzoek van Coursaget (1986); deze vond dat de

immunreactie op tegelijkertijd toegediend HB-vaccin en DKTP-vaccin gelijk was aan de immunreactie wanneer deze vaccins afzonderlijk werden toegediend.

De conclusie op grond van bovenstaande argumenten is, dat schema B moet worden geadviseerd voor de immunisatie van pasgeborenen van HBsAg-positieve moeders.

SAMENVATTING

Perinatale besmetting van pasgeborenen met hepatitis B-virus (HBV) afkomstig van moeders die draagsters zijn van HBsAg is een van de belangrijke oorzaken van het ontstaan van hepatitis B-infecties en van het in stand houden van het hepatitis B-virusreservoir. Immunisatie van pasgeborenen van HBsAg-draagsters kan de gevolgen van de perinatale besmetting vrijwel volledig voorkomen en daarmee een belangrijke bijdrage leveren aan het verkleinen van het aantal HBsAg-dragers in de toekomst. Aangezien er echter een organisatie ontbrak om zwangeren die HBsAg-draagsters zijn op te sporen, werd in 1982 een begin gemaakt met een onderzoek om vast te stellen of in enkele proefgebieden in Nederland zwangeren door middel van systematisch onderzoek als HBsAg-draagsters konden worden geïdentificeerd en of de pasgeborenen van deze HBsAg-draagsters door middel van gecombineerde passieve en actieve immunisatie konden worden beschermd tegen de gevolgen van perinatale besmetting met hepatitis B-virus. Dit onderzoek beoogde tevens een antwoord te geven op de vraag of alle zwangeren systematisch op de aanwezigheid van HBsAg moeten worden onderzocht of alleen die zwangeren die behoren tot groepen met een verhoogd risico op HBsAg-dragerschap. Tenslotte werd nagegaan of actieve immunisatie vanaf de leeftijd van drie maanden een minstens even goede ontwikkeling van antiHBs-titers tot gevolg had als actieve immunisatie te beginnen direct na de geboorte, zoals wordt geadviseerd door de meeste onderzoekers, de WHO en de producenten van hepatitis B-vaccins (Hoofdstuk I).

De ontdekking van het HBsAg door Blumberg in 1964, waarvoor hij in 1976 de Nobelprijs voor Geneeskunde ontving, droeg in belangrijke mate bij tot de kennis omtrent oorzaak en beloop van hepatitis B-infecties. Door fundamenteel onderzoek kon inzicht worden verkregen in de bouw van het hepatitis B-virus, terwijl nieuwe serologische en immunologische bepalingsmethoden de mogelijkheden van diagnostiek van hepatitis B-infecties verbeterden.

Het HBV wordt langs verschillende wegen van de ene mens op de andere overgebracht. Een veel voorkomende manier van besmetting met HBV is die via bloed of bloedprodukten afkomstig van HBsAg-dragers. Een eveneens belangrijke route wordt gevormd door de perinatale overdracht van HBV van moeder op kind. Bij pasgeborenen van HBsAg-positieve moeders kan in een klein aantal gevallen een acute hepatitis ontstaan maar veel frequenter ontwikkelt zich een chronische hepatitis met kans op cirrhose of primair hepatocellulair carcinoom op latere leeftijd. Geschat wordt dat er zonder preventieve maatregelen in Nederland jaarlijks ongeveer 400 kinderen perinataal met HBV worden besmet waarvan er ongeveer 200 een chronische hepatitis B-infectie zullen ontwikkelen. Bij pasgeborenen van HBsAg-

positieve moeders doet zich de mogelijkheid voor door middel van immunisatie deze gevolgen van perinatale besmetting met HBV te voorkomen. Een duidelijke daling van het aantal HBsAg-dragers onder pasgeborenen van HBsAg-positieve moeders werd verkregen door passieve immunisatie maar pas met het in 1983 officieel beschikbaar gekomen hepatitis B-vaccin werd een vrijwel volledige preventie van hepatitis B-virusdragerschap bij pasgeborenen bereikt (Hoofdstuk II).

In drie centra in Nederland werd door middel van mondelinge en schriftelijke voorlichting aan degenen die betrokken zijn bij de verloskundige zorg, een organisatie opgezet waarbij zwangeren in het begin van de zwangerschap werden onderzocht op de aanwezigheid van HBsAg. De pasgeborenen van HBsAg-positieve moeders werden passief en actief geïmmuniseerd volgens twee schema's. In beide schema's vond de passieve immunisatie met hepatitis B-immunoglobuline (HBIG) binnen 2 uur na de geboorte plaats. Met de actieve immunisatie werd in de ene groep binnen 2 dagen na de geboorte begonnen, in de andere groep op de leeftijd van drie maanden. De actieve immunisatie werd verricht met drie injecties van 10 mcg hepatitis B-vaccin (HBvax, Merck Sharp & Dohme), telkens met een maand tussenruimte en een booster-injectie op de leeftijd van 11 maanden. In de groep waarin de actieve immunisatie op drie maanden begon, werd bij de eerste vaccintoediening nog een injectie met HBIG gegeven. Degene die de zwangerschap en bevalling begeleidde was verantwoordelijk voor de screening en voor de eerste HBIG-gift, terwijl de zorg voor de actieve immunisatie en de tweede HBIG-injectie bij de huisarts of kinderarts berustte. Op de leeftijd van 0, 3, 6, 11, 12 en 24 maanden werd bloed afgenomen voor onderzoek op antiHBs (Hoofdstuk III).

In de periode van 1 juli 1982 tot 1 juli 1984 werden in drie centra in Nederland bijna 30.000 zwangeren op de aanwezigheid van HBsAg onderzocht. Dit is bijna 90% van alle zwangeren uit die periode in deze centra. Van de zwangeren was 0,8% HBsAg-positief. Van de 193 pasgeborenen van HBsAg-draagsters werden er 180 passief en actief geïmmuniseerd. Dit leidde bij 178 (99%) van de geïmmuniseerde pasgeborenen op de leeftijd van 12 maanden tot antiHBs-titers van meer dan 10 IE/L. Zuigelingen die de eerste HB-vaccintoediening op de leeftijd van 3 maanden kregen, hadden op maand 12 significant hogere antiHBs-titers dan de kinderen bij wie de actieve immunisatie direct na de geboorte begon. Twee kinderen hadden aanvankelijk voldoende antiHBs maar waren op maand 11 HBsAg-positief. Bij beide kinderen had de eerste HB-vaccintoediening binnen 2 uur na de geboorte plaatsgevonden (Hoofdstuk IV).

Het in dit proefschrift beschreven onderzoek werd getoetst aan de in 1968 door Wilson en Jungner opgestelde criteria waaraan een screeningsonderzoek moet voldoen. Geconcludeerd wordt dat screening van zwangeren op de aanwezigheid van HBsAg ruimschoots aan deze criteria voldoet. Een globale kosten-batenanalyse toont aan dat deze screening kostenbesparend is.

Het antwoord op de vraag of de screening beperkt kan blijven tot groepen met een verhoogd risico op HBsAg-dragerschap dient ontkennend te zijn. Discriminatie van buitenlandse en van Nederlandse vrouwen, het missen van een groot aantal van de Nederlandse HBsAg-draagsters die al of niet tot de risicogroepen behoren en twijfel aan de praktische effectiviteit van een beperkte screening liggen als argumenten aan deze ontkenning ten grondslag.

Uit de resultaten van het onderzoek blijkt dat gecombineerde passieve en actieve immunisatie van pasgeborenen van HBsAg-positieve moeders praktisch goed toepasbaar is en leidt tot het actief ontstaan van voldoende antiHBs in meer dan 90% van de gevallen. Hoewel in het algemeen wordt geadviseerd met de actieve immunisatie direct na de geboorte te beginnen (WHO 1981) blijkt uit dit onderzoek dat in de groep pasgeborenen met HB-vaccintoediening te beginnen op maand 3, de antiHBs-titers hoger zijn en het aantal sera met minder dan 10 IE/L antiHBs lager is dan in de groep waarin de actieve immunisatie direct na de geboorte begon. Bovendien werden bij de pasgeborenen die direct na de geboorte HB-vaccin kregen twee gevallen van HBsAg-dragerschap vastgesteld, terwijl bij de kinderen bij wie met de HB-vaccintoediening op maand drie werd begonnen geen HBsAg-dragerschap werd gevonden.

Geadviseerd wordt pasgeborenen van HBsAg-positieve moeders na de geboorte HBIg toe te dienen en op maand 3, 4, 5 en 11, HB-vaccin.

SUMMARY

Perinatal infection of newborns with hepatitis B virus (HBV) from mothers who are HBsAg carriers is one of the main causes for the development of hepatitis B infections and for the maintenance of the hepatitis B virus reservoir. Immunization of newborns from HBsAg carriers can almost completely prevent the effects of perinatal infection. Hence it can contribute significantly to the reduction of the number of HBsAg carriers in the future. Because an organization for detecting pregnant women who are HBsAg carriers did not previously exist, in 1982 a study was initiated with the purpose of determining whether in several test areas in the Netherlands pregnant women could be identified as HBsAg carriers by screening and whether the newborns of these HBsAg carriers could be protected from the effects of perinatal infection with hepatitis B virus by way of combined passive and active immunization. Another objective was to provide an answer to the question whether all pregnant women should be screened for the presence of HBsAg or only those pregnant women belonging to groups with an increased risk of being HBsAg carriers. The final objective of the study was to investigate whether active immunization, begun at the age of three months, produced a development of antiHBs titers at least as effective as active immunization started immediately after birth, as is advised by most researchers, the WHO and the producers of hepatitis B vaccines (Chapter I).

The discovery of HBsAg by Blumberg in 1964, for which he was awarded the Nobel Prize for Medical Sciences in 1976, contributed largely to the knowledge of the cause and development of hepatitis B infections. Basic research made it possible to attain an understanding of the structure of the hepatitis B virus, while new serological and immunological determination methods improved the diagnostic possibilities pertaining to hepatitis B infections.

The HBV is transmitted from one human being to another through various channels. Frequently HBV infection occurs via blood or blood products from HBsAg carriers. A likewise important channel is the perinatal transmission from mother to child. In some cases newborns of HBsAg positive mothers can develop an acute hepatitis. Much more frequently, however, a chronic hepatitis develops with chances of cirrhosis or primary hepatocellular carcinoma at high age. Estimations are, that without preventive measures, approximately 400 children in the Netherlands are annually infected with HBV, of which about 200 will develop a chronic hepatitis B infection. For newborns of HBsAg positive mothers it is possible to prevent these effects of perinatal infection with HBV by way of immunization. A distinct decrease in the number of HBsAg carriers among newborns from HBsAg positive mothers had been achieved by passive immunization. But it was not until 1983, when the hepatitis B vaccin was officially released, that an almost complete prevention of HBsAg carriers among newborns was achieved (Chapter II).

In three centers in the Netherlands an organization was formed that provided oral and written information to persons responsible for obstetric care. Its aim was to examine pregnant women in the initial stages of pregnancy for the presence of HBsAg. The newborns of the HBsAg positive mothers were passively and actively immunized, following two schemes. Both schemes entailed passive immunization with hepatitis B immunoglobulin (HBIG) within two hours after birth. In one group the active immunization was begun within two days after birth. In the other group it was started at the age of 3 months. The active immunization consisted of three injections of 10 mcg hepatitis B vaccine (HBvax, Merck Sharp & Dohme) at one-month intervals and a booster injection at the age of 11 months. In the group in which the active immunization had been started at the age of 3 months, an injection of HBIG was added to the first vaccination. The person attending the pregnancy and the delivery was responsible for the screening and for the first HBIG injection, while the active immunization and the second HBIG injection were the responsibility of the family physician or the pediatrician. At the ages of 0, 3, 6, 11, 12 and 24 months blood was drawn for antiHBs tests (Chapter III).

In three centers in the Netherlands, between July 1, 1982 and July 1, 1984, nearly 30,000 pregnant women were tested for the presence of HBsAg. This equals nearly 90% of all pregnant women in these centers during that period. Of the women examined, 0.8% were HBsAg positive. Of the 193 newborns from HBsAg carriers, 180 were passively and actively immunized. As a result, 178 (99%) of the immunized newborns showed antiHBs titers of over 10 IU/L at the age of 12 months. Infants that had been given the first HB vaccine in the third month, showed significantly higher antiHBs titers at the age of 12 months than the children who had been subjected to active immunization directly after birth. Two children showed sufficient antiHBs titers at first. However, at the age of 11 months, they were HBsAg positive. Both children had been given the first HB vaccine within two hours after birth (Chapter IV).

The study described in this dissertation was compared with the criteria for screening investigations established by Wilson and Jungner in 1968. It is concluded that the screening of pregnant women for the presence of HBsAg meets those criteria more than adequately. A comprehensive analysis of costs and benefits shows that this screening actually reduces costs.

The question whether the screening can remain limited to groups with a higher risk of being carriers of HBsAg, should be answered negatively. Underlying arguments are introduction of discrimination between foreign and Dutch women, the fact that a considerable number of Dutch HBsAg carriers belongs to the low-risk group and doubtfulness about the practical effectiveness of a limited screening.

The results of the study show that combined passive and active immunization of newborns of HBsAg positive mothers can easily be carried out and that it leads to the active development of sufficient antiHBs in over 90% of the cases. Although it is generally advised to start with active immunization directly after birth (WHO 1981), this study shows that the newborns, who had been given HB vaccine at the age of 3 months, have higher antiHBs titers and that the number of serums with less than 10 IU/L antiHBs is lower than in the group in which the active immunization was started directly after birth. Moreover, among the newborns who had been given HB vaccine immediately after birth, two cases were found to be HBsAg positive, whereas no presence of HBsAg was found among the children who had been given the first HB vaccine at the age of 3 months.

It is advised to administer HBIG to newborns of HBsAg positive mothers directly after birth and HB vaccine at the ages of 3, 4, 5 and 11 months.

LITERATUUR

- Alexander GJM, Eddleston ALWF. Does maternal antibody to core antigen prevent recognition of transplacental transmission of hepatitis B-virus infection? *Lancet* 1986;i:296-7.
- Barin F, Goudeau A, Derso F, et al. Immune respons in neonates to hepatitis B vaccine. *Lancet* 1982;ii:251-3.
- Beasley RP, Stevens CE, Shiao IS, et al. Evidence against breastfeeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis. *Lancet* 1975; ii:740-3.
- Beasley RP, Trepo C, Stevens CE, et al. The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *Am J Epidemiol* 1977;105: 94-8.
- Beasley RP, Stevens CE. Vertical transmission of HBV and interruption with globulin. In: Vyas GN, Cohen SN, Schmid R, eds. *Viral hepatitis: proceedings of the second symposium on viral hepatitis*. Philadelphia: Franklin Institute Press, 1979:333-45.
- Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, et al. Hepatitis B immune globulin (HBIG) efficacy in the interruption of perinatal transmission of hepatitis B virus carrier state. *Lancet* 1981;ii:388-93.
- Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, et al. Hepatocellular carcinoma and Hepatitis B virus: A prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet* 1981;ii:1129-33.
- Beasley RP, Shiao IS, Wu TC, et al. Hepatoma in an HBsAg carrier- seven years after perinatal infection. *J Pediatr* 1982;101:83-4.
- Beasley RP. Hepatitis B virus as the etiologic agent in hepatocellular carcinoma; epidemiologic considerations. *Hepatology* 1982;2:215-65.
- Beasley RP, Hwang LY, Stevens CE, et al. Efficacy of Hepatitis B Immune Globulin for prevention of perinatal transmission of the hepatitis B virus carrier state: Final report of a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Hepatology* 1983;3:135-41
- Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with Hepatitis B Immuno Globulin and Hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983;ii:1099-102.
- Beasley RP, Hwang LY. Postnatal infectivity of hepatitis B surface antigen-carrier mothers. *J Infect Dis* 1983;147:185-90.
- Beek-Verbeek G van. Het voorkomen van hepatitis B-antigeen en -antistoffen in het bloed van verslaafden aan drugs. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1979;23:1147-7.
- Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S. A 'new' antigen in leukemia sera. *JAMA* 1965;191:541-6.
- Boxall EH, Flewett TH, Dane DS, et al. Hepatitis B surface antigen in breast milk. *Lancet* 1974;ii:1007-8.
- Chaudhary RK. Perinatal transmission of hepatitis B virus. *Canadian Medical Association Journal* 1983;28:664-6.

- Cossart YE, Kirsch S, Ismay SL. Post-transfusion hepatitis in Australia. Report of the Australian Red Cross Study. *Lancet* 1982;ii:208-13.
- Coursaget P, Yvonnet B, Relyveld EH, et al. Simultaneous administration of diphtheria-tetanus-pertussis-polio and hepatitis B vaccines in a simplified immunization program: immune response to diphtheria toxoid, tetanus toxoid, pertussis, and hepatitis B surface antigen. *Infection and Immunity* 1986;51:784-7.
- Coutinho RA. Sexually transmitted diseases among homosexual men. Studies on epidemiology and prevention. Thesis. Chapter 5. Rodopi. Amsterdam. 1984.
- Dane DS, Cameron CH, Briggs M. Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. *Lancet* 1970;i:695-8.
- Darani M, Gerber M. Hepatitis B antigen in vaginal secretions. *Lancet* 1974;ii:206.
- Delaplane D, Shulman SY, Esteban JI, et al. Immunoprophylaxis for infants born to HBsAg positive mothers. *Lancet* 1983;ii:170-1.
- Delaplane D, Yogev R, Crussi F, et al. Fatal hepatitis B in early infancy: The importance of identifying HBsAg-positive pregnant women and providing immunoprophylaxis to their newborns. *Pediatrics* 1983;176-80.
- Dosik H, Jhaveri R. Prevention of neonatal hepatitis B infection by high-dose hepatitis B immune globuline. *N Engl J Med* 1978;298:602-3.
- Dupuy JM, Kostewicz EM,, Alagille D. Hepatitis B in children. I. Analysis of 80 cases of B-type acute and chronic hepatitis. *J Pediatr* 1978;92:17-20.
- Dupuy JM, Giraud P, Dupuy C, et al. Hepatitis B in children. II. Study of children born to chronic HBsAg carrier mothers. *J Pediatr* 1978;92:200-4.
- Francis DP, Essex M, Meynard JE. Feline leukemia virus and hepatitis B virus, a comparison of late manifestations. *Prog Med Virol* 1981;27:127-32.
- Francis DP, Hadler SC, Thompson SE, et al. The prevention of hepatitis B with vaccine. *Ann Intern Med* 1982;97:362-6.
- Gerety RJ, Schweitzer IL. Viral hepatitis type B during pregnancy, the neonatal period, and infancy. *J Pediatr* 1977;90:368.
- Gezondheidsraad. Advies inzake hepatitis B. 1983. Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur.
- Gocke DJ, Kavey NB. Hepatitis antigen. Correlation with disease and infectivity of blood donors. *Lancet* 1969;ii:1055-9.
- Goudeau A, Lo KJ, Coursaget P, et al. Prevention of hepatitis B virus infection in children born to HBsAg positive/HBeAg positive mothers. Preliminary results of active and passive-active immunization. *Develop Biol Standard* 1983;54:399-404.
- Goudeau A, Yvonnet B, Lesage G, et al. Lack of anti-HBc IgM in neonates with HBsAg carrier mothers argues against transplacental transmission of hepatitis B virus infection. *Lancet* 1983;ii:1103-4.
- Heathcote J, Cameron CM, Dane DS. Hepatitis-B antigen in saliva and semen. *Lancet* 1974;ii:71-3.
- Heijntink RA, Boender PJ, Schalm SW. Hepatitis B virus DNA in serum of pregnant women with HBsAg and HBeAg or antibody to HBe. *J Inf Dis* 1984;150:462.

- Hollinger FB, Adam E, Heiberg D, et al. Response to hepatitis B vaccine in a young adult population. In: Szmuness W, Alter HJ, Meynard JE, eds. Viral hepatitis. Philadelphia: Franklin Institute Press 1982:451-66.
- Hoofnagle JH, Gerety RJ, Backer LF. Antibody to hepatitis-B-virus core in man. *Lancet* 1973;i:869.
- Hoofnagle JH, Seff LB, Bales LB, et al. Type B hepatitis after transfusion with blood containing antibody to hepatitis B core antigen. *N Engl J Med* 1978;298:1379-83.
- Hoop D de, Anker WJJ, van Strik R, et al. Hepatitis B antigen and antibody in the blood of prostitutes visiting an outpatient venereology department in Rotterdam. *Br J Vener Dis* 1984;60:319-22.
- Hwang LY, Roggendorf M, Beasley RP, et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: Role of maternal HBeAg and Anti-HBc IgM. *J Med Virol* 1985;15:265-9.
- Irwin GR, Allen AM, Brancroft WH, et al. Hepatitis B antigen in saliva, urine and stool. *Infect Immun* 1975;11:142-5.
- Jhaveri R, Rosenfeld W, Salazar JD, et al. High titer multiple dose therapy with HBIG in newborn infants of HBsAg positive mothers. *J Pediatr* 1980;97:305-8.
- Krugman S, Giles JP. Viral hepatitis-new light on an old disease. *JAMA* 1970;212:1019-29.
- Krugman S, Giles JP. Viral hepatitis, type B (MS-2-strain). Further observations on natural history and prevention. *N Engl J Med* 1973;228:755-60.
- Krugman S, Giles JP, Hammond J. Infectious Hepatitis. Evidence for two distinctive clinical, epidemiological and immunological types of infection. *JAMA* 1967;200:365-73.
- Lee AKY, Ip HMH, Wong VCW. Mechanisms of maternal-fetal transmission of hepatitis B virus. *J Infect Dis* 1978;138:668-71.
- Leevy CM, Epstein R. Hepatitis Bs antigen and antibody in tears. Presented at the meeting of the American Society for the study of liver disease. Chicago, Ill, 4,5 november 1975.
- Limentani AE, Elliot LM, Noah ND, et al. An outbreak of hepatitis B from tattooing. *Lancet* 1979;ii:86-8.
- MacCallum FO. Transmission of arsenotherapy jaundice by blood: failure with faeces and nasopharyngeal washings. *Lancet* 1945;i:342.
- Magnius LO, Espmark JA. New specificities in Australia antigen positive sera distinct from the Le Bouvier determinants. *J Immunol* 1972;109:1017-21.
- Maupas P, Chiron JP, Barin F, et al. Efficacy of hepatitis B vaccine in prevention of early HBsAg carrier state in children. Controlled trial in an endemic area (Senegal). *Lancet* 1981;i:289-92.
- Mazzur S. Menstrual blood as a vehicle of Australia antigen transmission. *Lancet* 1973;i:749.
- McCormick RD, Maki DG. Epidemiology of needle-stick injuries in hospital personnel. *Am J Med* 1981;70:928-32.
- Mollica F, Musumeci S, Rugulo S, et al. A prospective study of 18 infants of chronic HBsAg mothers. *Arch Dis Child* 1979;54:750-4.

- Morbidity and Mortality Weekly Report. Viral hepatitis in young women after ear piercing. 1973;22:4047. Atlanta, Georgia. The Center.390-5.
- Mushawar IK, McGrath LC, Drnec J, et al. Radioimmunoassay for detection of hepatitis B e antigen and its antibody. Results of clinical evaluation. *Am J Clin Pathol* 1981;76:692-7.
- Naggan L, Gorodischer R, Bar-Shany S, et al. Clinical hepatitis B in two infants born to asymptomatic hepatitis B surface antigen carrier mothers. *Isr J Med Sci* 1983;19:292-3.
- Novick DM, Gelb AM, Stenger RJ, et al. Hepatitis B serologic studies in narcotic users with chronic liver disease. *Am J Gastroenterology* 1981;75:111-5.
- Okada K, Kamiyama I, Inomata M, et al. e Antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. *N Engl J Med* 1976;294:746-9.
- Okochi K, Murakami K, Ninomiya K, et al. Australia antigen, transfusion and hepatitis. *Vox Sang* 1970;18:289-300.
- Oomen JMV, Lelijveld JLM, Mazurkiewicz E, et al. Hepatitis B-virusinfecties in een groep woonwagenbewoners in Nederland. *Medisch Contact* 1984;51/52:1657-60.
- Papaevangelou G, Hoofnagle JH. Transmission of hepatitis B virus infection by asymptomatic chronic HBsAg carrier mothers. *Pediatrics* 1979;63:602-5.
- Peto R, Pike MC, Armitage P, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. *Br J Cancer* 1976;34:285-612.
- Piazza M, Picciotto L, Villari R, et al. Hepatitis B immunisation with a reduced number of doses in newborn babies and children. *Lancet* 1985;i:949.
- Prince AM. An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1968;60:814-21.
- Prince AM. Relation of Australia and SH antigens. *Lancet* 1968;ii:462-3.
- Prince AM, Metselaar D, Kafuko GW, et al. Hepatitis B antigen in wild-caught mosquitoes in Africa. *Lancet* 1972;ii:247-50.
- Prozesky OW, Stevens CE, Szmuness W, et al. Immune response to hepatitis B vaccine in newborns. *J Infect* 1983;7:53-5.
- Reesink HW, Reerink-Brongers EE, Lefeber-Schut BJTh, et al. Prevention of chronic HBsAg carrier state in infants of HBsAg-positive mothers by hepatitis B immunoglobulin. *Lancet* 1979;ii:436-7.
- Roggendorf M, Deinhardt F, Frosner GG, et al. Immunoglobulin M antibodies to hepatitis B core antigens: evaluation of enzyme immunoassay for diagnosis of Hepatitis B virus infection. *J Clin Microbiol* 1981;13:618-26.
- Rosendahl C, Kochen MM, Kretschmer R, et al. Avoidance of perinatal transmission of hepatitis B virus: is passive immunisation always necessary? *Lancet* 1983;i:1127-9.
- Schellekens WMLCM. In: Preventie van hepatitis B bij pasgeborenen. Advies van een werkgroep van deskundigen ingesteld door de Geneeskundige Hoofdinspectie van de Volksgezondheid 1986.

- Schweitzer IL, Dunn AEG, Peters RL, et al. Viral hepatitis B in neonates and infants. *Am J Med* 1973;55:762-71.
- Schweitzer IL. Vertical transmission of the hepatitis B surface antigen. *Am J Med Sciences* 1975;270:287-91.
- Shiraki K, Yoshihara N, Sakurai M, et al. Acute hepatitis B in infants born to carrier mothers with the antibody to hepatitis B e antigen. *J Pediatrics* 1980;97:768-70.
- Sinatra FR, Shah P, Weissman JY, et al. Perinatal transmitted acute icteric hepatitis B in infants born to hepatitis B surface antigen-positive and anti-hepatitis Be-positive carrier mothers. *Pediatrics* 1982;70:557-9.
- Statistisch Zakboek 1984; Staatsuitgeverij, 's-Gravenhage.
- Stevens CE, Neurath RA, Beasley RP, et al. HBeAg and antiHBe detection by radioimmunoassay: Correlation with vertical transmission of hepatitis B virus in Taiwan. *J Med Virol* 1979;3:237-41.
- Stevens CE, Toy PT, Tong MJ, et al. Perinatal hepatitis B virus transmission in the United States. *JAMA* 1985;253:1740-5.
- Steigman F, Dourdourakis D. The asymptomatic HBsAg carrier: Auto- and heterologous perils. *Am J Gastroenterol* 1976;65:512-21.
- Szmunes W, Much MI, Prince AM, et al. On the role of sexual behaviour in the spread of hepatitis B infections. *Ann Int Med* 1975;83:489-95.
- Szmunes W. Hepatocellular carcinoma and the hepatitis B virus: Evidence for a causal association. *Prog Med Virol* 1978;24:40-69.
- Szmunes W, Stevens CE, Harley EJ, et al. Hepatitis B vaccine. Demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high-risk population in the United States. *N Engl J Med* 1980;303:833-41.
- Szmunes W, Stevens CE, Oleszko WR, et al. Passive-active immunisation against hepatitis B: Immunogenicity studies in adult Americans. *Lancet* 1981;i:575-7.
- Szmunes W, Stevens CE, Zang EA, et al. A controlled clinical trial of the efficacy of the hepatitis B vaccine (Heptavax B). A final report. *Hepatology* 1981;5:377-85.
- Tada H, Yanagida M, Mishina J, et al. Combined passive and active immunization for preventing perinatal transmission of hepatitis B virus carrier state. *Pediatrics* 1982;70:613-9.
- Tong MJ, Thursby M, Rakela J, et al. Studies on the maternal-infant transmission of the Viruses that cause acute hepatitis. *Gastroenterology* 1981;80:999-04.
- Verbrugge HP. Fenylketonurie. Screening van pasgeborenen een juist besluit? *Medisch Contact* 1983;31:958-60.
- Villarejos VM, Visona KA, Gutierrez A, et al. Role of saliva, urine and feces in the transmission of type B hepatitis. *N Engl J Med* 1974;291:1375-8.
- Werner BG, Grady GF. Accidental Hepatitis-B-surface-antigen-positive inoculations. Use of e antigen to estimate infectivity. *Ann Intern Med* 1982;97:367-9.
- WHO. Requirements for hepatitis B vaccine. WHO Tech Rep Ser no 658, 1981, 1-156. (report of the WHO Expert Committee for Biological Standardization).

- Wilson IMG, Jungner G. Principles and practices of screening for disease. WHO Public Health Paper 1968;34.
- Wong VCW, Ip HMM, Reesink HW, et al. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin. *Lancet* 1984;i:921-6.
- Ypma TjD, Kater L, Gerards LJ, et al. Perinataal verworven hepatitis B. *Ned Tijdschr Geneesk* 1979;123:1820-2.
- Ypma TjD. Studie over verticale transmissie van hepatitis B virus en de betekenis ervan voor de epidemiologie van hepatitis B-virus infecties. Proefschrift 1979. Utrecht.
- Zuckerman AJ. Sexual transmission of hepatitis B. *Nature* 1977;266:87.
- Zuckerman AJ. Perinatal transmission of hepatitis B. *Archives of Disease in Childhood* 1984;59:1007-9.

BIJLAGE 1a

24 maart 1982.

Aan gynaecologen, arts-assistenten
en hoofdverpleegkundigen van de
afdeling Obstetrie en Gynaecologie
A.Z.R.Dijkzigt.

VERTIKALE TRANSMISSIE VAN HEPATITIS B SURFACE ANTIGEN (HBsAg)

Geachte collega,

Graag wil ik Uw aandacht vragen voor het volgende.

In het kader van de preventie van ziekten bij kinderen is er de laatste jaren een aantal screeningsprogramma's opgezet (PKU, CHT, pancreasfibrose). Een perinatale ziekte waarmee u waarschijnlijk net zo weinig geconfronteerd wordt als met PKU, pancreasfibrose of congenitale hypothyreoïdie is hepatitis B (HB), ook wel serumhepatitis genoemd. Toch is de frequentie onder de zwangere vrouwen 1-2%, d.w.z. dat er per jaar 12-24 virusdraagsters onder de zwangere vrouwen zijn, die mogelijk perinataal hun baby zullen besmetten.

Nu het hepatitis B vaccin voor klinische toepassing beschikbaar komt, is het van groot belang om deze HB-virusdraagsters op te sporen tijdens de zwangerschap en de baby's van de aldus opgespoorde draagster post partum in te enten. Hierdoor kunnen waarschijnlijk de gevolgen van perinatale besmetting met het hepatitis B virus voorkomen worden.

Aan u wordt verzocht zorg te dragen, dat bij iedere zwangere, die zich voor prenatale controle bij u meldt, een HBsAg-bepaling wordt verricht. Wanneer U bij uw aanvraag tot routine bloedonderzoek op het aanvraagformulier 'Routine Gravida' vermeldt, zal het priklaboratorium van de polikliniek Obstetrie/Gynaecologie automatisch bloed voor HBsAg-bepaling afnemen. Wilt u wel nagaan of u bij de volgende verloskundige controle een uitslag van deze bepaling heeft ontvangen?

Indien bij uw patiënte HBsAg in het serum wordt aangetoond, dient haar bloed nog eens (20-28e week) onderzocht te worden om vast te stellen of uw patiënte een chronisch draagster van het hepatitis B virus is.

Als de tweede bepaling opnieuw positief is, wordt patiënte als draagster beschouwd en komt haar baby in aanmerking voor vaccinatie.

U wordt verzocht om met de HBsAg-positieve zwangere draagster te bespreken dat:

- bij de bevalling haar baby besmet kan worden met hepatitis B virus
- de gevolgen van deze besmetting waarschijnlijk voorkomen kunnen worden door vaccinatie.

Indien patiënte toestemt haar baby te laten vaccineren, dient u van dit gesprek een aantekening in de status te maken.

Bij iedere zwangere, die op de verloskamer komt, dient de uitslag van de HBsAg-bepaling gecontroleerd te worden. Indien het HBsAg niet bepaald is, moet deze bepaling alsnog **cito** verricht worden. Indien de HBsAg-bepaling positief is en patiënte toegestemd heeft in de vaccinatie van haar baby, wordt binnen 2 uur na de partus 0.5 ml/kg hepatitis B immuunglobuline aan de baby i.m. toegediend. De toediening van hepatitis B vaccin zal geschieden volgens schema A (eerste injectie binnen 2 dagen na de partus en de volgende injecties in maand 1,2 en 11), of volgens schema B (eerste injectie in maand 3 en volgende injecties in maand 4,5 en 11). Het te volgen schema staat vermeld in de status van de moeder.

Controle van de effectiviteit van de vaccinatie geschiedt door virologisch onderzoek van bloed dat van de moeder wordt afgenomen op de verloskamer en van het kind direct na de geboorte (10 ml navelstrengbloed). Van het kind wordt ook na 3,6,11 en 12 maanden bloed afgenomen voor bepaling van antistoffen tegen hepatitis B.

Dit project ter opsporing van HBsAg-positieve zwangeren en vaccinatie van baby's wordt in het Dijkzigt Ziekenhuis begeleid door:

- Prof.Dr.J.W.Wladimiroff, Afd.Gynaecologie/Verloskunde, tel. 3632.
- Dr.S.W.Schalm, Afd.Inwendige Geneeskunde II, tel. 5942, zoemer 1106.
- Dr.R.A.Heijtink, Afd.Virologie, tel. 4174.

De administratrice van het project is mevrouw M. Bakker, tel. 5942 (di,do,vrij), die de uitslagen zal registreren en u nader bericht stuurt als een van de patiënten HBsAg-positief is.

Het onderzoek is goedgekeurd door de Medisch Ethische Commissie van het A.Z.R., het wordt gesubsidiëerd door het Preventiefonds.

Kort samengevat

Bij iedere zwangere bij de eerste prenatale controle een HBsAg-bepaling aanvragen.

Met hartelijke dank voor uw medewerking en vriendelijke groeten.

J.W.Wladimiroff

S.W.Schalm

BIJLAGE 1b

Werkgroep Preventie
Neonatale Hepatitis B
p/a Mevr.H.Ribbers-Smeenk
Anjelier 34, 7621 AM Borne.

Borne, 6 april 1982.

- Aan de verloskundigen, huisartsen, gynaecologen in het werkgebied van het Streeklaboratorium te Enschede
- Aan de kinderartsen ter kennisneming

VERTIKALE TRANSMISSIE VAN HEPATITIS B SURFACE ANTIGEN (HBsAg)

Geachte Mevrouw, geachte Collega,

Graag wil ik Uw aandacht vragen voor het volgende.

In het kader van de preventie van ziekten bij kinderen is er de laatste jaren een aantal screeningsprogramma's opgezet (PKU en CHT).

Een perinatale ziekte waarmee U waarschijnlijk niet zo weinig geconfronteerd wordt als met PKU of CHT is Hepatitis B (HB), ook wel serumhepatitis genoemd. Toch is de frequentie van HB in Nederland 0,4%, d.w.z. dat er in bovengenoemde regio met ongeveer 10.000 geboorte per jaar 40 HB-virusdraagsters onder de zwangere vrouwen zijn, die mogelijk perinataal hun baby zullen besmetten.

Er is de laatste tijd veel onderzoek gedaan naar de etiologie, verbetering van de diagnostiek en preventie van HB. Tot voor kort bestond de behandeling uit het toedienen van hepatitis B immunoglobuline aan baby's van HBsAg-positieve moeders. Recent is nu echter een vaccin ontwikkeld, dat post partum toegediend aan baby's van HBsAg-positieve moeders, waarschijnlijk de gevolgen van perinatale besmetting met hepatitis B virus kan voorkomen. In tegenstelling tot het PKU- en CHT-onderzoek, dat door de gemeenten en de Entadministratie georganiseerd wordt, kan screening van HBsAg-dragerschap onder zwangere vrouwen niet anders opgezet worden dan met medewerking van diegenen, die zich met de verloskundige zorg bezighouden, d.w.z. de verloskundigen, huisartsen en gynaecologen.

Teneinde over een paar jaar te kunnen komen tot een praktisch toepasbaar systeem van opsporing van HBsAg-dragerschap onder de zwangere vrouwen in heel Nederland, zal eerst een proefonderzoek verricht worden en wel enerzijds in de verloskundige afdelingen van de Academische Ziekenhuizen in Utrecht en Rotterdam en in de Verloskundige Kliniek te Rotterdam en anderzijds in een regio in Nederland, nl. Twente en de Gelderse Achterhoek, in die gemeenten, die voor virologische en serologische diagnostiek aangewezen zijn op het Streeklaboratorium te Enschede. De

ervaringen, opgedaan in onze regio zullen verwerkt worden in een advies over een landelijk screeningsprogramma.

Het onderzoek wordt gesubsidiëerd door het Preventiefonds en wordt begeleid door:

M.J.Botman	Arts-bacterioloog, Streeklaboratorium, Enschede
J.A.Mazel	Huisarts, Borne
Prof.Dr.G.C.de Gast	Hoofd Bloedtransfusie Laboratorium, Academisch Ziekenhuis, Utrecht
L.J.Gerards	Kinderarts-neonatoloog, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht
Dr.S.W.Schalm	Internist, Inwendige Geneeskunde II, Academisch Ziekenhuis, Rotterdam
Prof.Dr.J.W.Wladimiroff	Gynaecoloog, Academisch Ziekenhuis, Rotterdam
Dr.R.A.Heijntink	Biochemicus/viroloog, Academisch Ziekenhuis, Rotterdam

Voor dit onderzoek werd medewerking toegezegd door:

De inspekteur voor Moederschapszorg, Dr.J.M.L.Phaff.

De inspekteurs voor de Volksgezondheid in Overijssel en Gelderland zijn op de hoogte van het onderzoek.

Ik verzoek U om met ingang van heden bij iedere zwangere, die zich voor prenatale controle bij U meldt en bij de reeds onder Uw controle zijnde zwangeren, eventueel met de luesreacties een HBsAg-bepaling aan te vragen, het hokje 'zwangerschap' op het aanvraagformulier aan te kruisen en te vermelden: 'HBsAge week van de zwangerschap'.

Voor Bloedgroep-Rhesusbepaling, luesreacties en HBsAg is een buis (10 ml) genoeg.

Registratie zal plaatsvinden door de secretaresse van de Werkgroep Preventie Neonatale Hepatitis B, Mevrouw H.Ribbers-Smeenk, Anjelier 34, 7621 AM Borne; van haar zult U ook nader bericht ontvangen als een patiënte uit Uw praktijk HBsAg-positief is.

Aan deze bepaling zijn voor U of voor patiënte geen kosten verbonden.

Ik wil U dringend verzoeken aan het onderzoek Uw medewerking te verlenen, aangezien een dergelijke groot opgezette screening alleen kans van slagen heeft als alle zwangere vrouwen erin betrokken worden.

Kort samengevat

Vanaf heden bij iedere zwangere naast luesreacties een HBsAg-bepaling aanvragen en het hokje 'zwangerschap' aankruisen.

Voor nadere inlichtingen of suggesties kunt U zich wenden tot J.A.Mazel, huisarts te Borne, tel. 074-661242 of 's avonds 074-662788 of tot de secretaresse van de werkgroep in Twente-Gelderse Achterhoek mevrouw H.Ribbers-Smeenck, Anjelier 34, 7621 AM Borne, tel. 074-663052.

Met hartelijke dank voor Uw medewerking en vriendelijke groeten,

(J.A.Mazel)

BIJLAGE 2a

VERTIKALE TRANSMISSIE VAN HEPATITIS B SURFACE ANTIGEN (HBsAg)

In het tweede bloedmonster van Uw patiënte

Mevrouw:

geb.dat.:

Adres:

werd wederom HBsAg aangetoond. Dit betekent, dat zij beschouwd moet worden als draagster van het hepatitis B virus.

Kunt U met patiënte de volgende punten bespreken:

- Bij de bevalling kan haar baby besmet worden met hepatitis B virus en de gevolgen van deze besmetting kunnen waarschijnlijk voorkomen worden door vaccinaties.
- AntiHBs-immuunglobuline (CLB, Amsterdam) 0.5 ml/kg wordt binnen 2 uur na de geboorte toegediend door degene, die de partus leidt.
- Toediening van hepatitis B vaccin (MSD, geregistreerd per juni 1982) geschiedt na verwijzing naar de kinderarts op de volgende tijdstippen:
 - 1) direct na de geboorte (0-2 dg);
 - 2) na 1 maand;
 - 3) na 2 maanden;
 - 4) na 11 maanden.
- Bijwerkingen van vaccinatie zijn -voor zover bekend- niet te verwachten.
- Controle van de effectiviteit van de vaccinatie is wenselijk en geschiedt door bloedafname op de leeftijd van 3,6,11 en 12 maanden door de kinderarts.

Als patiënte toestemt haar baby te laten vaccineren, wordt U verzocht van dit gesprek een aantekening in de status te maken.

Preventie van transmissie van hepatitis B virus van moeder op kind is waarschijnlijk de belangrijkste schakel in de bestrijding van hepatitis B infectie en het voorkomen van HBsAg-positieve levercirrhose en hepatocelulair carcinoom bij jonge mensen. Wilt U daarom het belang van de vaccinatie met patiënte bespreken?

Met hartelijke dank voor Uw medewerking en vriendelijke groeten,

BIJLAGE 2b

VERTIKALE TRANSMISSIE VAN HEPATITIS B SURFACE ANTIGEN (HBsAg)

In het tweede bloedmonster van Uw patiënte

Mevrouw:

geb.dat.:

Adres:

werd wederom HBsAg aangetoond. Dit betekent, dat zij beschouwd moet worden als draagster van het hepatitis B virus.

Kunt U met patiënte de volgende punten bespreken:

- Bij de bevalling kan haar baby besmet worden met hepatitis B virus en de gevolgen van deze besmetting kunnen waarschijnlijk voorkomen worden door vaccinaties.
- AntiHBs-immuunglobuline (CLB, Amsterdam) 0.5 ml/kg wordt binnen 2 uur na de geboorte toegediend door degene, die de partus leidt en op maand 3 1.0 ml door de kinderarts.
- Toediening van hepatitis B vaccin (MSD, geregistreerd per juni 1982) geschiedt na verwijzing naar de kinderarts op de volgende tijdstippen: 1) op maand 3; 2) op maand 4; 3) op maand 5; 4) op maand 11.
- Bijwerkingen van vaccinatie zijn -voor zover bekend- niet te verwachten.
- Controle van de effectiviteit van de vaccinatie is wenselijk en geschiedt door bloedafname op de leeftijd van 3,6,11 en 12 maanden door de kinderarts.

Als patiënte toestemt haar baby te laten vaccineren, wordt U verzocht van dit gesprek een aantekening in de status te maken.

Preventie van transmissie van hepatitis B virus van moeder op kind is waarschijnlijk de belangrijkste schakel in de bestrijding van hepatitis B infectie en het voorkomen van HBsAg-positieve levercirrhose en hepatocellulair carcinoom bij jonge mensen. Wilt U daarom het belang van de vaccinatie met patiënte bespreken?

Met hartelijke dank voor Uw medewerking en vriendelijke groeten,

BIJLAGE 3

Werkgroep Preventie
Neonatale Hepatitis B
p/a Mevr. H. Ribbers-Smeenk
Anjelier 34, 7621 AM Borne
tel. 074-663052

Geachte collega,

In juni 1982 hebt U een brief van de werkgroep Preventie neonatale Hepatitis B ontvangen, waarin de screening op HBsAg onder zwangeren in de regio Twente-Gelderse Achterhoek aangekondigd werd.

Binnenkort zult U geconfronteerd worden met het verzoek om behandeling van een baby van een HBsAg positieve moeder.

Teneinde in de hele regio een overeenkomstige wijze van behandeling te realiseren zou ik U willen verzoeken de vaccinaties te verrichten volgens het bijgevoegde schema en bloed te willen afnemen op de leeftijd van 3, 6, 11 en 12 maanden via een hielprik.

Wilt U de vaccinatiekaarten, die de moeder bij zich heeft, telkens na een vaccinatie sturen aan de werkgroep?

Het bloed kan op de gebruikelijke wijze naar het Streeklaboratorium te Enschede verzonden worden.

De overgebleven vaccins in de koelkast bewaren. Voor nadere inlichtingen kunt U contact opnemen met J.A. Mazel, huisarts te Borne, tel. 074-661242, 's avonds 074-662788 of met de secretaresse van de werkgroep Mevr. H. Ribbers-Smeenk, tel. 074-663052.

Met hartelijke dank voor Uw medewerking en vriendelijke groeten,

(J.A.Mazel)

BIJLAGE 4

FORMULIER BESTEMD VOOR VERLOSKUNDIGE OF ARTS DIE DE PARTUS LEIDT

Wilt U dit formulier zo spoedig mogelijk na de toediening van hepatitis B immuunglobuline (HBIg) invullen en in bijgevoegde enveloppe sturen aan:

Naam moeder: geb.dat.:
Adres: tel.:
Beroep (vroeger beroep):
Medisch of paramedisch beroep gehad:
Bloedtransfusie gehad:
Familieleden met hepatitis:
Werkzaam geweest in een laboratorium, en zo ja
in welk:
Land van herkomst moeder:
Heeft vader of moeder in het buitenland gewoond, en zo ja
waar en wanneer:
Beroep vader:
Land van herkomst vader:
Vader werkzaam geweest in een laboratorium, en zo ja
in welk:
Vader bloedtransfusie gehad:
Familieleden met hepatitis:
Aantal reeds aanwezige kinderen in het gezin:
Kinderen met hepatitis B:
Naam baby:
Jongen/Meisje:
Geboortedatum:
Uur:
Naam huisarts: Adres:
Naam van diegene die de partus leidde:
Adres:
Op welke datum en welk tijdstip werd de HBIg injectie toegediend:

BIJLAGE 5

Werkgroep Preventie Neonatale Hepatitis B

p/a Mevrouw H. Ribbers-Smeenk
Anjelier 34 - 7621 AM Borne
Telefoon 074 -663052

Schema

Vaccinatie tegen:

Hepatitis B

Naam:

Adres:

Geb. datum:

Entdatum:

BIJLAGE 6

Het in dit proefschrift beschreven onderzoek werd gesubsidiëerd door het Praeventiefonds te 's-Gravenhage.

De leiding van het onderzoek was in handen van Dr.S.W.Schalm, internist, Academisch Ziekenhuis Dijkzigt, Rotterdam.

In elk centrum was een groep medewerkers verantwoordelijk voor de uitvoering van screening en immunisatie.

Mevrouw M.Bakker-Bendik was de assistente in het centrum Dijkzigt-Sophiakinderziekenhuis te Rotterdam. De serologische bepalingen werden verricht door het Virologisch laboratorium (Hoofd: Professor Dr. N.Masurel) van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt onder leiding van Dr.R.A.Heijntik en Mejuffrouw Y.Weber. De gegevensverwerking van screening, immunisatie en serologische bepalingen vond plaats in de Erasmus Universiteit, Afdeling Interne II en Virologie. Verder werkten mee Professor Jhr Dr.J.W.Wladimiroff, gynaecoloog, Professor Dr.J.Mettau, kinderarts en Dr.W.P.F.Fetter, kinderarts.

Het tweede centrum in Rotterdam werd gevormd door de Verloskundige Kliniek, de Kliniek Mathenesserlaan en het van Dam-Bethesda Ziekenhuis. Assistentie was Mevrouw A.Deurloo-Vollaard. De serologische bepalingen werden verricht in het Bacteriologisch-Epidemiologisch Laboratorium van de Rotterdamse Gemeentelijke Geneeskundige Dienst onder leiding van Dr.J.R.J.Bänffer. A.S.M.Nuyten, gynaecoloog en J.Zwijnenberg, kinderarts, hielden toezicht op de screening en immunisaties.

De administratie in Utrecht werd in het begin van het onderzoek gevoerd door Mevrouw M.Olling-de Kok; de werkzaamheden werden later overgenomen door Mejuffrouw J.Arts en door Mevrouw H.Hofman-van Dijk.

Professor Dr.G.C.de Gast, internist, Mejuffrouw A.Vreede en Mejuffrouw J.T.Kuipers, Centraal Bloedtransfusie Laboratorium van het Academisch Ziekenhuis Utrecht, verzorgden het serologisch onderzoek. Dr.L.J.Gerards, kinderarts-neonatoloog, Wilhelmina Kinderziekenhuis Utrecht was verantwoordelijk voor de juiste uitvoering van de immunisaties. Mevrouw Dr. G.C.M.L.Christiaens, gynaecologe, was de contactpersoon van de Afdeling Verloskunde van het Academisch Ziekenhuis te Utrecht.

In de regio Twente-Gelderse Achterhoek was de organisatie en administratie in handen van Mevrouw H.Ribbers-Smeenck. Alle HBsAg-bepalingen werden verricht in het Streeklaboratorium voor Pathologie en Microbiologie voor Twente en de Gelderse Achterhoek te Enschede onder leiding van M.J.Botman, arts-microbioloog en R.Rieksen, hoofdanalist.

De statistische bewerkingen werden uitgevoerd door de Heer J.Boot, afdeling Inwendige Geneeskunde II, Academisch Ziekenhuis Dijkzigt te Rotterdam.

De tekeningen werden vervaardigd door de Audiovisuele Dienst van de Erasmus Universiteit Rotterdam.

De Adviescommissie bestond uit Professor Dr.J.Huisman, Professor Dr.J.W.Stoop, Dr.H.Bijkerk en Prof.S.Krugman M.D.

Er werd eenmaal per drie maanden vergaderd met alle medewerkers uit de drie centra.

Een bijdrage in de drukkosten van dit proefschrift werd verkregen van Abbott Diagnostics Division en Merck Sharp & Dohme B.V.

CURRICULUM VITAE

De schrijver van dit proefschrift werd in 1939 te 's-Gravenhage geboren. In 1957 behaalde hij het diploma gymnasium- β aan het Gymnasium Haganum. In hetzelfde jaar ging hij medicijnen studeren aan de Rijksuniversiteit te Leiden. Het artsexamen werd in 1965 afgelegd. Tot begin 1967 vervulde hij zijn dienstplicht als officier-arts te Leiden. In mei 1967 vestigde hij zich als huisarts te Borne in samenwerking met W.Stomps en J.C.Polee. De praktijk wordt thans uitgeoefend in associatie met N.W.Drijber en W.J.S.Vriesendorp.

