

Hepatitis B-immunisering af nyfødte af hepatitis B-associeret antigen-positive mødre

Afdelingslæge Susan Alice Cowan &
læge Katja Majlund Qureshi

Statens Serum Institut, Epidemiologisk Afdeling

Hepatitis B virus (HBV) er smitsom både ved akut og kronisk infektion. Det anslås, at der på verdensplan er smittet over 2 mia. mennesker, og at mere end 350 mio. har kronisk HBV [1].

Hovedparten af verdens kroniske HBV-bærere er smittet perinatalt [2]. I Danmark er perinatal smitte angivet som den sandsynligste smittevej i ca. 70% af de anmeldte tilfælde af kronisk HBV, hvor smittevejen er angivet [3]. Størstedelen af disse patienter er indvandrere, der er smittet i oprindelseslandet. Risikoen for perinatal HBV-infektion hos nyfødte af HBV-bærer-mødre er 70-90%, hvis moderen er positiv for hepatitis B e antigen (HBeAg) og under 10%, hvis hun er HBeAg-negativ [4, 5]. Tilstedeværelsen af HBeAg i serum er i høj grad korreleret med virusreplikation og højt virus *load* (dvs. høj infektivitet) [5]. Prævalensen af HBeAg blandt hepatitis B-associeret antigen (HBsAg)-positive varierer med herkomst og er højst blandt asiater [4].

Perinatalt smittede har 90% risiko for at få kronisk infektion. Selv hvis de nyfødte ikke smittes i perinatalperioden, har børn af HBV-bærer-mødre en høj risiko for at blive horisontalt smittet i løbet af de første fem leveår [5].

Over 90% af disse infektioner kan forebygges, hvis HBsAg-positive mødre opspores, og deres nyfødte får hepatitis B-vaccine og hepatitis B-immunglobulin (HBIG) kort efter fødslen [5].

I mange lande, hvor forekomsten af hepatitis B er høj, er det rutine at vaccinere alle nyfødte mod HBV gennem børnevaccinationsprogrammet. I de skandinaviske lande, Holland, Irland og Storbritannien er prævalensen af HBV lav i den generelle befolkning, hvorfor man har valgt kun at vaccinere nyfødte af HBsAg-positive mødre. I Danmark er beslutningen truffet på baggrund af en medicinsk teknologivurdering (MTV)-rapport, Sundhedsstyrelsen udgav i 2003. Brugen af HBIG som supplement til hepatitis B-vaccine varierer. I Storbritannien gives (ud over vaccinen) kun HBIG til de nyfødte, såfremt mødrene er positive for både HBsAg og HBeAg [6]. I Danmark gives både vaccine og HBIG til nyfødte af HBsAg-positive mødre, uanset om de er positive eller negative for HBeAg.

I Danmark anbefaler Sundhedsstyrelsen, at nyfødte af HBV-bærer-mødre gives 200 IU HBIG og første hepatitis B-vaccine inden for 48 timer efter fødslen, helst i nær tilslutning til fødslen. Derefter skal barnet hepatitis B-vaccineres en måned, to måneder og 12 måneder efter fødslen. Der benyttes

vacciner indeholdende 10 mikrogram rekombinant hepatitis B virus-overfladeantigen.

Anti-HBs-niveau over 10 IU/l betragtes som beskyttende mod hepatitis B-infektion [7]. I en nyligt publiceret Cochrane-analyse evalueres effekten af forskellige regimener for immunisering af nyfødte af HBsAg-positive mødre [8].

Formål

Formålet med Cochrane-oversigten var at vurdere såvel gavnlige som skadelige effekter af hepatitis B-vaccine og HBIG givet til nyfødte af HBsAg-positive mødre.

Indhold

I Cochrane-analysen blev der søgt efter randomiserede kontrollerede studier af hhv. plasmaderiveret hepatitis B-vaccine (PDV), DNA-rekombinant vaccine (RV), HBIG samt kombinationer af HBIG og PDV eller RV, hvor effekten var sammenlignet med placebo eller »ingen intervention«. Studier, der matchede disse kriterier, blev medtaget, uanset om de var blindede eller ej og uanset publikationsstatus og sprog.

Primærudfaldet var hepatitis B-infektion hos barnet, målt ved positiv HBsAg, HBeAg eller antistof mod hepatitis B-core-antigen (anti-HBc). Andre udfald omfattede antistofrespons hos børnene efter vaccination, lokale og systemiske bivirkninger samt omkostningseffekt.

I alt 29 randomiserede studier blev inkluderet.

Da kun et studie indeholdt de opstillede kvalitetskriterier, blev der oprettet en post hoc-definition, hvorved studier, der opfyldte to ud af tre kvalitetskriterier (randomiseringsmetode, skjult randomisering og dobbeltblindning), blev godtaget som studier af høj kvalitet. Yderligere fire studier blev herefter klassificeret som værende af høj kvalitet.

Studierne blev grupperede efter, hvorvidt man undersøgte hepatitis B-vaccination (PDV eller RV) versus placebo/ingen intervention, HBIG versus placebo/ingen intervention eller kombinationsbehandling af hepatitis B-vaccination (PDV eller RV) og HBIG versus placebo/ingen intervention eller kun hepatitis B-vaccination. Derudover undersøgte man studier af høj- versus lavdosisvaccination, forskellige doseringsregimener (vaccinetyper, antal doser, doseringsintervaller og tid fra fødsel til vaccination). Hvor det var relevant, udførtes subgruppeanalyse på baggrund af de nævnte kvalitetskriterier, sensitivitetsanalyse, timer fra fødsel til vaccinationstidspunkt (< 12 timer, 24 timer eller 48 timer efter fødslen), regimen (nul måneder, en måned og seks måneder versus nul måneder, en måned, to måneder og seks måneder eller 12 måneder) samt mødrenes HBeAg-status.

Abstract

Hepatitis B immunisation for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers

Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C

*The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 4 Copyright © 2006 The Cochrane Collaboration.**Published by John Wiley & Sons, Ltd.**DOI: 10.1002/14651858.CD004790.pub2.**This version first published online: 19 April 2006 in Issue 2, 2006. Date of Most Recent Substantive Amendment: 22 February 2006.**This record should be cited as: Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Hepatitis B immunisation for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2. Art. No.: CD004790. DOI: 10.1002/14651858.CD004790.pub2.***Background**

Hepatitis B vaccine and hepatitis B immunoglobulin are considered for newborn infants of HBsAg-positive mothers to prevent hepatitis B infection.

Objectives

To assess the beneficial and harmful effects of hepatitis B vaccines and hepatitis B immunoglobulin in newborn infants of HBsAg-positive mothers.

Search strategy

Trials were identified through The Cochrane Neonatal Group Controlled Trials Register, The Cochrane Hepato-Biliary Group Controlled Trials Register, The Cochrane Central Register of Controlled Trials in The Cochrane Library, MEDLINE, and EMBASE (until February 2004), authors of trials, and pharmaceutical companies.

Selection criteria

Randomised clinical trials comparing: plasma-derived vaccine (PDV) or recombinant vaccine (RV) versus no intervention, placebo, or other active vaccines; hepatitis B immunoglobulin

versus no intervention, placebo, or other control immunoglobulin; as well as PDV or RV plus hepatitis B immunoglobulin versus no intervention, placebo, or other control vaccines or immunoglobulin.

Data collection and analysis

Outcomes are assessed at maximal follow-up. The primary outcome measure was hepatitis B occurrence, based on a blood specimen positive for HBsAg, HBeAg, or antibody to hepatitis B core antigen (anti-HBc). Binary outcomes are reported as relative risks (RR) with 95% confidence interval (CI). Subgroup analyses were performed with regard to methodological quality of the trial, mother's HBeAg status, and time of immunisation after birth.

Main results

We identified 29 randomised clinical trials, five of which were considered high quality. Only three trials reported inclusion of hepatitis B e-antigen negative mothers. Compared with placebo/no intervention, vaccine reduced hepatitis B occurrence (RR 0.28, 95% CI 0.20 to 0.40, 4 trials). No significant differences of hepatitis B occurrence were found comparing RV versus PDV (RR 1.00, 95% CI 0.71 to 1.42, 4 trials) and high-dose versus low-dose vaccine (PDV: RR 0.97, 95% CI 0.55 to 1.68, 3 trials; RV: RR 0.78, 95% CI 0.31 to 1.94, 1 trial). Compared with placebo/no intervention, hepatitis B immunoglobulin or the combination of vaccine plus hepatitis B immunoglobulin reduced hepatitis B occurrence (hepatitis B immunoglobulin: RR 0.50, 95% CI 0.41 to 0.60, 1 trial; PDV plus hepatitis B immunoglobulin: RR 0.08, 95% CI 0.03 to 0.17, 3 trials). Compared with vaccine, vaccine plus hepatitis B immunoglobulin reduced hepatitis B occurrence (RR 0.54, 95% CI 0.41 to 0.73, 10 trials). Hepatitis B vaccine and hepatitis B immunoglobulin seem safe, but few trials reported on adverse events.

Authors' conclusions

Vaccine, hepatitis B immunoglobulin, and vaccine plus hepatitis B immunoglobulin prevent hepatitis B occurrence in newborn infants of HBsAg positive mothers.

Resultater

Hepatitis B-vaccination alene sammenlignet med placebo/ingen intervention blev analyseret for fire studier. I disse fandt man signifikant nedsat risiko for, at den nyfødte blev hepatitis B-inficeret, uanset om det var RV eller PDV, relativ risiko (RR) = 0,28 (95% konfidensinterval (KI): 0,20-0,40).

RV versus PDV blev analyseret for fire studier. Der var ingen forskel i graden af beskyttelse mod vertikal transmission, men færre nyfødte, der fik RV, end nyfødte, der fik

PDV, fik anti-HBs under 10 IU/l (tre studier), RR = 0,51 (KI: 0,36-0,72).

HBIG (90-260 IU) alene versus placebo (et studie) nedsatte signifikant risikoen for hepatitis B-overførsel til den nyfødte, RR = 0,50 (95% KI: 0,41-0,60).

Kombination af hepatitis B-vaccination med HBIG (ti studier) sammenlignet med vaccine alene gav en yderligere nedsat risiko for overførsel, RR = 0,54 (95% KI: 0,41-0,73).

Kombination af hepatitis B-vaccination med HBIG sam-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

menlignet med placebo/ingen intervention (tre studier) gav den mest overbevisende beskyttelse mod HBV-infektion, RR = 0,08 (95% KI: 0,03-0,17).

Tredoser PDV-program (fem dage, en måned og to måneder) og HBIG versus todoser PDV-program (fem dage og to måneder) og HBIG (et studie) viste ikke signifikant forskel på forebyggelse af HBV-infektion, RR = 0,50 (95% KI: 0,05-5,28). Dog fik signifikant færre nyfødte, der fik tre vaccinationer, et anti-HBs-respons under 10 IU/l end nyfødte, der kun fik to vaccinationer, RR = 0,05 (95% KI: 0,00-0,78).

Firedoser (nul måneder, en måned, to måneder og 12 måneder) versus tredoser (nul måneder, en måned og seks måneder) RV-program (et studie) viste ikke signifikant forskel i efterfølgende HBV-infektion, RR = 1,49 (95% KI: 0,51-4,37) eller i anti-HBs-niveau under 10 IU/l, RR = 0,53, 95% KI: 0,10-2,77).

Vaccination (PDV) i kombination med HBIG ved fødslen kontra HBIG ved fødslen samt vaccination ved enmånedensalderen (et studie) viste ikke signifikant forskel på forebyggelse af HBV-infektion, RR = 0,70 (95% KI: 0,18-2,77).

Højdosis- versus lavdosisevacciner (to studier) viste ikke signifikant forskel i risiko for HBV-infektion eller antistof-respons.

For de studier, hvor moders HBeAg-status var angivet som negativ, var der ikke signifikant effekt af hverken vaccine versus placebo (et studie), HBIG versus placebo (et studie) eller kombination af vaccine og HBIG versus placebo (et studie). Disse studier var imidlertid små, og moderens HBeAg-status viste ikke nogen signifikant effekt i metaanalyserne.

Der blev ikke fundet nogen omkostningseffektstudier, og kun i få studier rapporterede man om bivirkninger.

Konklusion

Forfatterne konkluderer ud fra de tilgængelige undersøgelser, at hepatitis B-vaccine alene eller HBIG alene reducerede den perinatale transmission af HBV fra HBsAg-positive mødre til deres nyfødte. Kombinationen af hepatitis B-vaccination med HBIG nedsætter risikoen mere end vaccination alene. Konklusionen er imidlertid ikke entydig for nyfødte af HBeAg-negative HBV-bærere-mødre, da kun få studier omfattede denne gruppe.

Styrker og svagheder

Cochrane-analysens styrke er, at det har været muligt samlet at analysere et antal mindre undersøgelser af virkningen af hepatitis B-vaccine og HBIG, hvor flere af undersøgelserne har været for små til enkeltvis at give en entydig konklusion om effekten. I analysen fastslås det, at kombinationen af vaccine og HBIG giver 92% beskyttelse mod vertikalt overført HBV fra mødre, der er bærere af hepatitis B, til nyfødte børn.

Da plasmaderiverede vacciner er obsolete, har sammenligningen med rekombinante vacciner kun historisk betydning.

Cochrane-analysen er udført efter gældende regler, og der er lagt stor vægt på at undgå publikationsbias.

Svagheden ved analysen er, at der medtages analyser af mange forskellige vaccinationsregimener.

Selv om flere delanalyser faldt nonsignifikant ud, er det ikke muligt at sige, om der er tale om et reelt fund, eller om den manglende forskel skyldtes, at den statistiske styrke var for svag i delanalyserne.

Cochrane-analysen bidrager ikke til afklaring af effekten af forskellige doseringer, antal vacciner, administrationsintervaller eller tidspunkt for første vaccination. Eventuelle skadelige effekter af hepatitis B-vaccine eller HBIG er heller ikke afklaret.

Kliniske og videnskabelige perspektiver

Nærværende analyse afdækker forholdene for børn, der fødes af HBeAg-positive mødre. Det danske vaccinationsprogram for nyfødte af HBsAg-positive mødre giver samme høje beskyttelse mod vertikal smitte, hvad enten moderen tillige er HBeAg-positiv eller ej. Så længe der ikke foreligger data, der påviser fravær af effekt af HBIG til nyfødte af HBeAg-negative HBV-bærere-mødre, er der ingen grund til at ændre de danske retningslinjer. Nye undersøgelser tyder endvidere på, at 14-33% af HBeAg-negative HVB-bærere er inficeret med muterede varianter af HBV [9]. Hos en del af disse er der vist aktiv virusreplikation. Betydningen og omfanget heraf er endnu ikke fuldt klarlagt, men det kan på længere sigt vise sig, at HBeAg-negativitet ikke er så god en markør for smitsomhed, som hidtil antaget. I Storbritannien, hvor moderens HBeAg-status er afgørende for, om en nyfødt gives immunoglobulin som supplement til HBV-vaccination, blev 24 ud af 365 (7%) nyfødte af HBeAg-positive mødre og to ud af 102 (2%) nyfødte af HBeAg-negative mødre HBV-smittet perinatalt trods immunisering [10].

I forbindelse med monitoreringen af en toårig forsøgsordning i Danmark med generel screening af gravide for HBsAg, indsamler Epidemiologisk Afdeling, Statens Serum Institut, bl.a. oplysninger om de gravides HBeAg-status. Såfremt såvel den generelle screening som monitoreringen af denne gøres permanent, vil det i løbet af få år være muligt at undersøge forekomsten af HBV blandt vaccinerede børn af både HBeAg-positive og HBeAg-negative mødre.

Korrespondance: Susan Alice Cowan, Epidemiologisk Afdeling, Statens Serum Institut, DK-2300 København S. E-mail: sco@ssi.dk

Antaget: 11. december 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. WHO. Hepatitis B fact sheet no. 204; 2000.
2. Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC et al. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int J Epidemiol* 2005;34:1329-39.
3. Cowan S. Akut og kronisk hepatitis B 1985-2004. *EPI-NYT* nr. 4, 2005.
4. Gjørup IE, Skinhoj P. New aspects on the natural history of chronic hepatitis B infection: implication for therapy. *Scand J Infect Dis* 2003;35:808-13.
5. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Prac-

- tices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep* 2005;54:1-31.
6. Immunoglobulin handbook. London: Communicable Disease Surveillance Centre Health Protection Agency, 2006.
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;1:377-85.
8. Lee C, Gong Y, Brok J et al. Hepatitis B immunisation for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD004790.
9. Funk ML, Rosenberg DM, Lok AS. World-wide epidemiology of HBeAg-negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants. *J Viral Hepat* 2002;9:52-61.
10. Sloan D, Ramsay M, Prasad L et al. Prevention of perinatal transmission of hepatitis B to babies at high risk: an evaluation. *Vaccine* 2005;23:5500-8.

Erhvervsmæssig prognose efter ophold på en revalideringsinstitution

Afdelingslæge Birthe Lundager, afdelingslæge Vibeke Jensen & overlæge Kirsten M. Fonager

Aalborg Sygehus, Socialmedicinsk Enhed

Resume

Introduktion: Formålet var at beskrive forsørgelsesgrundlaget op til fem år efter ophold på en revalideringsinstitution, herunder belyse sociodemografiske faktorerens betydning for henholdsvis arbejdsmarkedstilknytning og førtidspension.

Materialer og metoder: Et registerbaseret historisk opfølgingsstudium baseret på oplysninger fra revalideringsinstitutioner og Danmarks Statistik. Personer med minimum otte ugers forløb på en revalideringsinstitution i Nordjyllands Amt i 1996 blev inkluderet.

Resultater: I alt 521 personer indgik i studiet, heraf var 60% kvinder, og 66% havde ingen uddannelse ud over grundskolen. 60% var uden for arbejdsstyrken, og mange havde haft sporadisk kontakt til arbejdsmarkedet. Efter fem år var 22% i arbejde, og 48% havde fået tilkendt førtidspension. For kvinder var alder (< 40 år) og arbejdsmarkedstilknytning i 1995 prædiktorer for senere arbejdsmarkedstilknytning, mens det for mænd var høj anciennitet på arbejdsmarkedet, der havde størst betydning. For begge køn var alder (> 40 år) associeret med pensionstilkendelse, og for mænd havde arbejdsmarkedstilknytning før ophold endvidere betydning.

Konklusion: Revalideringsinstitutionerne skal medvirke til at bringe personer med begrænsninger i arbejdsevnen i stand til at opnå en tilknytning til arbejdsmarkedet, hvilket kun blev opnået i mindre omfang. Imidlertid opnåede hovedparten afklaring af forsørgelsesgrundlaget i perioden efter ophold og kom væk fra midlertidige offentlige ydelser. På denne baggrund vurderes det, at revalideringsinstitutionerne fortsat har en vigtig funktion i forhold til afklaring af forsørgelsesgrundlag.

Igennem 1990'erne har der været en mere aktiv linje i social- og arbejdsmarkedspolitikken, som har drejet sig om at yde hjælp i form af aktive tilbud frem for passiv forsørgelse. Dette er over årene blevet implementeret i lovgivningen, senest i lov om en

aktiv beskæftigelsesindsats, revision af lov om aktiv socialpolitik og den nye pensionslov, som alle trådte i kraft i 2003.

Antallet af personer på passiv offentlig ydelse er ca. 900.000, og arbejdsstyrken reduceres, da der bliver færre i den erhvervsaktive alder [1, 2]. Det har derfor været et politisk ønske, at flere får mulighed for at udnytte deres resurser på arbejdsmarkedet på trods af begrænsninger. Der er nu krav om en tidligere og mere aktiv indsats over for ledige i forhold til tidligere, hvor mange reelt ikke har stået til rådighed for arbejdsmarkedet. Hertil er der et lovmæssigt krav om aktivering af kontanthjælpsmodtagere. Samtidig har antallet af sygedagpengemodtagere været stigende, og især er der sket en markant vækst i sygefravær over 52 uger [3]. Ønsket om at nedbringe antallet af personer på passiv offentlig ydelse har betydet øget fokus på revalidering herunder forrevalideringsforløb/arbejdsprøvninger på revalideringsinstitutioner. Dette afspejles i gruppen af revalidender på revalideringscentre, hvor indtrykket er, at målgruppen er ændret væsentligt, således at den nu er domineret af personer med vanskelige og komplekse problemstillinger.

Der er kun lavet få undersøgelser af effekten af revalideringsmæssige foranstaltninger [4-11]. Undersøgelser af revalidering generelt har vist, at ca. to tredjedele blev selvforsørgende efter revalidering [8, 12]. Kun i et enkelt studie af nyere dato har man belyst erhvervsmæssig prognose efter ophold på et revalideringscenter [6]. Seks til ti måneder efter et forløb på en revalideringsinstitution kom 20% i beskæftigelse, og 50% fik tilkendt førtidspension.

Formålet med denne undersøgelse var ved hjælp af registerbaserede oplysninger at beskrive forsørgelsesgrundlaget fem år efter et forløb på en revalideringsinstitution i Nordjyllands Amt.

Materiale og metode

Undersøgelsen er et registerbaseret historisk opfølgingsstudium baseret på oplysninger fra revalideringsinstitutioner i Nordjyllands Amt og Danmarks Statistik.