

Kapitel 1

Empfehlungen zur Hepatitis-B-Impfung

Bundesamt für Gesundheit (BAG)
Schweizerische Kommission für Impffragen (SKIF)¹
Schweizerische Expertengruppe für virale Hepatitis (SEVHEP)²
Stand Dezember 1997

Das Wichtigste in Kürze

1. Generelle Impfung aller Adoleszenten im Alter von 11 bis 15 Jahren.
2. Impfung von allen Personen, die einem spezifischen Infektionsrisiko ausgesetzt sind (Anhang 1 und 3).
3. Systematisches pränatales Screening und Impfung der Neugeborenen von HBs-Antigen-positiven Müttern (Anhang 2).

Epidemiologie in der Schweiz

Prävalenz

- 0,3% = etwa 20 000 chronische Infektionen (Träger des HBs-Ag)

Inzidenz

- 200-500 Meldungen von akuter Hepatitis pro Jahr
- 2000-3000 Neuinfektionen pro Jahr
- 80% der akuten Hepatitisfälle treten zwischen dem 15. und dem 40. Altersjahr auf
- Die Inzidenz ist zwischen dem 20. und 24. Altersjahr am höchsten

Übertragungswege

- sexuell
- parenteral (Blut, gebrauchte Spritzen)
- vertikal: von der infizierten Mutter auf das Kind während der Geburt
- horizontal nicht sexuell: enger Kontakt mit einer infizierten Person (gemeinsamer Haushalt)

Folgen, Komplikationen, Hospitalisierungen und Todesfälle

- 90% der bei der Geburt übertragenen Infektionen entwickeln sich zu chronischen Infektionen (Mutter HBe-Ag positiv)
- 5(-10)% der akuten Infektionen bei Erwachsenen entwickeln sich zu chronischen Infektionen
- 15-25% der chronischen Infektionen führen zu Leberkomplikationen, die tödlich enden (Zirrhose, Leberkarzinom)
- 200 Hospitalisierungen pro Jahr wegen akuter Hepatitis
- 40-80 Tote pro Jahr (7-12 fulminante Fälle von akuter Hepatitis, der Rest: Zirrhose, Leberkarzinom)

¹ Schweizerische Kommission für Impffragen (SKIF):

G. Bachmann, Zürich; C. Bourquin, Bern; U. Candrian, Bern; D. Desgrandchamps, Baar; R. Gamp, Aarau; D. Germann, Bern; U. Hess, Bern; P. Koch, Bern; F. Méan, Lausanne; J. Schöpfer, Escholzmatt; R. Seger, Zürich; C. A. Siegrist, Genève; R. Steffen, Zürich; B. Vaudaux, Lausanne; H. P. Zimmermann, Bern.

Und Arbeitsgruppe Impfung gegen Hepatitis B (ausser SKIF-Mitglieder): M. Just, Basel; R. Kammerlander, Bern; C. Kind, St. Gallen; A. Marty, Zürich; P. Marko, Romanshorn; A. Senff, Lausanne; M. A. Steinemann, Solothurn; D. Vischer, Chur; A. Wimmersberger, Visp.

² Schweizerische Expertengruppe für virale Hepatitis (SEVHEP):

U. Bühlmann, Zürich; J.J. Burckhardt, Bern; G. Cathomas, Zürich; P. Erb, Basel; Ph. Frei, Lausanne; M. Frey-Wettstein, Schlieren; P. Grob, Zürich; A. Huch, Zürich; M. Just, Basel; R. Kammerlander, Bern; D. Lavanchy, Genève; A. Mantegani, Lausanne; L. Matter, Bern; F. Méan, Lausanne; L. H. Perrin, Genève; M. Pirovino, Olten; P. A. Raeber, Bern; F. Reigel, Bern; M. Rickenbach, Lausanne; D. Schorr, Liestal; G. Siegl, St. Gallen; R. Steffen, Zürich; E. Viollier, Basel.

Prävention durch Impfung

Wirksamkeit und Verträglichkeit der Impfung

- mehr als 95% Serokonversion nach drei Dosen
- mehr als 90% iger Schutz vor Erkrankung und chronischem Verlauf
- sicher und gut verträglich (mehrere hundert Millionen Dosen verabreicht, sehr selten Komplikationen)

Verabreichung

- drei Injektionen in den Monaten 0, 1 und 6
- Injektion intramuskulär in den Deltamuskel (keine Injektion in Glutealmuskel)

Serologische Kontrollen und Auffrischimpfung

- Im Prinzip ist keine serologische Kontrolle vor oder nach der Impfung nötig (Ausnahmen: vgl. Anhang 3)
- Im Prinzip ist keine Auffrischimpfung nötig (Ausnahmen: vgl. Anhang 3)

Wahl einer Impfstrategie und ökonomische Begründung

- Eine möglichst weitgehende Reduktion der Hepatitis-B-Infektionen ist nur mit einer generellen Impfung möglich.
- Die Impfung von Personen, die einem Infektionsrisiko ausgesetzt sind und das pränatale Screening ergänzen die generelle Impfung.
- Die generelle Impfung von Adoleszenten ist prioritär, weil sie vor dem Alter ansetzt, in dem das Risiko einer Infektion am höchsten ist (zwischen 15 und 30 Jahren).
- Die generelle Impfung ist ökonomisch gerechtfertigt. Aus gesellschaftlicher Sicht (die indirekten Kosten eingeschlossen) ist sie ökonomisch vorteilhaft, weil die Kosten der Krankheit weit grösser sind als diejenigen der Prävention.

Empfehlungen der Schweizerischen Kommission für Impffragen

Um eine möglichst weitgehende Reduktion der Hepatitis-B-Infektionen zu erreichen, ist ein Vorgehen auf drei Ebenen vorgesehen:

1. Generelle Impfung von allen Adoleszenten im Alter von 11 bis 15 Jahren

Eine Impfung jüngerer Kinder ist angezeigt, wenn es die Umstände verlangen oder erlauben (Migration, Unsicherheit über die spätere Durchführung der Impfung, eingeschränkter Zugang zu Präventionsprogrammen, Wunsch der Eltern usw.). Sie ist ebenso wirksam und sicher wie die Impfung von Jugendlichen. Auch wenn sie zurzeit nicht die prioritäre Strategie ist, trägt sie zur Verbesserung der Durchimpfung bei .

Vorgehen

Um das Ziel einer maximalen Durchimpfung zu erreichen, können in Abhängigkeit von den kantonalen Gegebenheiten drei Hauptszenarien in Betracht gezogen werden:

- Die Impfung wird durch den schulärztlichen Dienst durchgeführt.
- Die Durchführung der Impfung wird den Hausärzten anvertraut.
- Die Impfung erfolgt in enger Zusammenarbeit zwischen den schulärztlichen Diensten und den Hausärzten.

Die Impfung gegen Hepatitis B sollte in die Präventionsmassnahmen und die Gesundheitserziehung für Jugendliche integriert werden.

Epidemiologische Überwachung

Die Einführung der umfassenden Impfung muss von einer verstärkten Überwachung der Hepatitis B, der Durchimpfung und der unerwünschten Nebenwirkungen begleitet werden.

Überarbeitung der Empfehlungen

Die aktuellen Empfehlungen müssen regelmässig hinsichtlich neuer Erkenntnisse oder beim Vorliegen neuer Impfstoffe evaluiert werden. Die generelle Impfung von Säuglingen könnte in der Zukunft prioritär werden, falls die Durchimpfung bei den Jugendlichen ungenügend sein sollte oder wenn ein kombinierter Impfstoff (DTP-Hib-HB) zur Verfügung steht.

2. Impfung aller Personen jeglichen Alters beim Vorliegen eines spezifischen Infektionsrisikos (vgl. Anhang 1 und 3).

3. Systematisches pränatales Screening und Impfung der Neugeborenen von HBs-Antigen-positiven Müttern (vgl. Anhang 2).

NB: Die Empfehlungen für die postexpositionelle Prophylaxe sind im Anhang 4 zusammengefasst.

Generelle Impfung der Adoleszenten im Alter von 11 bis 15 Jahren

Einleitung

Die bisher gültige Strategie sah eine Impfung gegen Hepatitis B nur für Personen mit einem spezifischen Infektionsrisiko vor: häufiger Wechsel der Sexualpartner, intravenöser Drogenkonsum und insbesondere Medizinalberufe. Damit sollte ein Beitrag zur Reduktion der Hepatitis B geleistet werden. Mit Ausnahme eines nachweisbaren Effekts beim Medizinalpersonal scheint diese gezielte Strategie aber nur von beschränktem Nutzen gewesen zu sein [1]. Im Mai 1992 hat die Weltgesundheitsorganisation die Aufnahme der Hepatitis-B-Impfung in die nationalen Impfempfehlungen für Länder mit hoher und mittlerer Prävalenz bis 1995 und für alle übrigen Länder bis 1997 empfohlen [2].

Die Schweizerische Expertengruppe für virale Hepatitis, das BAG und die Schweizerische Kommission für Impffragen haben die Relevanz dieser Empfehlungen für die Schweiz evaluiert [3]. Die Vorteile einer umfassenden Impfung sind heute klar aufgezeigt und die Impfung der Adoleszenten stellt zurzeit die den schweizerischen Verhältnissen am besten angepasste Option dar [4].

Gründe für eine generelle Impfung

Die Gründe sind epidemiologischer, klinischer, strategischer und ökonomischer Art.

1. Weltweite Epidemiologie und Auswirkungen der Krankheit

Weltweit sind ungefähr 2 Milliarden Menschen mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) infiziert, 350 Millionen leiden an einer chronischen Infektion (Träger) und bilden das Reservoir, welches der Krankheit erlaubt, sich weiter auszubreiten. Jedes Jahr sterben ungefähr 1 Million Menschen an den Folgen einer chronischen Infektion (Zirrhose, Leberkarzinom). In Europa schätzt man eine jährliche Inzidenz von ungefähr 950 000 Infektionen, von denen 90 000 chronisch werden und die zu 20 000 Todesfällen durch Komplikationen führen [5, 6].

Die Prävalenz von chronischen Trägern des HBs-Antigens (HBsAg) zeigt weltweit drei hauptsächliche Endemiezonen: hoch über 7% (Südostasien, Afrika, Subsahara, Amazonasbecken), mittel mit Werten zwischen 2% und 7% (Osteuropa und Mittelmeerraum, mittlerer Orient, Zentral- und Südamerika, Zentralasien) und niedrig mit unter 2% (Nord- und Westeuropa, Nordamerika, Australien).

In Europa lässt sich auch in den Zonen mit niedriger Prävalenz ein Nord-Süd-Gefälle feststellen mit einer sehr niedrigen Prävalenz von unter 0,1% in den skandinavischen Ländern und Grossbritannien, von 0,1 bis 0,5% im Zentrum von Westeuropa (Frankreich, Deutschland, Schweiz) und von 1 bis 5% im Süden (Griechenland, Italien), wo einige Regionen auch ein mittleres Endemieniveau zeigen [6].

2. Übertragungswege, Alter und klinische Manifestationen

In den Zonen mit hoher Prävalenz erfolgt der grösste Anteil von Infektionen bei der Geburt oder im Kindesalter. In Gebieten mit niedriger Prävalenz wird die Infektion vorwiegend auf sexuellem Wege oder durch intravenösen Drogenkonsum übertragen und betrifft hauptsächlich junge Erwachsene. Die Übertragung betrifft beide Altersgruppen in den Zonen mittlerer Prävalenz [7].

Das Risiko für eine persistierende Infektion ist am grössten bei der perinatalen Übertragung (ungefähr 90%) und nimmt mit zunehmendem Alter sehr schnell ab (10% oder weniger nach 10 Jahren) [7-9]. Eine Infektion bei Neugeborenen zeigt sehr selten Symptome, während bei einem Drittel der Erwachsenen typische klinische Manifestationen auftreten. Bei einem Drittel der Erwachsenen werden nur unspezifische Symptome beobachtet und das letzte Drittel bleibt asymptomatisch [10].

Das Spektrum der klinischen Manifestationen reicht vom völligen Fehlen einer Symptomatik bis zur fulminanten Hepatitis bei akuten Infektionen, sowie von einer gutartigen persistierenden Form bis zur chronisch aktiven Hepatitis mit Zirrhose und Leberkrebs im Falle einer chronischen Infektion. Die Morbidität und die Mortalität der Hepatitis B werden hauptsächlich durch die Komplikationen der chronischen Infektionen bestimmt.

3. Epidemiologie in der Schweiz

Prävalenz

Die Schweiz gehört zu den Zonen mit niedriger Endemie. Die Prävalenz von chronischen Infektionen wird auf 0,3% geschätzt, das sind ungefähr 20 000 Personen. Marker von Hepatitis B, die auf eine vergangene oder bestehende Infektion hinweisen, sind bei 4-8% der Allgemeinbevölkerung nachweisbar [11,12], diese Werte können aber je nach untersuchter Gruppe beträchtlich variieren. Der Anteil liegt bei den Blutspendern, einer hoch selektierten Gruppe, am niedrigsten [13], während er bei Drogenkonsument(inn)en mehr als 60% erreicht [14].

Inzidenz

Seit 1984 hat der Verlauf der akuten Hepatitis-B-Erkrankungen, die dem BAG gemeldet wurden, verschiedene Phasen gezeigt (Tabelle 1). Die jährliche Anzahl erreichte ein Maximum mit ungefähr 700 gemeldeten Fällen in den Jahren 1984-85, gefolgt von einer starken Abnahme auf 250 Fälle im 1987, um sich nach einem neuerlichen Anstieg auf 400 bis 500 Fälle pro Jahr in den Jahren 1989 bis 1994 zu stabilisieren. Seit 1995 beobachtet man einen erneuten Rückgang mit 200 bis 250 Meldungen in den Jahren 1996 und 1997 (Zahlen für 1997 geschätzt) [15-20]. Aufgrund der jedem Meldesystem eigenen Meldelücken und der asymptomatischen oder nicht diagnostizierten Infektionen unterschätzen diese Zahlen die tatsächlichen Fälle von Neuinfektionen, welche wahrscheinlich, mit einer Tendenz zur Abnahme, bei 2000 bis 3000 pro Jahr liegen dürften.

Tabelle 1: Hepatitis B (akut) in der Schweiz: 1984-1997
Meldungen der Ärzte und Laboratorien

Meldejahr	Total pro Jahr	i. v. Drogen (% des Totals)
1984-1985	722	174 (24%)
1986-1987	319	61 (19%)
Änderung des Meldesystems (1988)		
1988-1989	386	128 (33%)
1990-1991	444	228 (51%)
1992-1993	486	226 (47%)
1994-1995	388	186 (48%)
1996-1997*	225*	80*(36%)

* 1997: Schätzungen aufgrund der bis am 30. Juni 1997 eingereichten Meldungen.

Risikofaktoren

Eine Abnahme der gemeldeten akuten Hepatitisfälle ab Mitte der 80er Jahre war in mehreren europäischen Ländern zu beobachten. Die gegen Aids gerichteten Präventionsmassnahmen sind dafür vermutlich der Hauptgrund. Die Entwicklung, die man in der Schweiz im Verlauf des letzten Jahrzehnts feststellen konnte (Zunahme, Stabilisierung, Abnahme), steht in einem klaren Zusammenhang mit den Variationen des Anteils von intravenösem Drogenkonsum bei den Meldungen von akuter Hepatitis [17, 20]. Während dieser Anteil bei den Meldungen bis 1988 zwischen 20% und 30% ausmachte, stieg er auf nahezu 50% zwischen 1990 und 1994, um dann wieder auf die Grössenordnung von 30% für 1996 abzusinken (Tabelle 1). Eine Übertragung auf sexuellem Weg ist nach dem Drogenkonsum das am häufigsten genannte Risiko. Dieses Risiko wird aber durch das Meldesystem unterschätzt.

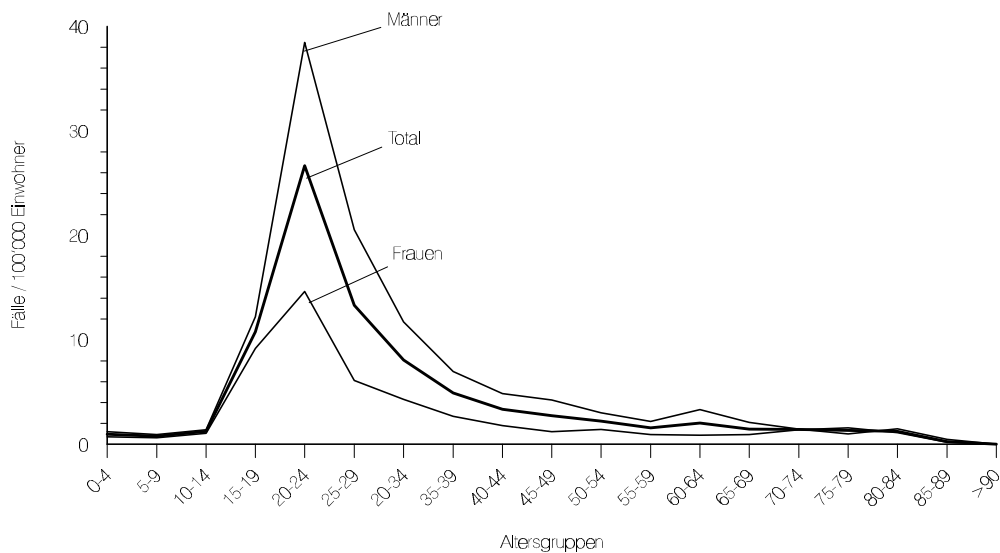
Die hohe Inzidenz der Infektion bei jungen Erwachsenen und Männern steht in engem Zusammenhang mit diesen beiden Übertragungswegen. Mehr als zwei Drittel der gemeldeten Fälle von akuter Hepatitis B betreffen das männliche Geschlecht und 80 % davon betreffen das Alter zwischen 15 und 40, wobei die maximale Inzidenz in der Altersgruppe von 20 bis 24 Jahren zu beobachten ist (Abbildung 1) [20].

Hospitalisierungen und Todesfälle

Fast 30% der Personen mit einer gemeldeten akuten Hepatitis B werden hospitalisiert (BAG, unveröffentlichte Daten), was ungefähr 200 Einweisungen pro Jahr entspricht (diese Angaben stimmen mit den VESKA-Daten unter Berücksichtigung des «under-reporting» überein [21].

Da chronische Hepatitiden in der ICD-9-Klassifikation nicht nach Erreger aufgeschlüsselt werden, ist deren Anzahl nur ungenau bekannt. Die Hepatitis B ist verantwortlich für den Hinschied von 40 bis 80 Personen pro Jahr; davon 7 bis 12 durch einen fulminanten Verlauf (Bundesamt für Statistik 1991-1994, persönliche Mitteilung) und die übrigen durch Zirrhose und Leberkarzinome [3, 22].

Abbildung 1: Hepatitis B (akut) in der Schweiz - Durchschnittliche jährliche Inzidenz 1988-1996
Meldungen der Aerzte und Laboratorien



BAG-1997

4. Prävention der Hepatitis B

Die Impfung ist nur ein Aspekt der Prävention von Hepatitis B (Drogenprävention, Kondombenutzung, Blutspendescrining usw.). Sie stellt eine spezifische Massnahme dar, welche die generellen Präventionsmassnahmen unterstützt, ohne diese jedoch zu ersetzen.

Die Auswirkungen der Impfung sind je nach Strategie unterschiedlich. Für eine optimale Wirksamkeit muss sie sich an drei Achsen orientieren:

1. Impfung der Gruppen mit Risikoverhalten.
2. Systematisches pränatales Screening und Impfung der Neugeborenen von infizierten Müttern.
3. Generelle Impfung.

Möglichkeiten und Grenzen der einzelnen Strategien

1. **Impfung der Gruppen mit Risikoverhalten.** Hier zeigen sich verschiedene Schwierigkeiten: Diese Gruppen lassen sich schlecht definieren (abgesehen vom Gesundheitspersonal), sie sind schwierig zu identifizieren und zu erreichen. Die Motivation zur Impfung von Personen mit Risikoverhalten ist problematisch, oft besteht bereits eine Infektion und die Compliance ist schlecht. 15 Jahre Erfahrung in verschiedenen industrialisierten Ländern haben die Grenzen dieser Strategie aufgezeigt [1, 3, 8, 23].
2. **Die Impfung von exponierten Neugeborenen,** welche durch ein systematisches Screening ermittelt wurden, ist sehr wirksam, denn sie erlaubt eine Reduktion der perinatalen Übertragung und der chronischen Infektionen um ungefähr 90 % [24]. Da die perinatalen Infektionen in der Schweiz nur eine kleine Zahl ausmachen, erlaubt diese Strategie nur eine Reduktion der Komplikationen durch Hepatitis B um etwa 10 % [22].

3. Die generelle Impfung während der Kindheit ist die einzige Strategie, welche es ermöglicht, die Infektionen durch das Hepatitis-B-Virus möglichst weitgehend zu reduzieren und die Prävalenz der Träger zunehmend zu senken [25-33]. Allerdings kann sie in Ländern mit einem niedrigen endemischen Niveau aus zwei Gründen nicht isoliert angewendet werden:
- Ein Rückgang von Neuinfektionen kann erst nach mehreren Jahren beobachtet werden. Personen mit einem spezifischen Risiko müssen deshalb konsequent weiter geimpft werden.
 - Das pränatale Screening muss weitergeführt werden, weil der Schutz der exponierten Neugeborenen durch die gleichzeitige Gabe von Hyperimmunglobulin (HBIG) bei der Geburt verbessert werden kann [24]. Zusätzlich müssen alle anderen Mitglieder der Familie ebenfalls geimpft werden, falls sie nicht bereits immun oder infiziert sind.

Die Integration der generellen Impfung ergänzt die bisherigen Massnahmen und erlaubt den grösstmöglichen Nutzen aus der Impfung zu ziehen.

5. Ökonomische Evaluation

Aus volkswirtschaftlicher Perspektive, die auch die indirekten Kosten (Einkommensausfälle, Versicherungsbeiträge usw.) mit einbezieht, haben alle Impfstrategien, ob gezielt (pränatales Screening) oder generell, ein günstiges Kosten-Nutzen-Verhältnis. Mit anderen Worten: Die Kosten der Impfung sind tiefer als die Kosten der Krankheit, die entstehen, wenn keine Prävention durchgeführt wird. Dieses Verhältnis ist bei der generellen Impfung mindestens doppelt so hoch wie bei der gezielten Impfung. Werden nur die direkten medizinischen Kosten berücksichtigt, ist der Aufwand pro gerettetem Lebensjahr oder pro verhindertem Tod bei der generellen Impfung höchstens halb so hoch wie bei gezielter Impfung [22].

6. Generelle Impfung in der Schweiz: Weshalb bei Adoleszenten?

Für eine generelle Impfung sind verschiedene Optionen möglich. Die Wahl der optimalen Strategie muss sich auf die epidemiologische Situation und die logistischen Möglichkeiten abstützen. Die drei wichtigsten Varianten sind die Impfung von Neugeborenen und/oder der Säuglinge, die Impfung der Jugendlichen sowie die kombinierte Impfung von Kindern und Jugendlichen. Während sich die Impfung von Neugeborenen und Säuglingen in Ländern mit hoher und mittlerer Prävalenz empfiehlt, kann sie bei niedriger Prävalenz durch die Impfung der Jugendlichen ergänzt oder ersetzt werden. Die Vor- und Nachteile der verschiedenen Optionen sind im folgenden zusammengefasst:

a. Epidemiologische Aspekte

Das systematische pränatale Screening, gefolgt von einer gezielter Impfung der exponierten Neugeborenen, erlaubt den grössten Teil der perinatalen Infektionen zu verhindern. Ab dem Alter von 15 Jahren steigt das Infektionsrisiko sehr stark an, um zwischen 20 und 24 Jahren das Maximum zu erreichen (Abbildung 1). Die Auswirkungen einer generellen Impfung im Säuglingsalter auf die maximale Inzidenz zeigen sich erst nach 20 Jahren. Diese Verzögerung reduziert sich um mehr als die Hälfte, wenn Adoleszente im Alter von 11-15 Jahren geimpft werden.

b. Logistische Aspekte

Die Impfung von Säuglingen hat den logistischen Vorteil, dass sie gut in den Routineimpfplan integriert werden kann. Damit wären keine zusätzlichen Konsultationen notwendig. Dieser Vorteil wird relativiert durch die Möglichkeiten, die den Adoleszenten in der Schweiz durch die schulärztlichen Dienste angeboten werden. Je nach Kanton können die Adoleszenten entweder direkt im Rahmen des schulärztlichen Dienstes geimpft oder nach Information an ihren Hausarzt überwiesen werden. In beiden Fällen kann die Impfung in den Gesundheitsunterricht integriert werden (Sexualerziehung, Prävention von Aids und Drogenkonsum).

c. Akzeptanz

Eine Umfrage bei praktizierenden Ärzten hat gezeigt, dass die Impfung von Säuglingen schwierig zu realisieren wäre, da ein kombinierter Impfstoff fehlt (zusätzliche Injektion) hingegen eine solche bei Präadoleszenten leichter durchzuführen wäre. 80 % der Befragten wären bereit, eine Impfung gegen Hepatitis B als Routine in ihrem Leistungsangebot einzuführen [4].

d. Ökonomische Aspekte

Die Impfung von Säuglingen hat ein besseres Kosten-Nutzen-Verhältnis, weil keine zusätzlichen Konsultationen notwendig sind; dies aber nur bei gleicher Akzeptanz. Wenn diese unter derjenigen bei Jugendlichen liegt oder ein Booster notwendig sein sollte, reduziert sich dieser Vorteil oder kehrt sogar ins Gegenteil [22].

e. Internationale Erfahrungen

Eine gute Durchimpfung von Säuglingen scheint generell nur in Ländern mit einer hohen oder mittleren Prävalenz, wie Italien, erreicht zu werden. Die Durchimpfung der Jugendlichen scheint hingegen in all denjenigen Ländern welche sich für diese Option entschieden haben, hoch oder zufriedenstellend zu sein. Gewisse Länder, wie z. B. die Vereinigten Staaten, die eine generelle Impfung der Säuglinge eingeführt hatten, ergänzten diese später mit Zusatzprogrammen für ältere Kinder und Adoleszente [8, 34-36]. Andere Staaten, wie Kanada, haben von Anfang an ein Programm eingeführt, das sich auf die Präadoleszenten konzentrierte [23,37]. In Europa empfiehlt Frankreich seit 1994 eine Impfung von Säuglingen und Adoleszenten. Eine zufriedenstellende Durchimpfung konnte allerdings nur in der Gruppe der Adoleszenten erreicht werden [38].

In Anbetracht dieser Elemente hat die Schweizerische Kommission für Impffragen eine generelle Impfung für die Adoleszenten im Alter von 11 bis 15 Jahren empfohlen ohne allerdings die Möglichkeit auszuschliessen, auch jüngere Kinder zu impfen, wenn es die Umstände verlangen oder erlauben (Migration, Unsicherheit über die spätere Durchführung der Impfung, eingeschränkter Zugang zu Präventionsprogrammen, Wunsch der Eltern usw.).

Die Impfstoffe gegen Hepatitis B

1. In der Schweiz verfügbare Impfstoffe

Drei Impfstoffe gegen Hepatitis B sind in der Schweiz registriert. Sie enthalten das Oberflächenantigen (HBsAg), welches gentechnisch hergestellt wird. Es handelt sich dabei um:

- Engerix-B® (SmithKline Beecham)
- Gen-H-B-Vax® (Merck Sharp & Dohme)
- Hprecomb® (Schweizerisches Serum- und Impfinstitut)

Die drei Impfstoffe sind von vergleichbarer Wirksamkeit und Sicherheit. Sie sind untereinander wenn nötig austauschbar, d. h. eine angefangene Impfung mit einem der Impfstoffe kann mit einem anderen fortgesetzt und abgeschlossen werden [39]. Die Antigenkonzentrationen sind unterschiedlich, um eine vergleichbare Serokonversionsrate zu erhalten.

Kombinationen von verschiedenen Impfstoffen werden demnächst auf den Markt kommen. 1997 wurden zwei davon registriert. Es handelt sich dabei um einen Impfstoff gegen Hepatitis A und B (Twinrix®, SmithKline Beecham), welcher für spezielle Anwendungen reserviert ist [40], sowie um DTPa-Hepatitis B (Infanrix DTPa-HepB®, SmithKline Beecham), der nur für die Grundimmunisierung von Kindern ab 2 Monaten zugelassen ist.

2. Wirksamkeit und Schutzdauer

Die Impfstoffe induzieren bei mehr als 90% der geimpften Personen schützende Antikörper [26, 27, 37, 39, 41, 43]. Die Schutzwirkung gegen Erkrankung und chronische Infektion liegt bei allen Impfstoffen in der gleichen Grössenordnung [26-33, 39, 41, 42]. Ungefähr 5 bis 10% der Geimpften sind Nonresponder (anti-HBs <10 IE/l) oder schwache Responder (anti-HBs <100 IE/l). Eine ungenügende Immunantwort findet sich gehäuft bei fortgeschrittenem Alter, männlichem Geschlecht, Adipositas, Tabakmissbrauch, bei Injektion ins Gesäss (anstatt in den Deltamuskel oder die anterolaterale Seite des Oberschenkels beim Kind) [43], manchmal auch bei einer Immunsuppression (HIV-Infektion, Behandlung mit Immunsuppressiva, Hämodialyse). In den meisten Fällen liegt aber keine Veränderung des Immunsystems vor. Die verantwortlichen Faktoren sind nur schlecht bekannt; möglicherweise spielt die genetische Veranlagung eine wichtige Rolle. Die Gabe von zusätzlichen Dosen erlaubt es oft, eine Immunantwort zu induzieren, falls diese nach der Grundimmunisierung ungenügend ist [31].

Die Dauer des Impfschutzes kann noch nicht abschliessend beurteilt werden. Die epidemiologischen und immunologischen Daten weisen jedoch auf einen langdauernden Schutz hin, welcher bei Respondern (anti-HBs > 100 IE/l) wahrscheinlich lebenslänglich anhält [27, 32, 44-46]. Dank dem immunologischen Gedächtnis besteht auch nach dem Verschwinden von messbaren Antikörpern ein Schutz gegen die Krankheit.

3. Nebenwirkungen

Die Impfstoffe gegen Hepatitis B sind sicher und gut verträglich. Seit 1982 wurden weltweit mehrere hundert Millionen Dosen mit einer hervorragenden Sicherheitsbilanz verabreicht.

Leichtere Nebenwirkungen

Lokale Reaktionen sind die am meisten beobachteten Nebenwirkungen. Über Schmerzen wird in 3 bis 29% der Fälle berichtet. Fieber mit Temperaturen über 37,7°C ist ebenfalls nicht selten (1-6%). Allerdings zeigen Studien, in denen die Kontrollgruppe ein Placebo erhielt, dass sich die Häufigkeit dieser Reaktionen in beiden Gruppen in einem vergleichbaren Rahmen bewegte [47].

Schwerere Nebenwirkungen

Anaphylaktische Reaktionen sind sehr selten, aber ein Kausalzusammenhang mit der Impfung gegen Hepatitis B konnte klar nachgewiesen werden. Die Häufigkeit wird auf ungefähr einen Fall pro 600 000 Dosen geschätzt. Obwohl von keinem Todesfall berichtet wurde, ist eine weitere Impfung kontraindiziert, wenn Zeichen einer anaphylaktischen Reaktion nach einer früheren Injektion aufgetreten sind [47].

Nach heutigem Wissensstand kann ein ursächlicher Zusammenhang zwischen dem Guillain-Barré-Syndrom, dem Auftreten von demyelinisierenden Erkrankungen oder einer Arthritis und der Hepatitis-B-Impfung nicht nachgewiesen werden. Bedingt durch die Seltenheit dieser Ereignisse kann allerdings der Zusammenhang auch nicht völlig ausgeschlossen werden.

Der Verdacht eines erhöhten Risikos für ein Guillain-Barré-Syndrom, welcher durch eine Publikation gegen Ende der 80er Jahre aufkam, konnte durch neuere Daten nicht bestätigt werden [37, 47-51]. Die Hepatitis-B-Impfung wurde anlässlich der kürzlich erfolgten Impfkampagne in Frankreich auch in Zusammenhang mit Multipler Sklerose gebracht. Die bis heute durchgeführten Untersuchungen haben aber keinerlei Hinweise erbracht, die es erlauben, auf einen kausalen Zusammenhang mit der Impfung zu schliessen. Ausserdem ist die Inzidenz von Multipler Sklerose bei der geimpften Bevölkerung kleiner, als sie in der Allgemeinbevölkerung zu erwarten ist [52, 53].

Die Überwachung der Nebenwirkungen von Impfungen ist ein wichtiger Aspekt bei allen Impfprogrammen. In der Schweiz ist die Meldung von Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Impfungen seit 1988 obligatorisch (Meldeverordnung). Die Meldedisziplin muss allerdings noch verbessert werden.

4. Praktische Aspekte der Hepatitis-B-Impfung

Verabreichung des Impfstoffes

Für die Grundimmunisierung sind drei Dosen notwendig, von denen die ersten beiden in einem Abstand von einem Monat erfolgen und die dritte sechs Monate nach Impfbeginn (Schema 0, 1, 6). Der zeitliche Abstand zwischen der ersten und zweiten Dosis hat wenig Einfluss auf die Immunantwort und die Endkonzentration der Antikörper. Hingegen muss ein minimaler Abstand von zwei Monaten zwischen der zweiten und dritten Injektion eingehalten werden. Eine Verlängerung des Intervalls zwischen der zweiten und dritten Injektion führt zu höheren Titern von anti-HBs [8, 55-56]. Wenn mit einer Impfung begonnen wurde und sich die Verabreichung der zweiten oder dritten Dosis gegenüber dem üblichen Schema verzögert, genügt es, die fehlenden Injektionen nachzuholen, ohne mit der kompletten Impfung neu zu beginnen [8]. Ein beschleunigtes Verfahren, hauptsächlich für Reisende, ist ebenfalls möglich mit drei Injektionen in Abständen von einem Monat und einer vierten nach zwölf Monaten (Schema 0, 1, 2, 12) [54].

Bei Erwachsenen und Kindern über zwei Jahre soll die Injektion intramuskulär in den Deltamuskel erfolgen. Die Injektion in den Gesäßmuskel sollte unbedingt vermieden werden. Sie bewirkt eine ungenügende Serokonversion und unzulängliche Antikörperkonzentration [43, 57]. Bei Säuglingen bis zu zwei Jahren soll die Injektion in der Mitte der anterolateralen Seite des Oberschenkels erfolgen. Die Länge der Nadel sollte der Dicke der Fettschicht der zu impfenden Person angepasst werden, um eine subkutane Verabreichung des Impfstoffs zu vermeiden [58].

Serologische Kontrollen

Vor der Impfung

Eine generelle vorgängige serologische Abklärung wird nicht empfohlen (Kosten, die Impfung bereits infizierter oder immuner Personen hat keine negativen Auswirkungen). Sie ist aber sinnvoll bei Personengruppen mit erhöhter Prävalenz (Drogenkonsument[inn]en, Personen, welche im gleichen Haushalt mit einem infizierten Menschen leben oder aus einer Region mit hoher Prävalenz kommen).

Nach der Impfung

Eine serologische Kontrolle empfiehlt sich nur bei Personen mit einem erhöhten Risiko, speziell beim Gesundheitspersonal (Empfehlungen: Anhang 3). Sie ist im Rahmen einer generellen Impfung unnötig.

Auffrischimpfung (Booster)

Ein Booster ist bei Respondern (anti-HBs >100 IE/l, siehe oben) nicht nötig. Dies gilt auch für die generelle Impfung, da über 90% der geimpften Personen eine genügende Immunantwort aufweisen.

Auffrischimpfungen sind angezeigt für Nonresponder oder bei einer schwachen Antwort und gleichzeitig erhöhtem Risiko, speziell beim Gesundheitspersonal (Empfehlungen: Anhang 3).

Anhang 1

Empfehlungen für die Hepatitis-B-Impfung

1. Alle Adoleszenten im Alter von 11 bis 15 Jahren

2. Spezifische Situationen

- Im Bereich des Gesundheitswesens arbeitende Personen (medizinisch und zahnmedizinisch tätige Personen, Laborpersonal...) mit Patienten- oder Blutkontakt oder mit Kontakt zu Objekten, die potentiell mit Körperflüssigkeiten kontaminiert sind.
- Immunkompromittierte Personen, Hämodialysepatientinnen und -patienten sowie hämophile Personen.
- Geistig behinderte Personen sowie das Personal von Einrichtungen für geistig Behinderte.
- Sozialarbeiter(inn)en, Polizei- und Gefängnispersonal mit häufigem Kontakt zu Drogenkonsument(inn)en. Internierte Personen mit einem der erwähnten Risikofaktoren.
- Drogenkonsument(inn)en.
- Personen mit häufigem Sexualpartnerwechsel (hetero- oder homosexuelle Partner/innen): Personen mit einer sexuell übertragbaren Krankheit, Prostituierte, Personen mit mehr als einem/einer Sexualpartner(in) in den letzten sechs Monaten.
- Kleinkinder mit einem HBsAg-positiven Geschwister oder Eltern; Personen, die mit HBV-Trägern im selben Haushalt leben oder mit HBV-Trägern sexuelle Kontakte pflegen.
- Personen aus Hepatitis-B-Endemiegebieten mit hoher oder mittlerer Prävalenz¹, die nicht bereits HBV-infiziert sind.
- Reisende in Endemiegebiete¹ mit engem Kontakt zur Bevölkerung (Langzeitaufenthalter, speziell Kinder, sowie Kurzaufenthalter mit sexuellen Kontakten, Arbeit im Gesundheitswesen).

Diese Liste von Indikationen ist nicht abschliessend. Die Beurteilung der Indikation einer Impfung muss sich auf die Wahrscheinlichkeit des Risikos einer Exposition mit Hepatitis-B-Viren abstützen. Den Drogenkonsument(inn)en ist besondere Aufmerksamkeit zu schenken. Diese Personengruppe ist am stärksten von der Hepatitis B betroffen und die Prävalenz der Hepatitis-B-Marker kann bis über 60% betragen. Sie müssen so früh als möglich geimpft werden, da gegen 20-40% bereits nach einem Jahr Drogenkonsum infiziert sind [14].

⁽¹⁾Gebiete mit hoher Prävalenz: Afrika, Asien, Ozeanien, teilweise Südamerika (Amazonien).
Gebiete mit mittlerer Prävalenz: Osteuropa, Mittelmeergebiete, teilweise Zentral- und Südamerika.

Anhang 2

Systematisches HBs-Antigen-Screening (HbsAg) der schwangeren Frauen und Impfung der exponierten Neugeborenen

Bei schwangeren Frauen beträgt die Prävalenz der chronischen HBV-Infektionen etwa 0,5% (persistierendes HBsAg) [11]. Unter Berücksichtigung der jährlichen Geburtenzahl in der Schweiz besteht pro Jahr bei 400 bis 500 gebärenden Frauen die Möglichkeit einer Infektion des Neugeborenen. In Kenntnis der Wahrscheinlichkeit, mit der eine infizierte Mutter das Virus auf ihr Neugeborenes überträgt [59], kann abgeschätzt werden, dass sich ohne prophylaktische Behandlung jährlich rund 100 Kinder bei der Geburt mit dem HB-Virus infizieren würden, wobei mehr als die Hälfte von ihnen anschliessend chronisch infiziert blieben (Träger). Diese Kinder können die Infektion auf andere Personen übertragen und sind ihrerseits langfristig einem erhöhten Komplikationsrisiko ausgesetzt (chronische Hepatitis, Zirrhose, Leberzellkarzinom).

Die Kombination der aktiven (Impfung) mit der passiven Immunisierung (Anti-Hepatitis-B-Immunglobulin: HBIG) bietet dabei einen besseren Schutz als Impfung oder Immunglobulingabe allein und vermag eine Infektion in mehr als 90% zu verhindern [24].

Empfehlungen

a. HBs-Antigen-Screening:

- bei allen Schwangeren.
- Zeitpunkt: Je nach Organisation und den Gepflogenheiten der jeweiligen Institution. Wenn der Test im Verlauf des ersten Trimesters der Schwangerschaft erfolgt, ist eine zweite Bestimmung des HBsAg kurz vor der Geburt nur zu empfehlen, wenn ein Verdacht auf eine Exposition während der Schwangerschaft besteht.
- Wenn das HBsAg während der Schwangerschaft nicht bestimmt wurde: Notfallmässiger Test bei Geburt.

b. Impfung der Neugeborenen:

- Aktive und passive Immunisierung so früh wie möglich bei der Geburt (vorzugsweise innerhalb der zwölf ersten Stunden).
- Injektion des Impfstoffes und des Hyperimmunglobulins (HBIG) an verschiedenen Stellen; halbe Erwachsenenendosis.
- Verabreichung der zweiten und dritten Impfdosis nach einem und sechs Monaten.
- Serologische Kontrolle des Säuglings (HBsAg und antiHBs) nach 9 bis 15 Monaten (Nachweis der Immunität und Ausschluss einer chronischen Infektion).

c. Impfung des familiären Umkreises

- Serologische Kontrolle (anti-HBc, HBsAg) bei allen Personen, die im gleichen Haushalt wie die infizierte Mutter leben.
- Impfung der nichtinfizierten oder nichtimmunen Personen.

Anhang 3

Praktisches Vorgehen bezüglich der Hepatitis-B-Impfung bei Personen mit hohem Expositionsrisiko (Gesundheitspersonal, Hämodialyse, Immunsuppression)

Alle Impfungen und serologischen Untersuchungen (Anti-HBs-Konzentration) müssen im Impfausweis eingetragen werden.

1. Impfung nach dem klassischen Schema zu den Zeitpunkten 0, 1, 6 Monate.

Wenn der Abstand zwischen der zweiten und dritten Injektion weniger als zwei Monate beträgt, ist eine vierte Injektion nach 12 Monaten nötig.

2. Kontrolle der Immunantwort

Bestimmung des HBs-Antikörper-Titers (ein bis zwei Monate nach der dritten Injektion)

3. Auffrischimpfung(en) und serologische Kontrolle(n) je nach Immunantwort (siehe Tabelle)

4. Vorgehen bei unbekannter Anti-HBs-Konzentration nach einer Grundimmunisierung:

- a. Wenn die Grundimmunisierung mehr als fünf Jahre zurückliegt: Einen Booster verabreichen und den Antikörper-Titer nach einem bis zwei Monaten bestimmen.
- b. Wenn die Grundimmunisierung weniger als fünf Jahre zurückliegt: Anti-HBs-Titer bestimmen. Liegt er unter 100 IE/l, wird ein Booster verabreicht.

Immunantwort	Auffrischimpfung	Serologische Kontrolle der HBs-Antikörper
Responder: anti-HBs \geq 100 IE/l nach 3 Dosen	nein	nein
Non-/Hyporesponder: anti-HBs < 100 IE/l nach 3 Dosen ¹	1. Unmittelbare Auffrischimpfung 2. Falls nach der ersten Auffrischimpfung die Anti-HBs-Konzentration nach wie vor unter 100 IE/l ist, sollen Auffrischimpfungen alle 6 bis 12 Monate (je nach Exposition) durchgeführt werden. ²	Einen Monat nach jeder Auffrischimpfung.

¹ Non- und Hyporesponder unter den im Gesundheitsbereich tätigen Personen sind über das erhöhte Hepatitis-B-Risiko nach Exposition zu informieren. Die betreffenden Personen sollten ermutigt werden, entsprechende Ereignisse unverzüglich dem Personalarzt zu melden und sich einer passiven Immunisierung zu unterziehen.

- ² a. Lassen sich nach der ersten Auffrischimpfung (d. h. nach vier Dosen) überhaupt keine anti-HBs nachweisen, muss abgeklärt werden, ob nicht eine HBV-Infektion vorbesteht (Bestimmung von HBsAg und Anti-HBc).
- b. Wenn die Anti-HBs-Antikörperkonzentration nach drei Auffrischimpfungen kleiner als 10 IE/l ist, sollte die Indikation für zusätzliche Dosen individuell gestellt werden.
- c. Bei Personen mit bekannter Immunsuppression (Hämodialyse, zytostatische Therapie, HIV-Infektion usw.), die häufig eine ungenügende Immunantwort aufzeigen, können mehrere Nachimpfungen innerhalb kurzer Zeit (2 bis 3 im Abstand von 1 bis 2 Monaten) in Betracht gezogen werden, bevor eine Anti-HBs-Kontrolle veranlasst wird. Der Nutzen dieses Vorgehens ist aber umstritten.

Anhang 4

Post-expositionelle Prophylaxe

1. Prophylaxe nach beruflicher HBV-Infektion

Das Hepatitis-B-Virus kann im beruflichen Umfeld im Rahmen einer akzidentellen perkutanen oder Schleimhaut-Exposition übertragen werden. Durch intakte Haut vermag das Virus nicht einzudringen. Es ist äusserst wichtig, dass sich das Medizinalpersonal nach einer beruflichen Exposition mit potentiell infektiösem Material unverzüglich an einen mit der Problematik vertrauten Arzt wenden kann, damit die nötigen Massnahmen getroffen werden können. Diese sind andernorts detailliert beschrieben worden [60].

Die Indikation zur prophylaktischen Behandlung hängt in erster Linie von drei Faktoren ab: dem serologischen Status der Person, von der die Exposition ausging (Indexpatient/in), dem Impfstatus der exponierten Person sowie deren Immunantwort. Im Falle einer akzidentellen perkutanen oder kutanomukösen Inokulation sollte wenn möglich beim Indexpatienten (mit dessen Einverständnis) der serologische Status bestimmt werden.

In allen Fällen, in denen der Indexpatient negativ ist, empfiehlt es sich, die Gelegenheit wahrzunehmen, den Impfstatus des Personals zu überprüfen und falls notwendig eine Impfung einzuleiten oder zu ergänzen (vgl. Anhang 3).

Tabelle: Praktisches Vorgehen nach perkutaner Exposition oder Schleimhautkontakt, wenn der Index-Patient HBsAg positiv oder sein Serostatus unbekannt ist.

Personen ohne oder mit unvollständiger Impfung	Impfung und Hyperimmunglobulin (HBIG) x 1 ⁽¹⁾
Vollständig geimpfte Personen	
a. Responder (<i>antiHBs</i> \geq 100 IE/l nach Grundimmunisierung)	1. Anti-HBs-Konzentrationsbestimmung nach Grundimmunisierung in den letzten 5 Jahren durchgeführt: <i>nilhil</i> 2. Anti-HBs-Konzentrationsbestimmung nach Grundimmunisierung liegt mehr als 5 Jahre zurück: <i>Auffrischimpfung (1 Impfdosis)</i>
b. Non- und Hyporesponder (<i>anti-HBs</i> < 100 IE/l nach Grundimmunisierung)	<i>Auffrischimpfung und HBIG x 1 oder HBIG x 2⁽¹⁾</i>
c. Immunantwort nicht bekannt bzw. nicht bestimmt	<i>Anti-HBs-Konzentrationsbestimmung^(1,2):</i> 1. Anti-HBs-Konzentration \geq 10 IE/l: <i>nilhil</i> 2. Anti-HBs-Konzentration < 10 IE/l: <i>sofortige Auffrischimpfung und HBIG x 1</i>

⁽¹⁾HBIG x 1: Verabreichung einer Dosis unmittelbar nach der Exposition.

HBIG x 2: Erste Dosis unmittelbar nach der Exposition, zweite Dosis nach einem Monat. Dieser Variante ist der Vorzug zu geben, falls die betreffende Person ohne Erfolg bereits drei zusätzliche Auffrischimpfungen erhalten hat.

Falls das Serologieresultat des Indexpatienten nicht bekannt ist, jedoch anamnestisch kein HBV-Expositionsrisiko vorliegt, kann allenfalls auf die HBIG-Gabe verzichtet werden.

⁽²⁾Sofortige Auffrischimpfung und passive Immunisierung (HBIG), falls der Anti-HBs-Antikörpertiter nicht innerhalb von 24 Stunden vorliegt.

2. Andere ausserberufliche Expositionen

Eine postexpositionelle Prophylaxe ist auch nach sexuellem Kontakt mit einem/einer Partner(in) mit akuter Hepatitis B oder nach einer Verletzung durch Spritzen indiziert. Die Immunglobulingabe ist dann wirksam, wenn sie rasch erfolgt [61]. Nach Ablauf von ein bis zwei Wochen nach der Exposition hat die HBIG-Gabe wahrscheinlich keinen Nutzen mehr. Es ist möglich, dass eine zusätzliche aktive Immunisierung die Wirksamkeit der Behandlung steigert. Eine serologische Untersuchung bei der exponierten Person (anti-HBc) wird empfohlen, falls sie rasch erfolgen kann.

Personen, die mit einem/einer an akuter Hepatitis erkrankten Patienten(-in) im selben Haushalt leben, sollten ebenfalls geimpft werden. Eine zusätzliche HBIG-Gabe (halbe Standarddosis) ist nur bei Kindern unter 12 Monaten indiziert, falls die Mutter bzw. die mit der engen Betreuung dieser Kinder betraute Person eine akute Infektion aufweist. In dieser Situation ist das Übertragungsrisiko speziell hoch und die Entwicklung zur chronischen Infektion beim Kind häufig.

Bibliographie

1. Kane MA. Progress on the control of hepatitis B infection through immunisation. Gut 1993; supplement: S10-S12.
2. World Health Organization. Expanded Programme on Immunization - global advisory group. Weekly Epidemiol Record 1992;3:11-6.
3. Bundesamt für Gesundheitswesen. Prävention der Hepatitis B in der Schweiz- Prüfung neuer Strategien. Mitgeteilt von P. Grob. Bull BAG 1994; Nr 48: 820-23.
4. Vaudaux B. Commission suisse pour les vaccinations. Rapport intermédiaire du groupe de travail pour l'introduction de la vaccination universelle contre l'hépatite B en Suisse: enquêtes et choix d'un scénario. Novembre 1996.
5. Viral Hepatitis Prevention Board. Prevention and control of hepatitis B in the community. WHO Regional Office for Europe. Communicable Diseases Series No 1: 1-60.
6. Roure C. Overview of epidemiology and disease burden of hepatitis B in the European region. Vaccine 1995;13(suppl 1):S18-S21 .
7. Hall AJ. Control of hepatitis B by childhood vaccination. Reviews in Medical Microbiology, 1994;5:123-30.
8. Hepatitis B Virus: A Comprehensive Strategy for Eliminating Transmission in the United States Through Universal Childhood Vaccination. Recommendations of the Practices Advisory Committee (ACIP). MMWR 1991; Vol. 40; No. RR-13.
9. Edmunds WJ, Medley GF, Nokes DJ, Hall AJ, Whittle HC. The influence of age on the development of the hepatitis B carrier state. Proc Roy Soc Lond B 1993;253:197-201.
10. McMahon B, Alward WLM, Hall DB et al. Acute hepatitis B infection: Relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. J Infect Dis 1985; 151: 599-603.
11. Bundesamt für Gesundheitswesen. Seroprävalenz von Hepatitis B bei 9000 Gebärenden in der Schweiz von 1990 bis 1991. Mitgeteilt von PA Bart und PC Frei. Bull BAG 1996; Nr8: 3-6.
12. Widmer UK, Villaverde A, Grob PJ. Hepatitisepidemiologie 1977 bis 1979. Schweiz. med. Wschr. 1980;110, 930-7.
13. Burckhardt JJ, Bachmann P. Seroprävalenz von Infektionserregern bei Blutspendern in der Schweiz: Wie gross ist das Restrisiko? Klin. Lab. 1992;38:380-384.
14. Scheitlin Th, Joller-Jemelka Hl, Grob PJ. Hepatitis und HIV-Infektionen bei Benützerinnen illegaler Drogen. Schweiz. med. Wschr. 1992; 122:1432-45.
15. Rickenbach Martin. Akute virale Hepatitiden in der Schweiz: Die Arztmeldungen der Jahre 1984 bis 1987. Soz Präventivmed 1991; 36: 39-45.
16. Office fédéral de la santé publique. Hépatites virales aiguës 1984-1991. Bull OFSP 1990; No 45: 732-7.
17. Kammerlander R. Hepatitis B in Switzerland: Analysis of surveillance data of acute hepatitis B 1984-1993. Project report for the MSc degree in Epidemiology. London School of Hygiene and Tropical Medicine, September 1994.
18. Bundesamt für Gesundheitswesen. Virale Hepatitiden 1990/1991. Bull BAG 1992; Nr 26: 400-3.
19. Bundesamt für Gesundheitswesen. Virale Hepatitiden 1992/1993. Mitgeteilt von R. Engel. Bull BAG 1994; Nr 48: 814-19.
20. Bundesamt für Gesundheit. Akute Hepatitiden in der Schweiz 1994-1995. Bull BAG 1997; Nr 16: 4-8.
21. VESKA. Medizinische Statistik. Gesamtstatistik 1989-1994. Diagnose und Operationen. Bern 1990-1995, Bänder 20-25.
22. Zurn P, Danthine JP. Economic evaluation of alternative vaccination strategies against hepatitis B in Switzerland. Commissioned by the Swiss Federal Office of Public Health. Final report. Lausanne, December 1996.
23. Rapport du groupe de travail sur l'hépatite B. Relevé des maladies transmissibles au Canada 1994, vol 20-23: 105-112.
24. André FE, Zuckerman AJ. Review: Protective Efficacy of Hepatitis B Vaccines in Neonates. Journal of Medical Virology 1994; 44: 144-51.
25. Heyward WL, Bender TR, McMahon BJ, Hall DB, Francis DP, Lanier AP, Alward WLM, Ahtone JL, Murphy BL, Maynard JE. The control of hepatitis B virus infection with vaccine in Yupik Eskimos. American Journal of Epidemiology. 1985; 121: 914-923.
26. Wainwright RB, McMahon BJ, Bulkow LR et al. Duration of immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in a Yupik Eskimo

- population. *JAMA* 1989; 261: 2362-66.
27. Wainwright RB, McMahon BJ, Bulkow LR et al. Duration of immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in a Yupik Eskimo population-Preliminary results of an 8-year study. In Hollinger FB, Lemon SM, Margolis H. *Viral hepatitis and liver disease*. Williams and Wilkins. 1991: 762-66.
 28. Whittle HC, Inskip H, Hall AJ et al. Vaccination against hepatitis B and protection against chronic viral carriage in the Gambia. *Lancet* 1991; 337: 747-50.
 29. Fortuin M, Chotard J, Jack AD et al. Efficacy of hepatitis B vaccine in the Gambian expanded programme on immunisation. *Lancet* 1993; 341: 1129-31.
 30. Coursaget P, Leboulleux D, Soumare M et al. Twelve-year follow-up study of hepatitis B immunization of Senegalese infants. *Journal of Hepatology* 1994; 21: 250-254.
 31. Hadler CH, Francis DP, Maynard JE et al. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med* 1986; 315: 209-14.
 32. Hadler SC, Coleman PJ, O'Malley P et al. Evaluation of long-term protection by hepatitis B vaccine for seven to nine years in homosexual men. In Hollinger FB, Lemon SM, Margolis H. *Viral hepatitis and liver disease*. Williams and Wilkins, 1991: 766-68.
 33. Xu Zy, Duan SC, Margolis HS et al. Long-term efficacy of active postexposure immunization of infants for prevention of hepatitis B virus infection. *The Journal of Infectious Diseases* 1995; 171: 54-60.
 34. Centers for Disease Control. General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*, 1994, Vol. 43, No RR-1: 1-38.
 35. Centers for Disease Control. Update: Recommendations to prevent Hepatitis B virus transmission - United States. *MMWR*. 1995. Vol. 44. No 30: 574-5.
 36. Centers for Disease Control. Immunization of Adolescents. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, the American Academy of Pediatrics, the American Academy of Family Physicians, and the American Medical Association. *MMWR*, 1996, Vol. 45, No RR-13: 1-17.
 37. Dobson S, Scheifele D, Bell A. Assessment of a universal school-based hepatitis B vaccination program. *JAMA*, 1995; 274(15): 1209-13.
 38. Guérin N, Nicolas L, Aufère A. Impact des recommandations sur la couverture vaccinale contre l'hépatite B. *BEH* 1996;27: 119-20.
 39. Ping-Ing Lee, Chin-Yun Lee, Li-Min Huang, Jong-Min Chen, Mei Hwei Chang. A follow-up study of combined vaccination with plasma-derived and recombinant hepatitis B vaccines in infants. *Vaccine* 1995; 13: 1685-89.
 40. Bundesamt für Gesundheit. Empfehlung zur kombinierten Hepatitis-A- und Hepatitis-B-Impfung. *Bull BAG* 1997; Nr. 3: 5-6.
 41. Francis DP, Hadler SC, Thompson SE et al. The prevention of hepatitis B with vaccine: report of the Centers for Disease Control multi-center efficacy trial among homosexual men. *Ann Intern Med*. 1982; 97: 362-366.
 42. Szmuness W, Stevens CE, Zang EA, Harley EJ, Kellner A. A controlled clinical trial of the efficacy of the hepatitis B vaccine (Heptavax B): a final report. *Hepatology*. 1981; 1: 377—385.
 43. Shaw FE Jr, Guess HA, Roets JM et al. Effect of anatomic injection site, age, and smoking on the immune response to hepatitis B vaccination. *Vaccine* 1989;7: 425-30.
 44. Hall AJ. Hepatitis B vaccination: protection for how long and against what? Booster injections are not indicated. *BMJ* 1993; 307: 276-7.
 45. Van Hattum J, Maikoe T, Poel J, De Gast GC. In vitro antiHBs production by individual B cells of responders to hepatitis B vaccine who subsequently lost antibody. In Hollinger FB, Lemon SM, Margolis H. *Viral hepatitis and liver disease*. Williams and Wilkins, 1991: 774-6.
 46. West DJ, Calandra GB. Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen: implications for policy on booster vaccination. *Vaccine* 1996; 14:1019-1027.
 47. Centers for Disease Control. Update: Vaccine side effects, adverse reactions, contraindications, and precautions. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*, 1996, Vol. 45, No RR-12: 1-35.
 48. Shaw FE Jr, Graham DJ, Guess HA et al. Postmarketing surveillance for neurologic adverse events reported after hepatitis B vaccination: experience of the first three years. *Am J Epidemiol* 1988;127:337-52.

49. McMahon BJ, Helminiak C, Wainwright RB, Bulkow L, Trimble BA, Wainwright K. Frequency of adverse reactions to hepatitis B vaccine in 43 618 persons. *Am J Med* 1992; 255-6.
50. Niu MT, Davis DM, Ellenberg S. Recombinant hepatitis B vaccination of neonates and infants: emerging safety data from the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Pediatr Infect Dis J* .1996; 15:771 -6.
51. Stratton KR, Johnson Howe C, Johnston RB Jr. Adverse events associated with childhood vaccines otherthan Pertussis and Rubella. Summary of a report from the Institute of Medicine. *JAMA* 1994; 271: 1602-5
52. WHO. Expanded Programme on Immunization (EPI): Lack of evidence that hepatitis B vaccine causes multiple sclerosis. *Weekly Epidemiological Record* 1997; 72:(21)149-152.
53. Erlinger S. Hepatitis B vaccine: Many more advantages than disadvantages. *Presse Med* 1997; 26:(2)60-61.
54. Bock HL, Löscher Th, Scheiermann N et al. Accelerated Schedule for Hepatitis B Immunization. *J Travel Med* 1995; 2: 213-17.
55. Jilg W, Schmidt M, Dienhardt F. Vaccination against Hepatitis B: comparison of three different vaccination schedules. *J Infect Dis* 1989; 160: 766-9.
56. Hadler SC, Monszon MA, Lugo DR, Perez M. Effect of timing of hepatitis B vaccine dose on response to vaccine in Yupca Indians. *Vaccine* 1989; 7: 106-10.
57. Redfield RR, Innis BL, Scott RM Cannon HG, Bancroft WH. Clinical evaluation of low-dose intradermally administered hepatitis B vaccine, a cost reduction strategy. *JAMA* 1985; 254 3203-6.
58. Poland GA, Borrud A, Jacobson RM, et al. Determination of deltoid fat pad thickness: implications for needle length in adult immunization. *JAMA* 1997;227:(21)1709-11.
59. Burk RD, Hwang LY, Ho GYF, Shafritz DA, Beasley RP. Outcome of Perinatal Hepatitis B Virus Exposure Is Dependent on Maternal Virus Load. *JID* 1994; 170:1418-23.
60. Jost M, Francioli P, Iten A, Jost J, Cartier B, Rügger M. Verhütung blutübertragbarer Infektionen im Gesundheitswesen. Schweizerische Unfallversicherungsanstalt. Reihe Arbeitsmedizin Nr. 30 d. 3. Auflage, Juli 1997.
61. Redeker AG, Mosley JW, Gocke DJ, Mc Kee AP, Pollack W. Hepatitis B immune globulin as a prophylactic measure for spouses exposed to acute type B hepatitis. *N Engl J Med* 1975; 293: 1055-9.