

INDFØRELSE AF HEPATITIS B-VACCINATION  
SOM EN DEL AF BØRNEVACCINATIONS-  
PROGRAMMET I DANMARK  
En medicinsk teknologivurdering

2003

## Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering

# Indførelse af hepatitis B vaccination som en del af børnevaccinationsprogrammet i Danmark

## En medicinsk teknologivurdering

Kim Krogsgaard<sup>1</sup>, Ida Gjørup<sup>1</sup>, Anne Marie Plesner<sup>2</sup>, Kjeld Gade Hansen<sup>3</sup>, Mads Larsen<sup>4</sup>, Hans Keiding<sup>4</sup>, Else Smith<sup>5</sup>, Michael Stellfeld<sup>2</sup>, Jens Ole Nielsen<sup>6</sup>, Peter Skinhøj<sup>7</sup>, Carsten Heilmann<sup>8</sup>, Henrik B. Krarup<sup>9</sup>, Helmer Ring-Larsen<sup>10</sup>, Lene Flachs<sup>11</sup>, Dorte Fischer<sup>1</sup>

1. Klinisk Forskningsenhed, H:S Hvidovre Hospital
2. Medicinsk afdeling, Statens Seruminstitut
3. Børneafdelingen, Roskilde Amts Sygehus
4. Økonomisk Institut, Københavns Universitet
5. Epidemiologisk afdeling, Statens Seruminstitut
6. Infektionsmedicinsk afdeling, H:S Hvidovre Hospital
7. Epidemiafdeling M, H:S Rigshospitalet
8. Børneafdelingen, H:S Rigshospitalet
9. Klinisk Biokemisk afdeling, Aalborg Sygehus
10. Medicinsk afdeling A, H:S Rigshospitalet
11. Almen praksis, København

**Indførelse af hepatitis B vaccination som en del af børnevaccinationsprogrammet i Danmark.  
En medicinsk teknologivurdering**

Udgiver: Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering  
Ansvarlig institution: Sundhedsstyrelsen  
© Kim Krogsgaard, Ida Gjørup, Anne-Marie Plesner, Kjeld Gade Hansen, Mads Larsen,  
Hans Keiding et al.  
Tryk: P.J. Schmidt Grafisk produktion

Emneord: Hepatitis B, vaccination, børn, MTV, Medicinsk Teknologivurdering

Sprog: Dansk

URL: <http://www.cemtv.dk>  
Version: 1.0  
Versionsdato: 19.11.03  
ISBN elektronisk udgave: 87-91437-05-9  
ISSN elektronisk udgave: 1601-586X

Denne rapport citeres således:  
Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering  
Indførelse af hepatitis B vaccination som en del af børnevaccinationsprogrammet i Danmark.  
En medicinsk teknologivurdering  
Medicinsk Teknologivurdering – puljeprojekter 2003;3 (I)

---

Serietitel: Medicinsk Teknologivurdering – puljeprojekter  
Serieredaktion: Finn Børlum Kristensen, Mogens Hørder, Leiv Bakketeig  
Serieredaktionssekretær: Stig Ejdrup Andersen

---

For yderligere oplysninger rettes henvendelse til:  
Sundhedsstyrelsen  
Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering  
Islands Brygge 67  
2300 København S  
Tlf. 72 22 75 48  
E-mail: [cemtv@sst.dk](mailto:cemtv@sst.dk)  
Hjemmeside: [www.cemtv.dk](http://www.cemtv.dk)

Publikationen kan gratis hentes på [www.cemtv.dk](http://www.cemtv.dk)

## Forord

Denne rapport er resultatet af et projekt, som blev til efter ønske fra Sundhedsstyrelsens fagkontor for smitsomme sygdomme, og som i 2001 blev støttet af Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurderings (CEMTV) MTV-pulje. Tilskuddet blev givet til Klinisk Forskningsenhed på Hvidovre Hospital.

Rapporten udgives i CEMTVs serie »Medicinsk Teknologivurdering – pulje-projekter«. Pulje projekter er enten helt eller delvist finansieret af CEMTV, men udføres uden for centrets regi. Før en rapport kan blive publiceret i serien, skal den gennemgå eksternt peer-review hos relevante, typisk nordiske, eksperter.

Hepatitis B-virus (HBV) kan give såvel akut som kronisk infektion og dermed også kronisk og akut leverbetændelse. Kronisk leverbetændelse er en alvorlig sygdom, og kan på lang sigt føre til alvorlige komplikationer som skrumpelever og leverkræft. HBV er en seksuelt overført sygdom, men smitter også via urene kanyler, fra mor til barn under fødsel og i mere sjældne tilfælde blandt børn i institutioner, blandt familiemedlemmer og andre i nærkontakt. I Danmark er den hyppigste årsag til HBV-infektion seksuel kontakt og brug af urene kanyler blandt stiknarkomaner. Desuden har immigration fra højendemiske områder bidraget til forekomsten.

WHO anbefaler på grund af det globalt stigende antal tilfælde af HBV-infektion, at alle medlemslande senest i 1997 inkluderer Hepatitis B-vaccination i nationale vaccinationsprogrammer. Nærværende MTV-rapport vurderer konsekvenserne af at indføre Hepatitis B-vaccination som en del af børnevaccinationsprogrammet i Danmark. Som et led i denne vurdering indgår overvejelse over problemets (HBV) størrelse og karakter samt sundhedsmæssige konsekvenser. Rapporten vurderer forskellige vaccinationsstrategier og vaccinationstyper og deres effekt. Ligeledes vurderer rapporten viden og holdninger til Hepatitis B-vaccination som en del af børnevaccinationsprogrammet. Sluttelig er der udført sundhedsøkonomiske analyser af tre forskellige vaccinationsscenerier.

Rapporten, og den dokumentation som den præsenterer, giver ikke noget entydigt svar på, hvorvidt Hepatitis B-vaccination bør integreres som en del af vaccinationsprogrammet i Danmark, men redegør sagligt for fordele og ulemper ved en sådan indførelse. Rapporten har derfor ikke fjernet kompleksiteten i spørgsmålet, men klargør på struktureret vis den viden, vi har om forudsætninger for og konsekvenser af en evt. indførelse af Hepatitis B-vaccination, og hvad denne viden betyder.

*Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering  
December 2003  
Finn Børlum Kristensen  
Centerchef*



# Indhold

Forord	3
Indholdsfortegnelse	5
Ordliste	9
Projektdeltagere	12
Sammenfatning	13
Samlet konklusion og anbefaling	19
Summary	20
Litteratursøgning	28
<b>Hepatitis B virus – sygdom og udbredelse</b>	<b>29</b>
Indledning	29
Formål	30
Hepatitis B virus	31
Viruspartiklens opbygning	32
HBV og immunsystemet	32
Den akutte HBV infektion	33
Fulminant hepatitis	34
Den kroniske HBV infektion	35
Medicinsk behandling af kronisk hepatitis B	37
Risiko for kronisk infektion og senkomplikationer efter HBV smitte	38
Senkomplikationer hos patienter, der allerede har kronisk HBV infektion	39
Forekomst af nye tilfælde af HBV-infektion i den danske befolkning	41
Anmeldelse af HBV infektioner	44
Forekomsten af antistoffer mod HBV i befolkningen	45
Forekomst af antistoffer mod HBV hos børn	45
Forekomst af akut hepatitis B fremover	46
Forekomsten af kronisk HBV infektion i den danske befolkning – historiske data	46
Forekomst af kronisk HBV infektion i Danmark i dag	47
Svenske undersøgelser	50
Risiko for senkomplikationer i Danmark	50
Sygeligheden hos danske patienter med kronisk HBV infektion, der følges på specialafdeling	51
Forventet udvikling i forekomsten af kronisk HBV infektion i Danmark de kommende år	52
<b>Hepatitis B vacciner</b>	<b>53</b>
Indledning	53
Historisk baggrund	53
Tidlige undersøgelser af hepatitis B vacciners effekt	54
Vaccination af nyfødte børn	55
Vaccination af befolkninger eller befolkningsgrupper	56
Immunsvær – udvikling af beskyttende antistoffer	56
Uønskede hændelser efter vaccination	57

Almindelige uønskede hændelser	57
Alvorlige uønskede hændelser	57
Dissemineret sklerose	58
Vaccinedosering og vaccinationsskema	58
Varighed af beskyttelse	58
Kombinationsvacciner med hepatitis B-vaccine	59
Kombinationsvacciner: beskyttelse mod Hib-sygdom	60
Muligheder for indførelse af hepatitis B-vaccination i Danmark	61
Andre vaccinationsstrategier	61
Vaccinationsscenarier	62
1. Scenario – hepatitis B-vaccine separat	62
Engerix-B	63
H-B-VAX	64
Di-Te-Ki-Pol/Hib	65
Konklusion på 1. scenario	67
2. Scenario – hepatitis B-vaccine som tovalent vaccine (kombination af to)	67
Procomvax	67
Di-Te-Ki-Pol	69
Konklusion på 2. scenario	70
3. scenario – hepatitis B-vaccine som seksvalent vaccine (kombination af seks vacciner)	70
Hexavac	70
HBV	71
Hib	72
Difteri, stivkrampe, kighoste og polio	72
Konklusion på 3. scenario: Hexavac	72
Infanrix HeXa	73
HBV	74
Hib	74
Difteri, stivkrampe, kighoste og polio	74
Konklusion på 3. scenario: Infanrix HeXa	75
Thiomersal i vacciner	75
Vaccination af 12 årige med hepatitis B-vaccine	76
<b>Hvad vil indførelse af Hepatitis B vaccination som led i det danske vaccinationsprogram betyde? – en vurdering set fra almen praksis</b>	<b>77</b>
Behov for information	77
Et velfunderet besluntingsgrundlag	78
Strategi for indførelse af det nye vaccinationstilbud	78
Mere sikker registrering	78
Opdatering af materiale	79
<b>Organisationsanalyse</b>	<b>80</b>
Børnevaccinationsprogrammet	80
Hepatitis B vaccination	80
<b>Det danske børnevaccinationsprogram og mulige strategier for forebyggelse af hepatitis B</b>	<b>82</b>
Det nuværende danske børnevaccinationsprogram	82
Nye vacciner i de nationale programmer	83
Hvilken strategi skal man vælge?	84
Generel screening	84
Generel vaccination af nyfødte	84
Generel børnevaccination	85
Generel vaccination af teenagere	85
Kombineret vaccination af småbørn og teenagere	86

Individuel beskyttelse og flokimmunitet	86
Et ikke-vaccineret Norden i en hepatitis B vaccineret verden	88
<b>Forældres viden om hepatitis B og holdning til Hepatitis B vaccination som en integreret del af børnevaccinationsprogrammet</b>	<b>89</b>
Indledning	89
Materiale og metode	89
Resultater	90
Diskussion	93
<b>Sundhedsøkonomisk analyse af indførelse af hepatitis B vaccination</b>	<b>99</b>
Indledning	99
Beregningsmodel	100
Omkostninger	102
Effekter	106
Basisberegning	107
Følsomhedsanalyser	108
Konklusion	110
<b>Litteratur</b>	<b>111</b>
<b>Appendix 1.</b>	
Information, spørgsmål og svarmuligheder i telefoninterviewundersøgelsen	123
<b>Appendix 2.</b>	
Skøn over en række størrelser anvendt til basisberegning og følsomhedsanalyser i den sundhedsøkonomiske analyse	125
<b>Selvdeklarationer</b>	<b>127</b>





## Ordliste

Anafylaktisk reaktion	Voldsom allergisk reaktion med blodtryksfald og besværet vejrtrækning
Anti-HBe	Antistof mod hepatitis B »e« antigenet (HBeAg) en del af viruskernen
Anti-HBc	Antistof mod hepatitis B kerne (core) antigenet (HBcAg)
Anti-HBs	Antistof mod hepatitis B overflade (surface) antigenet (HBsAg)
Aminotransferaser	Enzymer, der findes i leverceller. Aminotransferensen ALAT omtales ofte som »levertallet«. Aminotransferaser er højere end normalt, når leverceller dør hurtigere end normalt
aP	Acellulær kighostevaccine; består af et eller flere oprensede proteiner fra kighostebakterier
Arthritis	Betændelsesreaktion i et led
Bærer-protein	Anvendes i visse vacciner, bla. Hib-vaccine, til at forstærke effekten af et sukkerstof
Catch-up vaccination	»Opsamlingsvaccination«, hvor den aktuelle vaccination tilbydes en ældre aldersgruppe af børn for at sikre den bedst mulige vaccinationsdækning
Demyeliniserende lidelse	Sygdom i nervesystemet, hvor marvskederne (myelinsker) omkring nervefibre ødelægges
Di	Difteritoksoid; afgiftet difterigift, som anvendes i vaccine
Dermatitis	Hududslæt
E-antigen positiv	Med forekomst af HBeAg i blodet (se dette)
E-antistof-positiv	Med forekomst af anti-HBe i blodet (se dette)
Epidemiologiske undersøgelser	Undersøgelser i befolkningen eller i befolkningsgrupper
EPI-programmer	Expanded Programme on Immunisation (udvidet vaccinationsprogram)
Granulom	Lokal immunreaktion med hævelse
Guillain Barré syndrom	Akut nervebetændelse med lammelser, ofte ledsaget af feber
HB	Hepatitis B
HBsAg	Hepatitis B overfladeantigen (surface antigen) – en del af HBV overfladen
HBcAg	Hepatitis B kerneantigenet – en del af viruskernen
HBeAg	Hepatitis B »e« antigen – en del af viruskernen
HBV	Hepatitis B virus
HCV	Hepatitis C virus

Herd immunity	Flokimmunitet – når en befolkning som sådan er immun over for en sygdom
Hib	Hæmophilus influenzae type b (en bakterie, der bla. kan give meningitis og strubelågsbetændelse)
Hypotonisk-hyporesponsiv episode	Pludseligt opstået tilstand med slaphed og bevidsthedstab
Højendemisk område	Område med stor forekomst af sygdom
Immunrespons	Immunsystemets svar på en påvirkning fx. infektion eller vaccination
Immunogen	Evne til at fremkalde antistofdannelse
Incidens	hyppigheden af nye sygdomstilfælde tidsenhed
Induration	Fortykkelse af huden
Internediær endemiske områder	Områder med mellemhøj forekomst (af hepatitis B)
IE	Internationale enheder
Immunogenicitet	Evnen til at fremkalde antistoffer mod en given sygdom
Immunrespons	Immun svar
IPV	Inaktiveret poliovirus, som anvendes i vaccine
Kompliance	Evne til at efterleve en anvisning eller ordination
Lavendemiske områder	Områder med lav forekomst (af hepatitis B)
LPR	Landspatientregisteret
Median	Det tal, der deler en gruppe i to lige store dele
Mutationer	Forandringer i arvematerialet
Neurologiske	Tilhørende nervesystemet
Paræstesi	Abnorm følelse i huden, fx. prikken eller brænden i huden uden ydre berøring
PCR teknik	<u>P</u> olymerase <u>C</u> hain <u>R</u> eaction (polymerase kædereaktion) også kaldet genforstærkningsteknik. En teknik hvor man kan fremstille en mængde kopier af dele af arvematerialet
Pegylet interferon	Interferon, der er koblet til polyethylenglykol
Placebo	Tablet, kapsel el. fx. vaccine uden aktivt indholdsstof. Bruges undertiden ved randomiserede kliniske forsøg (se dette)
Polymerase	Et enzym (proteinstof) der medvirker til dannelsen af en kæde af molekyler (fx. dannelsen af DNA arvemateriale)
Postmarketing-overvågning	Overvågning af uønskede hændelser til en vaccine, efter at denne er markedsført
PRP	Det rensede sukkerstof fra bakterien Hæmophilus influenzae type b, som indgår i Hib-vaccinen (polyribosylribitolfosfat)
Præcore mutant virus	Hepatitis B virus med ændring i arvematerialet, der betyder, at virus ikke danner HBeAg
Prævalens	Det samlede antal sygdomsramte på et givent tidspunkt i en given befolkningsgruppe

Randomiseret	Fordelt ved tilfældighedsprincip (lodtrækning)
Seksvalemt vaccine	En kombinationsvaccine med seks vaccinekomponenter
Senkomplikationer	Komplikationer, der optræder efter (mange) års sygdom eller infektion med en mikroorganisme
Serokonvertering	Bruges som betegnelse for skiftet mellem to faser i forløbet af den kroniske HBV infektion. Fra fasen med HBeAg – med meget virus – i blodet til fasen med anti-HBe – med væsentligt mindre virus i blodet
Serologisk	Metode, der baserer sig på måling af enten antigen, fx. del af et virus eller antistof herimod
Signifikant	»Overraskende« udfald af et forsøg, der næppe kan forklares ved et tilfælde
Subklinisk infektion	Infektion uden symptomer
Te	Tetanustoksoid; afgiftet stivkrampegift, som anvendes i vaccine
Ætiologiske faktorer	Årsager til en sygdom

# Projektdeltagere

## Projektleder

Forskningschef, dr.med. Kim Krogsgaard, Klinisk Forskningsenhed, H:S Hvidovre Hospital

## Sundhedsfaglige projektsekretærer

### *Epidemiologi/*

1. reservelæge, Ida Gjørup, Klinisk Forskningsenhed, H:S Hvidovre Hospital

### *Vacciner/*

Overlæge, ph.d. Anne-Marie Plesner, Medicinsk afdeling, Statens Seruminstitut

### *Sundhedstjeneste/*

Afdelingslæge, ph.d. Kjeld Gade Hansen, Børneafdelingen, Roskilde Amts Sygehus

### *Sundhedsøkonomisk analyse/*

Cand. Polit. Mads Larsen

Professor Hans Keiding, Økonomisk Institut, Københavns Universitet

## Øvrige deltagere

Overlæge, ph.d. Else Smith, Epidemiologisk afdeling, Statens Seruminstitut  
Afdelingschef, overlæge Michael Stellfeld, Medicinsk afdeling, Statens Seruminstitut

Professor, dr.med. Jens Ole Nielsen, Infektionsmedicinsk afdeling, H:S Hvidovre Hospital

Professor, dr.med. Peter Skinhøj, Epidemiafdeling M, H:S Rigshospitalet

Overlæge, dr.med. Carsten Heilmann, Børneafdelingen, H:S Rigshospitalet

Overlæge, ph.d. Henrik B. Krarup, Klinisk Biokemisk afdeling, Aalborg Sygehus

Professor, dr.med. Helmer Ring-Larsen, Medicinsk afdeling A, H:S Rigshospitalet

Alment praktiserende læge Lene Flachs, København

## Sekretariat

Projektkoordinator Dorte Fischer, Klinisk Forskningsenhed, H:S Hvidovre Hospital

# Sammenfatning

## Baggrund

Hepatitis B virus (HBV) kan give akut og kronisk infektion og dermed fremkalde både akut, men også kronisk leverbetændelse. Kronisk leverbetændelse indebærer på langt sigt en risiko for, at der opstår alvorlige følgesygdomme eller såkaldte senkomplikationer i form af skrumpeliver og leverkræft. Følgesygdommene viser sig mellem 10 og 40 år efter, at patienten er blevet smittet med sygdommen.

Der er på verdensplan skønsmæssigt 350 millioner med kronisk infektion. Heraf er hovedparten blevet smittet ved fødslen. WHO skønner, at 25-30% af de patienter, der er blevet smittet ved fødslen, vil dø af kronisk leversygdom, hvis ikke de bliver behandlet.

Der har været en hepatitis B vaccine på markedet i ca. 20 år. Den findes som »ren« hepatitis B vaccine. Desuden findes kombinationsvacciner, hvor hepatitis B vaccine er kombineret med andre vacciner mod børnesygdomme.

På baggrund af et stigende antal nye tilfælde af hepatitis B pr. år har WHO tidligere anbefalet, at alle medlemslande senest i 1997 inkluderer hepatitis B vaccination i de nationale vaccinationsprogrammer. En lang række vesteuropæiske lande har på nuværende tidspunkt indført hepatitis B vaccination i de faste vaccinationsprogrammer. Dette gælder Belgien, Frankrig, Italien, Portugal, Schweiz, Spanien og Tyskland. Nogle af landene er startet med at vaccinere unge, andre har indført vaccination af børn eller vaccination af begge grupper.

England, Holland, Irland og de skandinaviske lande har på nuværende tidspunkt ikke indført vaccination mod hepatitis B.

HBV infektion er en seksuelt overført sygdom, der desuden smitter via blod og usterile injektioner samt »vertikal«, dvs. fra smittet mor til barn i forbindelse med fødslen. HBV kan også overføres »horisontalt«, fx. blandt børn i institution eller blandt familiemedlemmer og andre husstandskontakter.

I Danmark bliver hepatitis B især spredt via seksuel kontakt eller blandt stiknarkomaner. Udbredelsen af infektionen er derfor meget ujævnt fordelt i den danske befolkning. Desuden har immigranter fra såkaldt højendemiske områder – specielt Sydøstasien og Afrika – i de senere år formentlig bidraget betragteligt til den samlede forekomst af HBV infektion i Danmark.

## Formål

Med henblik på at få en total vurdering af konsekvenserne af at indføre hepatitis B vaccination som en del af børnevaccinationsprogrammet i Danmark, blev det besluttet at gennemføre en medicinsk teknologivurdering (MTV) omfattende

- i) en udtømmende beskrivelse af hepatitis B epidemiologi i Danmark nu og i fremtiden – med og uden indførelse af hepatitis B vaccination
- ii) beskrivelse af de forskellige hepatitis B vacciner herunder nye kombinationstvacciner, hvor hepatitis B vaccine gives sammen med andre »børnevacciner«
- iii) beskrivelse af hepatitis B vaccins beskyttende effekt
- iv) vurdering af børnefamiliernes viden om hepatitis B og accept af hepatitis B vaccination
- v) vurdering af konsekvenserne af hepatitis B vaccination for sundhedssektoren
- vi) vurdering af de sundhedsøkonomiske konsekvenser

Andre tiltag, herunder en effektiv screening af gravide for at undgå vertikal smitteoverførsel, kan også have betydning mhp. at mindske sygelighed og dødelighed forårsaget af hepatitis B. Det ligger imidlertid uden for herværende rapportens formål at diskutere sådanne tiltag.

Hepatitis B vaccination kan gennemføres med valg af forskellige strategier, herunder gennem vaccination af alle spædbørn umiddelbart efter fødslen. For at respektere det allerede indarbejdede og velfungerende børnevaccinationsprogram, vil denne rapport koncentrere sig om strategier, der kan forenes med de første børnevaccinationer (3, 5 og 12 mdr.) samt MFR vaccinationen, der ligger i 12 års alderen.

## Epidemiologi

Gennem de sidste 20 år er antallet af rapporterede nye tilfælde af hepatitis B virus infektion i Danmark jævnt aftaget og er nu kun ca. 50 per år. Derimod er antallet af personer med kronisk hepatitis B virus infektion ikke ændret meget. Det samlede skøn er, at ca. 9.000 personer i dag har kronisk HBV infektion, dvs. lidt færre end i 1975. Siden da er der kommet en del immigranter til Danmark med kronisk hepatitis B virus infektion, men samtidig har der været et bemærkelsesværdigt fald i forekomsten af HBV infektion i den danskfødte befolkning. Hvis antallet af nye indvandrere viser en fortsat faldende tendens, kan der forventes et fortsat fald i den samlede forekomst af kronisk hepatitis B virusinfektion i de kommende 10 til 20 år.

Den aktuelle forekomst af nye hepatitis B virus infektioner er det kun muligt at bestemme med tilnærmelse, men data fra landspatientregisteret viser, at ca. 120 personer årligt indlægges med akut hepatitis B. På baggrund af disse og

andre indberetninger anslås, at der årligt forekommer 120 til 300 tilfælde af ny sygdom og i alt 350 til 1000 nye smittetilfælde årligt. Disse infektioner synes at medføre et dødsfald hvert andet år pga. akut leversvigt. Da ca. 5% af det samlede antal infektioner fører til kronisk infektion og da ca. 5% af de kroniske infektioner efter en længere årrække fører til skrumpelever eller leverkræft kan det skønnes at, det nuværende antal infektioner vil føre til mindre end 10 dødsfald årligt pga. kronisk leversygdom. Hvad angår de betydningsfulde infektioner hos nyfødte og hos småbørn, så betyder de allerede eksisterende forebyggende tiltag, at risikoen synes meget lille. Man kan derfor ikke forvente et større antal tilfælde af hepatitis B blandt nyfødte fremover.

## Vacciner

*Engerix B* og *H-B-VAX* er sikre og effektive vacciner mod hepatitis B. Hver enkelt vaccine kan anvendes til børn i tillæg til Di-Te-Ki-Pol/Hib-vaccinen, som i dag bliver brugt i det danske børnevaccinationsprogram. Anvendelse af en af disse vacciner medfører, at børnene får to indsprøjtninger i forbindelse med vaccinationsbesøgene hos den praktiserende læge i 3, 5 og 12 måneders alderen.

Mindst 95% af de spædbørn, der bliver vaccineret på denne måde, vil blive beskyttet mod HBV-infektion. Hvis de samtidig får Di-Te-Ki-Pol/Hib bliver de beskyttet tilfredsstillende mod difteri, stivkrampe, kighoste, polio og Hib-sygdom.

Konklusion: hepatitis B-vaccination af spædbørn vil kunne indføres som del af det danske børnevaccinationsprogram ved at børnene får vaccinen (*Engerix B* eller *H-B-VAX*) samtidig med Di-Te-Ki-Pol/Hib-vaccine.

*Procomvax*, som er en kombineret hepatitis B -Hib-vaccine, er både effektiv og sikker at anvende. Hib-vaccinen indeholder et andet bærerprotein end den Hib-vaccine, der anvendes i Danmark i dag. Hos danske børn kan denne Hib-vaccine anvendes på lige fod med andre Hib-vacciner. Vaccinen er ikke velegnet til brug i arktiske populationer (Grønland), hvor hyppigheden af Hib-infektioner er høj.

Danske børn kan få *Procomvax* som separat indsprøjtning samtidig med Di-Te-Ki-Pol-vaccinen. Denne fremgangsmåde medfører, at barnet får 2 indsprøjtninger ved hvert af vaccinationsbesøgene hos den praktiserende læge i 3, 5 og 12 måneders alderen.

Mindst 95% af de vaccinerede spædbørn vil opnå beskyttelse mod HBV-infektion med anvendelse af *Procomvax*. De vil tillige opnå en tilfredsstillende beskyttelse mod difteri, stivkrampe, kighoste, polio og Hib.

Konklusion: hepatitis B-vaccination af spædbørn vil kunne indføres i det danske børnevaccinationsprogram ved, at de får *Procomvax* og Di-Te-Ki-Pol-vaccine samtidig.



*Infanrix HeXa* er en ny, seksvalent vaccine, der via en enkelt indsprøjtning giver samtidig beskyttelse mod i alt seks sygdomme, herunder hepatitis B. Vaccinens effekt og sikkerhed er vurderet i ni kliniske undersøgelser; endvidere kan sikkerhedsprofilen bedømmes ud fra i alt 2,7 millioner doser vaccine, der er anvendt. Der foreligger resultater fra to kliniske undersøgelser, som er gennemført i Italien og Slovakiet, og hvor det vaccinationsskema (vaccination i 3, 5 og 12 måneders alderen), man benytter i Danmark, er blevet undersøgt.

Mindst 95% af de vaccinerede spædbørn vil være beskyttet mod HBV infektion, hvis man anvender *Infanrix HeXa* i et dansk vaccinationsprogram. Samtidig vil børnene være tilfredsstillende beskyttet mod difteri, stivkrampe, kighoste og polio.

Selv om resultater fra henholdsvis den italienske og den slovakiske undersøgelse giver gode holdepunkter for, at vaccinen også vil yde tilstrækkelig beskyttelse mod Hib-sygdom i Danmark, bør dette dokumenteres med kliniske data fra Skandinavien. Der er netop påbegyndt en klinisk undersøgelse, hvori der deltager børn fra de skandinaviske lande. Resultaterne forventes at foreligge inden for to år.

*Hexavac* er en ny, seksvalent vaccine, der via en enkelt indsprøjtning beskytter mod i alt seks sygdomme, herunder hepatitis B. Vaccinens effekt og sikkerhed er vurderet i ni kliniske undersøgelser; derudover kan man bedømme sikkerhedsprofilen ud fra tre millioner anvendte doser vacciner. Der foreligger desuden resultater fra en svensk klinisk undersøgelse af det 3, 5 og 12 måneders vaccinationsprogram, der bliver fulgt i Danmark.

Hvis man vil anvende *Hexavac* i et dansk vaccinationsprogram, kan man forvente, at mindst 95% af de vaccinerede spædbørn vil udvikle antistoffer mod HBV. De vil samtidig være tilfredsstillende beskyttet mod difteri, stivkrampe, kighoste, polio og Hib sygdom.

Konklusion: *Hexavac* vil på baggrund af den foreliggende dokumentation kunne anvendes i det danske vaccinationsprogram.

*Vaccination i 12 års alderen* kan i princippet gennemføres samtidig med hvert af de tre omtalte vaccinationsscenarier. Den strategi, man evt. vil lægge for vaccination i 12 års alderen, er ikke afhængig af den valgte fremgangsmåde i spædbarnsalderen.

Man kan nemmest gennemføre vaccination af 12-årige med hepatitis B-vaccine, hvis børnene får første dosis vaccine, når de alligevel skal vaccineres med den anbefalede MFR vaccination. Børnene skal have de efterfølgende doser af hepatitis B-vaccine efter 1 og 6 måneder.

Ved vaccination af 12-årige børn kan man enten anvende *Engerix-B* eller H-

B-VAX. Mindst 95% af vaccinerede 12-årige vil efter vaccination med tre doser hepatitis B-vaccine udvikle et beskyttende immunsvær mod HBV.

## Viden om og holdning til hepatitis B og hepatitis B vaccination

Et led i herværende MTV har været at gennemføre en landsdækkende interviewundersøgelse i form af strukturerede telefoninterview med forældre/vordende forældre.

Formålet var at afdække forældrenes viden om hepatitis B, samt de pågældendes vilje til at lade deres børn vaccinere mod sygdommen under forskellige omstændigheder.

Der er gennemført 225 strukturerede telefoninterviews med tilfældigt udtrukne forældre til børn under 15 år samt vordende forældre. Der foreligger dels generelle socioøkonomiske informationer samt oplysninger om familiestruktur mv., dels oplysninger om svarpersonernes viden om og holdning til børnevaccination mod hepatitis B. Hovedresultaterne er, at størstedelen af de adspurgte, 86%, havde hørt om hepatitis B. De havde en ret realistisk opfattelse af sygdommens hyppighed i form af det årlige antal nye tilfælde i Danmark, idet flest foreslog ca. 100 årlige tilfælde. Mens 48% umiddelbart ønskede deres børn vaccineret, var 20% under alle omstændigheder ikke indstillet herpå.

Flest forældre (60% af alle) foretrak en kombinationsvaccine frem for separat vaccination. Det samlede antal indsprøjtninger, der var acceptabelt for forældrene på én dag, dvs. pr. lægebesøg, var lavt: ét eller højst to »stik«.

Flere, 13%, gav udtryk for, at endnu en vaccine i børnevaccinationsprogrammet kunne påvirke deres holdning til hele programmet og dermed medføre en risiko for en generelt lavere vaccinationstilslutning end i dag. Konklusionen er, at sygdommen hepatitis B langt fra er ukendt i befolkningen. Der var en betydelig spontan vilje til vaccination mod hepatitis B, når man tager i betragtning, at der ikke blev givet megen baggrundsinformation i forbindelse med interviewspørgsmålene.

Ud fra besvarelsene må man konkludere, at generel hepatitis B vaccination vil kunne iværksættes, hvis man ønsker det. Besvarelsene viser dog, at man ikke samtidig vil kunne stille alle tilfreds, da to næsten lige store grupper synes at foretrække en kombinationsvaccine henholdsvis en separat vaccine. Da adgang til en separat vaccine er en betingelse for at kunne fravælge hepatitis B vaccination, kunne man overveje at lade dette veje tungt, i hvert fald i en introduktionsperiode, i forbindelse med en eventuel indførelse af et generelt vaccinationstilbud.

## Sundhedsøkonomisk analyse

Der er udført basisberegninger ud fra tre forskellige økonomiske scenarier. Det *første* er en fortsættelse af det eksisterende vaccinationsprogram DiTeKiPol/Act-Hib med tilbud om yderligere vaccination med Engerix B. Her antages det, at 67.000 børn vil blive vaccineret (pr. år), og at omkostningerne ved vaccinationen sættes til vaccinsens pris, som er 375 kr. Fra dette bør så trækkes de udgifter, der i dag afholdes til vaccination af voksne. Der bliver solgt 55.000 doser vaccine om året, svarende til at 18.333 voksne personer bliver vaccineret. Sættes omkostningerne til dette til 375 kr. (idet der ses bort fra ekstraomkostninger til konsultation i forbindelse med vaccinationen), får man en besparelse, når voksenvaccination bortfalder. Denne besparelse skal dog diskonteres tilbage for at være sammenlignelig med udgiften ved vaccinationsprogrammet.

Det *andet* økonomiske vaccinationsscenario i basisberegningen er vaccination for hepatitis B alene i 12 års alderen. Her vil vi (som ved vaccination af spædbørn ovenfor) antage, at udgiften ved hvert af de tre stik er 125 kr. til vaccinen. Da der imidlertid er et vist frafald, således at der skønsmæssigt kun møder 80% af en årgang, og ved hvert efterfølgende stik kun 80% af antallet, som var mødt ved det foregående, fås en samlet vaccinationsudgift på 16.348.000 kr. I alt er det således kun 51% af en årgang, som er beskyttet, og kun for denne del bortfalder de senere udgifter til voksenvaccination. Ved den efterfølgende sammenligning med besparelser ved færre sygdomstilfælde, må det så også indregnes, at kun godt halvdelen af de tidligere sygdomstilfælde vil falde bort.

Det *trede* økonomiske vaccinationsscenario i basisberegningen er overgang til seksvalent vaccine i spædbørnsalderen, med alternativt tilbud om den nuværende vaccine til de forældre, som ikke ønsker deres børn vaccineret mod hepatitis B. For dette scenarie foreligger der ikke registrerede prisoplysninger. Det er imidlertid ved forespørgsel til producenterne (GlaxoSmithKline og Aventis Pasteur Merieux) blevet oplyst, at vaccinen vil kunne leveres til en pris, der ikke overstiger den pris, som betales for den vaccine, der bruges p.t. Det betyder, at man reelt kan opnå hepatitis B vaccination for en merpris på 0 kr. Scenariet er derfor medtaget under denne forudsætning.

Den økonomiske vurdering af vaccinationsprogrammet viser, at der med det antal årligt smittede, der kan anses for realistisk, vil være ret store omkostninger forbundet med spædbørnsvaccination. Ved vaccination i 12 års alderen er omkostningsniveauet lavere men må stadig betegnes som ganske højt, når det holdes op imod de sundhedsmæssige effekter af vaccinationen. På grund af særlige forhold ved prisstrukturen for de relevante vacciner vil man kunne gennemføre spædbørnsvaccination med den seksvalente vaccine uden at det koster mere end det aktuelle vaccinationsprogram, men denne gevinst kan næppe rimeligt henføres til vaccinationen som sådan. Vaccination for hepatitis B i forbindelse med børnevaccinationsprogrammet kan derfor ikke umiddelbart anbefales ud fra en økonomisk synsvinkel.

## Samlet konklusion og anbefaling

Hepatitis B er en alvorlig infektionssygdom. Hepatitis B er vidt udbredt på globalt plan og er årsag til betydelig sygelighed og dødelighed i den 3. verden. Kronisk forløb ses hos få procent, når smitte finder sted i voksenalderen. Sjældne – men alvorlige – følgetilstande til kronisk infektion i form af skrumpelever, leversvigt og leverkræft ses efter 20-40 års forløb. Danmark har – som det øvrige Skandinavien – en af verdens laveste forekomster af hepatitis B både målt ud fra antallet af nye tilfælde af hepatitis B og målt ud fra antallet af kroniske tilfælde. Forekomsten har været konstant lav i de seneste 10 år. Der er på nuværende tidspunkt intet, der tyder på, at den samlede sygdomsbyrde eller antallet af dødsfald forårsaget af hepatitis B vil ændre sig i den nærmeste fremtid. Der findes effektive og sikre vacciner mod hepatitis B. Vaccinerne kan enten gives som tillæg til det eksisterende børnevaccinationsprogram, eller ved at der anvendes nye kombinationsbørnevacciner, der også indeholder hepatitis B vaccine. Befolkningen har generelt en betydelig viden om hepatitis B. Holdningen til hepatitis B vaccination er overvejende positiv. En stor gruppe ønsker dog at kunne til- eller fravælge hepatitis B vaccination af deres børn. Den sundhedsøkonomiske analyse viser at tillæg af en separat hepatitis B vaccination til det eksisterende børnevaccinationsprogram vil føre til øgede økonomiske udgifter for samfundet. Hvis vaccination indføres med anvendelse af nye kombinationsvacciner, kan det gøres uden umiddelbare merudgifter.

*Fordelene* ved at indføre hepatitis B vaccination som en del af børnevaccinationsprogrammet vil være at antallet af akutte hepatitis B tilfælde vil kunne reduceres fra de nuværende minimum 120 tilfælde årligt til næsten 0, og at ca. 20 nye tilfælde af kronisk hepatitis B årligt vil kunne undgås. Denne effekt vil dog tidligst begynde at vise sig om ca. 15 til 20 år. Efter mange år (min. 40-50 år) vil vaccination føre til at man årligt undgår et mindre antal dødsfald (mindre end 10 årligt) pga. kronisk leversygdom. Andre afledte fordele vil indfinde sig i løbet af væsentligt kortere tid. Det drejer sig især om at man undgår at skulle vaccinere børn i daginstitutioner, der huser børn med kronisk hepatitis B. Ligesom patienter med kronisk hepatitis B formentlig vil opleve en aftagende risiko for stigmatisering.

*Ulemperne* ved at indføre hepatitis B vaccination er den økonomiske udgift, der dog muligvis helt vil kunne undgås afhængig af om vaccination indføres som tillæg til de eksisterende vacciner eller indføres under anvendelse af nye kombinationsvacciner. Desuden synes der at være en mulig risiko for at tillæg af yderligere en vaccine til det eksisterende vaccinationsprogram, vil kunne mindske tilslutningen til det samlede børnevaccinationsprogram.

Arbejdsgruppen finder at en samlet anbefaling afhænger af den vægt, som man vil lægge på henholdsvis fordele og ulemper.

# Summary

## Background

The hepatitis B virus (HBV) can cause acute and chronic infection and thereby give rise to both acute, but also chronic inflammation of the liver. Chronic infection leads to a long-term risk for developing serious sequelae or so-called late complications manifested by cirrhosis of the liver and liver cancer. These sequelae appear 10-40 years after the patient first contracted the infection.

Worldwide, approximately 350 million people suffer from chronic hepatitis B, with the majority infected at birth. WHO estimates that 25-30% of those infected at birth will die of HBV-related liver cancer or cirrhosis if they are not treated.

Hepatitis B vaccines have been on the market for 20 years, both as a single hepatitis B vaccine and in vaccine that combines hepatitis B with other vaccines against children's diseases.

Set against the background of an increasing annual incidence of hepatitis B, WHO has previously recommended that all member countries include hepatitis B vaccine in their national immunization programmes. To date, a large number of European countries (Belgium, France, Italy, Portugal, Switzerland, Spain and Germany) have introduced hepatitis B vaccine into their programmes. Some countries have started by vaccinating young people, while others have introduced children's immunization or have vaccinated both groups.

To date, the UK, Holland, Ireland and the Scandinavian countries have not introduced immunization against hepatitis B.

HBV infection can be transmitted sexually, by contact with blood and unsterilized needles and syringes, as well as 'vertically' from an infected mother to her child at birth. HBV can also be transmitted 'horizontally', e.g. from child to child contact in daycare facilities, between family members, or in other household settings.

In Denmark, hepatitis B is mostly spread through sexual contact, or amongst injecting drug addicts. The incidence of infection is therefore very unevenly distributed in the Danish population. Additionally, recent immigrants from the so-called high-endemic areas (especially Southeast Asia and Africa) have considerably added to the total incidence of hepatitis B in Denmark.

## Purpose

In order to obtain a total evaluation of the consequences of the introduction of hepatitis B vaccinations as one element of the children's immunization programme in Denmark, it was decided to undertake a medical technology assessment covering the following:

- i) a thorough description of the present and future epidemiology of hepatitis B in Denmark – with and without the introduction of hepatitis B immunization
- ii) a description of the different hepatitis B vaccines, including the new combined vaccines where hepatitis B vaccine is included with other vaccines given to children
- iii) a description of the protective effectiveness of hepatitis B vaccine
- iv) an evaluation of parents' knowledge about hepatitis B and their acceptance of hepatitis B immunization
- v) an evaluation of the consequences for the health sector of a hepatitis B immunization programme
- vi) an evaluation of the financial implications for the health service.

Other initiatives, including effective screening of pregnant women to prevent vertical transmission of the disease, can also be important, e.g. for reducing disease and death caused by hepatitis B. However, a discussion of this issue lies outside the scope of the present report.

Immunization against Hepatitis B can be implemented from a choice of different strategies, including the vaccination of all newborn infants. In order to respect the existing and well-functioning children's immunization programme, this report will focus on strategies that can be combined with the existing vaccination of children at 3, 5 and 12 months of age, as well as with the MMR vaccination of 12-year-old children.

## Epidemiology

Over the last 20 years the number of reported new cases in Denmark of viral hepatitis B has gradually declined and now stands at approx. 50 per year. On the other hand, the number of persons suffering from chronic viral hepatitis B has not altered much. Today, the total number of sufferers with chronic HBV infection is estimated at approx. 9,000 persons – i.e. slightly less than in 1975. Allowing for the fact that a number of immigrants have arrived in Denmark suffering from chronic viral hepatitis B, the total represents a significant fall in the incidence of HBV infection in the Danish-born population. If the numbers of new immigrants decrease then a continuing decline in the total incidence of chronic viral hepatitis B is forecast for the next 10-20 years.

The actual incidence of new viral hepatitis B infections can only be determined

approximately, but data from the National Hospital Discharge Register indicates that approx. 120 persons were hospitalized annually with acute hepatitis B. Based on these and other reports it is estimated that 120-300 new cases of the disease occur annually, with a total of 350-1,000 newly infected persons per year. These infections appear to result in one death every second year as a result of acute liver failure. Although approx. 5% of the total numbers of infections lead to chronic infections, and although approx. 5% of chronic infections subsequently lead to cirrhosis of the liver and liver cancer, the assessment is that the present number of total infections will lead to less than 10 deaths annually as a result of chronic liver disease. In the light of existing preventive measures already in place, it appears that the risks are extremely low regarding the important issue concerning infections of newborns and young children. Large numbers of new cases of hepatitis B amongst infants are not expected in future.

## Vaccines

*Engerix B* and *H-B-VAX* are safe and effective vaccines against Hepatitis B. Either of these vaccines can be administered to children in addition to the combined DTaP-IPV/ACT-Hib pentavalent vaccines currently used in the children's immunization programme in Denmark. The use of one of these vaccines against hepatitis B means that children will receive two needle pricks on each visit to their general practitioners for their vaccinations at 3, 5 and 12 months of age.

At least 95% of these infants vaccinated in this way will be protected against HBV infection. By simultaneously receiving the DTaP-IPV/ACT-Hib vaccine they will be satisfactorily covered against diphtheria, tetanus, pertussis, polio and Hib.

Conclusion: Hepatitis B vaccination of infants can only be introduced as one element of the children's immunization programme in Denmark in situations where children receive the vaccine (*Engerix B* or *H-B-VAX*) at the same time as they receive their DTaP-IPV/ACT-Hib vaccinations.

*Procomvax*, which is a combined hepatitis B/Hib vaccine, is both effective and safe to use. The Hib vaccine in *Procomvax* contains a different protein carrier than the Hib vaccine currently used in Denmark. This vaccine can be administered to Danish children in the same way as other Hib vaccines. The vaccine is not recommended for use in Arctic communities (e.g. Greenland), where the incidence of Hib infection is high.

Danish children can receive *Procomvax* as a separate needle prick at the same time as they receive their DTaP-IPV/ACT vaccination. This method means that children will receive two needle pricks on each visit to their general practitioners for their vaccinations at 3, 5 and 12 months of age.

At least 95% of these infants vaccinated in this way will be protected against HBV infection. By simultaneously receiving the DTaP-IPV/ACT-Hib vaccine they will be satisfactorily covered against diphtheria, tetanus, pertussis, polio and Hib.

Conclusion: Hepatitis B vaccination of infants can only be introduced as one element of the children's immunization programme in Denmark in situations where children receive *Procomvax* at the same time as they receive their DTaP-IPV/ACT vaccinations.

*Hexavac* is a new hexavalent vaccine that offers protection with one needle prick against a total of six diseases, including hepatitis B. The vaccine's effectiveness and safety has been proved in nine clinical trials, and in addition the vaccine's safety profile has been assessed from the use of 3 million doses. Furthermore, results from one clinical trial in Sweden have been presented from an immunization programme at 3, 5 and 12 months of age, which is the same as the one used in Denmark.

At least 95% of the infants vaccinated can be expected to receive protection against HBV infection if *Hexavac* were to be used in a Danish immunization programme. Simultaneously, they will be satisfactorily covered against diphtheria, tetanus, pertussis, polio and Hib.

Conclusion: On the basis of the documentation presented *Hexavac* is suitable for use in the Danish immunization programme.

*Infanrix HeXa* is a new hexavalent vaccine that offers protection with one needle prick against a total of six diseases, including hepatitis B. The vaccine's effectiveness and safety has been proved in nine clinical trials, and in addition the vaccine's safety profile has been assessed from the use of 2.7 million doses. Additionally, results have been presented from two clinical trials carried out in Italy and Slovakia, where the immunization timetable (i.e. vaccinations at 3, 5 and 12 months of age) is the same as the one used in Denmark.

At least 95% of the infants vaccinated will be protected against HBV infection if *Infanrix HeXa* were to be used in a Danish immunization programme. Simultaneously, they will be satisfactorily covered against diphtheria, tetanus, pertussis and polio.

Even though the results from the Italian and Slovakian trials respectively provide a good basis for the vaccine to provide adequate protection in Denmark against Hib, this requires to be documented in clinical trials in Scandinavia. A trial has just begun with children participating from the Scandinavian countries. Results are expected to be presented within two years.

In principle, immunization of 12-year-olds can be carried out using any one of the three immunization scenarios described. Any future strategy that is



adopted for immunization of 12-year-olds is not dependent on the options chosen for infants.

It is easiest to introduce hepatitis B vaccination of 12-year-olds if children are given their first dose of the vaccine at the same time as they receive their recommended MMR vaccination. Children need to receive their follow-up doses of hepatitis B vaccine after 1 and 6 months.

Either Engerix-B or *H-B-VAX* can be used to immunize 12-year-olds. At least 95% of the 12-year-olds vaccinated can be expected to receive protection against HBV infection after 3 doses of the vaccine.

## Knowledge about, and attitudes to hepatitis B and hepatitis B immunization

One element of the current medical technology assessment involved national interview research in the form of structured telephone interviews with parents and prospective parents.

The purpose was to reveal parents' knowledge about hepatitis B, as well as their intentions in respect of allowing their children to be vaccinated against the disease under different circumstances.

A total of 225 structured interviews were carried out with randomly selected parents of children aged 15 years and under, and with prospective parents. The data collected was partly socio-economic, with information about the family structure etc., and partly revealed the responding persons' knowledge about, and attitude to children's immunization against hepatitis B. The main conclusion was that the majority of those questioned (86%) had heard about hepatitis B. They had a very realistic view of the frequency of the disease in terms of the annual number of newly infected cases in Denmark, in as much that most suggested the level was approx. 100 cases annually. Although 48% wanted to have their children vaccinated immediately, 20% were not in favour under all circumstances.

Most parents (60%) preferred a combined vaccine as opposed to separate vaccines. The total number of needle pricks that parents found acceptable on one visit to a doctor was low: e.g. maximum one or two needle pricks.

Some of those interviewed (13%) expressed the view that yet another vaccine in the immunization programme could affect their attitude to the whole programme and thereby lead to the risk of a generally lower level of support for vaccinations than is currently the case. The conclusion is that hepatitis B is certainly well recognised amongst the population. There was a significantly spontaneous acceptance of the need for immunization against hepatitis B, when taking into consideration that not much background information was provided in connection with the interview questions.

Apart from the answers provided, one can conclude that general hepatitis B immunization will only be carried out on request. However, the answers showed that it is not possible to satisfy everyone, because two nearly equal groups appear to prefer a combined vaccine and a separate vaccine respectively. Although access to a separate vaccine is one way of opting out of immunization against hepatitis B, this option needs to be seriously considered, at least in the trial period in connection with the future introduction of a general immunization offering.

## Analysis of the health economic implications

Basic calculations have been made covering three different scenarios.

*The first scenario* is a continuation of the existing DTaP-IPV/ACT-Hib immunization programme with the offer of an additional *Engerix B* vaccination against HBV, where it is assumed that 67,000 children (per year) will be vaccinated, and that the cost of immunization is set at the total vaccine price of DKK 375 per child. The current cost of vaccinating adults can then be subtracted from this figure. This amounts to 55,000 annual doses of vaccine sold, which is equal to 18,333 adults vaccinated. If the cost of this is set at DKK 375 per vaccine (which does not include the additional consulting costs in connection with immunization), there will be a saving caused by the discontinuation of immunization of adults. This saving must, however, be discounted appropriately for comparison with the cost of the immunization programme.

*The second scenario* involves the one-off immunization of 12-year-olds for hepatitis B. It can be assumed that the cost of each of the three doses is similar to the cost of the vaccine for infants described above, namely DKK 125 per dose. However, there is a certain drop-out, in as much that it is known that only 80% of this age group present themselves, with only 80% of this attending group returning after the first visit. This leads to a total immunization cost of DKK 16.348 million. In all, only 51% of 12-year-olds are immunized in any one year, and the savings connected with reduced adult immunization at a later date pertain only to this group. When comparing this scenario with the others, this reduction of about one half of the numbers immunized should also be taken into consideration.

*The third scenario* involves a change to the hexavalent vaccine for the infant group, with an alternative offering of the current DTaP-IPV/ACT-Hib vaccine for those parents that do not wish to have their children immunized against hepatitis B. There is no price information available for this scenario. However, following enquiries to the manufacturers (GlaxoSmithKline and Aventis Pasteur Merieux), the present position appears to be that the vaccine will be available at a price that is no more expensive than the cost of the vaccines currently in use. Thus, this scenario is based on the assumption that hepatitis B vaccine will be available at no additional cost.

The analysis of the health economics shows that based on an estimate for the annual number of infections considered to be realistic, there will be substantial net costs associated with the vaccination of infants. These costs are lower in the case of immunization of 12-year-olds but they are still relatively high when considered in relation to the health benefits of vaccination against hepatitis B. Due to the specific circumstances of the price structure for the relevant vaccines it is possible to introduce infant immunization using the hexavalent vaccine at a cost no greater than that of the current immunization programme, but this can hardly be considered as a health economic consequence of vaccination per se. Vaccinations against hepatitis B in connection with the children's immunization programme can therefore not be directly recommended from a financial standpoint.

## Overall conclusion and recommendation

Hepatitis B is a serious infectious disease. It is a serious global public health problem, and is the cause of a significant level of disease and death in third world countries. Chronic infection only manifests itself in a small percentage of infected adults. Rare, but serious consequences of chronic infection develop after 20-40 years in the form of cirrhosis of the liver, liver cancer and liver failure. In common with the rest of Scandinavia, Denmark has one of the lowest incidences of hepatitis B, both in terms of the numbers of new cases of hepatitis B, and the total number of chronic infections. The incidence of hepatitis B has been consistently low over the last 10 years. At present, there are no indications that the total incidence of the disease or the number of deaths as a result of hepatitis B will change in the foreseeable future. Safe and effective vaccines against hepatitis B are available. Vaccines can either be given as a supplement to the existing children's immunization programme, or through the use of the new combined vaccines that also include protection against hepatitis B. In general terms, the population is well informed about hepatitis B. The attitude towards hepatitis B immunization is mostly positive. A sizeable group of parents wishes to decide whether to opt for, or opt-out of hepatitis B immunization for their children. The analysis of the financial implications shows that the addition of separate hepatitis B vaccinations in conjunction with the current children's immunization programme will lead to a greater cost burden for society. No additional direct costs would be incurred through the use of the new hexavalent combined vaccines.

*The advantages* of introducing hepatitis B vaccinations as one element of the children's immunization programme will be that the number of cases of acute hepatitis B will probably fall from the present level of 120 cases annually to almost zero, and approx. 20 new reported cases of chronic hepatitis B will be avoided. However, the effect will only manifest itself in approx. 15-20 years. After many years (minimum 40-50), immunization will lead to a smaller number of deaths (less than 10 per year) as a result of chronic liver disease. In the short term there will be other related benefits. In particular, children will not

need to be vaccinated in daycare centres where there are children with chronic hepatitis B. Similarly, patients with chronic hepatitis B will run a smaller risk of being stigmatized.

*The disadvantages* of introducing hepatitis B vaccinations are the financial costs, although it is possible that these may be completely avoided depending on whether immunization is introduced as a supplement to the existing vaccines or whether it is introduced in the form of new combined vaccines. Additionally, it appears that there is a possible risk in connection with the introduction of an additional vaccine to the existing immunization programme in terms of a lower take-up of the total children's immunization programme.

The working group concludes that an overall recommendation depends on the emphasis that one places on the advantages and disadvantages respectively.

## Litteratursøgning

Den foreliggende rapport baserer sig på litteratursøgning gennemført ved hjælp af Medline, Rigshospitalets bibliotek og Danmarks Natur- og Lægevidenskabelige Bibliotek. Undersøgelser, der er gennemført fra 1970-1980, er blevet gennemgået mhp. at belyse prævalens i Danmark i 1980. Litteratur fra 1995-2002 er prioriteret mhp. at belyse incidens, prævalens, sygdommens forløb og behandling i 2002. Yderligere referencer er blevet identificeret ved gennemgang af de eksisterende publicerede undersøgelser.

# Hepatitis B virus

## – sygdom og udbredelse

### Indledning

Hepatitis B virus (HBV) kan give akut og kronisk infektion og dermed fremkalde både akut, men også kronisk *leverbetændelse* (hepatitis). I virusoverfladen findes overfladeantigenet HBsAg. HBV infektion diagnosticeres ved at påvise HBsAg i blodet.

Er en patient blevet smittet med HBV, kan dette vise sig ved en akut hepatitis. I mere end 95% af tilfældene bliver patienten atter helt rask. HBsAg forsvinder, og man kan i blodprøver påvise antistoffet anti-HBs, som viser, at patienten nu er immun over for HBV.

En patient, der er blevet smittet med HBV kan også have en såkaldt subklinisk infektion – dvs. uden symptomer. En subklinisk infektion giver højere risiko for, at patienten får en kronisk infektion. Risikoen for, at sygdomsforløbet bliver subklinisk, og at infektionen dermed bliver kronisk, afhænger især af patientens alder på smittetidspunktet. Børn, der bliver smittet ved fødslen (perinatalt), vil have et subklinisk sygdomsforløb, og risikoen for, at infektionen bliver kronisk, er mere end 90%.

Kronisk hepatitis indebærer på langt sigt en risiko for, at der opstår alvorlige følgesygdomme eller såkaldte senkomplikationer i form af skrumpelever (cirrose) og leverkræft (HCC – hepatocellulært carcinom). Følgesygdommene viser sig mellem 10 og 40 år efter, at patienten er blevet smittet med sygdommen.

Kronisk hepatitis B er en af de alvorligste kroniske sygdomme på verdensplan. Der er skønsmæssigt 350 millioner virusbærere (HBsAg positive). Heraf er hovedparten blevet smittet ved fødslen. WHO skønner, at 25-30% af de patienter, der er blevet smittet ved fødslen, ville dø af kronisk leversygdom, hvis ikke de blev behandlet.

Der har været hepatitis B vaccine på markedet i ca. 20 år. Den findes som »ren« hepatitis B vaccine og som en kombination af hepatitis B vaccine og hepatitis A vaccine. Desuden har myndighederne godkendt to nye vacciner, hvor hepatitis B vaccine er kombineret med vaccine mod flere børnesygdomme.

På baggrund af et stigende antal nye tilfælde af hepatitis B pr. år har WHO tidligere anbefalet, at alle medlemslande senest i 1997 inkluderer hepatitis B vaccination i de nationale vaccinationsprogrammer. En lang række vesteuro-

pæriske lande har på nuværende tidspunkt indført hepatitis B vaccination i de faste vaccinationsprogrammer. Dette gælder Frankrig, Tyskland, Italien, Belgien, Schweiz, Portugal og Spanien. Nogle af landene er startet med at vaccinere unge, andre har indført vaccination af børn eller vaccination af begge grupper.

England, Irland, Holland og de skandinaviske lande har på nuværende tidspunkt ikke indført vaccination mod hepatitis B.

Når man ser på antallet af anmeldte akutte sygdomstilfælde samt på den påviste forekomst af kronisk HBV infektion, så er Danmark et såkaldt lavendemisk område for HBV infektion. Man har tidligere skønnet forekomsten af HBsAg-positive personer i befolkningen til at være ca. 0.1%, mens forekomsten af personer, der har udviklet antistoffer mod HBV varierer fra 1-5% afhængigt af, hvilken aldersgruppe man ser på.

HBV infektion er en seksuelt overført sygdom, der desuden smitter via blod og usterile injektioner samt »vertikalt« dvs. fra mor til barn i forbindelse med fødslen. HBV kan også overføres »horisontalt«, fx. blandt børn i institution eller blandt familiemedlemmer og andre husstandskontakter.

I Danmark bliver HBV især spredt via seksuel kontakt eller blandt stiknarkomaner. Udbredelsen af infektionen er derfor meget ujævnt fordelt i befolkningen. Desuden kan immigranter fra såkaldt højendemiske områder – specielt Sydøstasien, Afrika og Grønland – i de senere år have bidraget betragteligt til den samlede forekomst af HBV infektion i Danmark.

Overvågningen af HBV infektionens udbredelse i Danmark baserer sig først og fremmest på den anmeldelse, der sker af akutte symptomgivende sygdomstilfælde samt på data fra undersøgelser af bloddonorer. I 1970'erne og 80'erne blev der gennemført en lang række undersøgelser i forskellige befolkningsgrupper. Nye undersøgelser er kun udført i meget begrænset omfang gennem de seneste 15 år.

Der blev først indført anmeldelsespligt af kronisk HBV infektion i sommeren 2000.

Kronisk hepatitis B er en alvorlig sygdom, hvor symptomerne først viser sig efter mange år. Sygdommen har hidtil været lidet udbredt i Danmark, men ændrede demografiske og adfærdsmæssige forhold har muligvis ændret på dette. Man kan forebygge sygdommen effektivt hos den enkelte ved at vaccinere. Vaccinationen, der foregår i tre omgange, er relativt dyr.

## Formål

Med henblik på at få en total vurdering af konsekvenserne af at indføre hepatitis B vaccination som en del af børnevaccinationsprogrammet i Danmark, blev

det besluttet at gennemføre en medicinsk teknologivurdering (MTV). En sådan vurdering omfatter

- i) en udtømmende beskrivelse af hepatitis B epidemiologi i Danmark nu og i fremtiden – med og uden indførelse af hepatitis B vaccination
- ii) beskrivelse af de forskellige hepatitis B vacciner herunder nye kombinationsvacciner, hvor hepatitis B vaccine gives sammen med andre »børnevacciner«
- iii) beskrivelse af hepatitis B vaccins beskyttende effekt
- iv) vurdering af børnefamiliernes viden om hepatitis B og accept af hepatitis B vaccination
- v) vurdering af konsekvenserne af hepatitis B vaccination for den primære sundhedssektor
- vi) vurdering af de sundhedsøkonomiske konsekvenser

Andre tiltag, herunder en effektiv screening af gravide for at undgå vertikal smitteoverførsel, kan også have betydning mhp. at mindske sygelighed og dødelighed fremkaldt af HBV. Det ligger imidlertid uden for denne rapports formål at diskutere sådanne tiltag.

Hepatitis B vaccination kan gennemføres med valg af forskellige strategier, herunder gennem vaccination af alle spædbørn umiddelbart efter fødslen. For at respektere det allerede indarbejdede og velfungerende børnevaccinationsprogram, vil herværende rapport koncentrere sig om strategier, der kan forenes med de første børnevaccinationer (3, 5 og 12 mdr.) samt MFR vaccinationen, der ligger i 12 års alderen.

Andre tiltag, herunder forbedret gennemførelse af nugældende anbefaling om screening af gravide, immigranter og de kendte risikogrupper kunne have betydning for yderligere at begrænse smittespredning af hepatitis B og hermed mindske sygelighed og død forårsaget af kronisk HBV infektion. Det ligger imidlertid uden for herværende rapports formål at diskutere værdien af sådanne tiltag.

Et andet tiltag til begrænsning af følgevirkninger til kronisk hepatitis B infektion er anvendelse af medicinsk behandling. I dag anvendes allerede tre forskellige midler, men udviklingen går hurtigt, hvorfor det må forventes inden for få år, at der kan tilbydes effektiv behandling til de fleste patienter. Betydningen af disse muligheder set i relation til en ændret vaccinationsstrategi er heller ikke medtaget i herværende rapport.

## Hepatitis B virus

HBV blev påvist første gang i 1965 i blod fra en indfødt australier (aboriginal el. australneger). Man fandt en del af virusoverfladen – HBsAg – hos den undersøgte australier, da det bandt sig til et antistof, som var rettet mod



HBsAg. Antistoffet havde man fået fra en patient, der pga. blødersygdom havde fået mange blodtransfusioner (1). Da en laborant, som arbejdede med forsøgene, efterfølgende udviklede akut hepatitis B blev sammenhængen mellem HBsAg, HBV viruspartikel og symptomgivende sygdom yderligere bekræftet. Dr. Baruch Blumberg fik Nobelprisen for disse opdagelser i 1976 (1, 2).

### Viruspartiklens opbygning

HBV tilhører gruppen af såkaldte hepa-dna virus. Betegnelsen hepa-dna referer til, at virus giver anledning til hepatitis og har DNA som arvemateriale. Viruspartiklen har en diameter på 42 nm. Virus har en ydre kapsel, der indeholder overfladeantigenet – HBsAg (s for surface). Den ydre kapsel rummer viruskernen, der indeholder kerneantigenet HBcAg (c for core) og det såkaldte HBe-antigen (HBeAg) samt virus arvematerialet HBV DNA og HBV DNA polymerasen – et enzym, der medvirker ved nydannelse af virus (3-5). Virus kan på baggrund af variation i HBsAg inddeles i fire større undertyper (adw, adr, ayw, ayr). Denne inddeling har væsentligst interesse i befolkningsundersøgelser og i udredning af smitteveje (6).

HBeAg er en underbestanddel af HBcAg. Man kan hos nogle patienter påvise HBeAg i blodet. Dette er et indirekte – men upræcist – udtryk for, at blodet indeholder meget virus, og at virus nydannelsen er stor. Undersøgelse for HBeAg i blodet har derfor traditionelt været brugt til at vurdere, hvor meget virus en patient har. Der er imidlertid beskrevet ændringer (mutationer) i HBV's arveanlæg for HBcAg, som fører til, at HBV ikke danner HBeAg. Patienter, der har virus med sådanne mutationer, kan stadig have meget virus i blodet til trods for, at man ikke kan påvise HBeAg. Det bedste og mest direkte mål for mængden af virus i blodet er HBV-DNA, som kan måles ved hjælp af såkaldt PCR teknik (polymerase-chain-reaction el. genforstærkningsteknik) (3, 4).

Arvematerialet – det såkaldte genom – er en delvist dobbeltstregen cirkelformet DNA-streng på næsten 3200 basepar. Virusgenomet har fire delvist overlappende gener: »s« som koder for HBsAg, »x« der koder for 2 proteiner, der aktiverer transkriptionen – en del af virusnydannelsen –, »c« som koder for HBcAg, og »p« som koder for HBV DNA polymerasen.

### HBV og immunsystemet

Immunsystemets antistofsvær (det såkaldte humorale immunrespons) på infektion med HBV består i, at der dannes antistof mod HBsAg (anti-HBs), antistof mod HBcAg (anti-HBc) og antistof mod HBeAg (anti-HBe). Anti-HBs er til stede hos stort set alle personer, som har skilt sig af med HBV efter en akut HBV-infektion, eller som er blevet vaccineret mod hepatitis B (5). Forekomst af anti-HBs efter overstået infektion giver livsvarig immunitet mod hepatitis B. Anti-HBc er til stede hos alle personer, der er blevet raske efter en akut HBV-infektion, men betyder i modsætning til anti-HBs ikke altid, at personen er blevet immun over for sygdommen (3). Man kan påvise anti-HBe hos personer, som har haft HBV-infektion, men også hos personer som har en infektion. Hvis man kan påvise anti-HBe, men ikke HBeAg, er dette oftest udtryk for,

at der er en ringe mængde HBV i blodet. Hvis man derimod kan påvise HBeAg men ikke anti-HBe, er dette udtryk for, at der er meget HBV i blodet.

Når HBcAg eller dele heraf viser sig på overfladen af leverceller, der er inficeret med HBV, tiltrækker det hvide blodlegemer fra det såkaldt »cellulære immunsystem«. Reaktionen i det cellulære immunsystem bestemmer, om patienten bliver rask efter HBV-infektionen, eller om infektionen bliver kronisk. Hvis det cellulære immunsystem er aktivt nok, bliver alle leverceller, der er inficerede med HBV, ødelagt, dermed bliver HBV fjernet fra organismen.

Nyfødte børn har et umodent cellulært immunsystem. 90-95% af børn, der bliver smittet med HBV ved fødslen, får derfor en kronisk infektion. 30% af småbørn og lidt ældre børn, der bliver smittet, får en kronisk infektion. Ca. 5% af voksne, der bliver smittet, får en kronisk infektion (3, 7).

### Den akutte HBV infektion

Forløbet af en primær HBV infektion varierer betydeligt. Sygdommen kan vise sig på flere måder lige fra en ikke-symptomgivende (subklinisk) infektion til såkaldt fulminant hepatitis (se senere).

Den akutte infektion, hvor patienten får symptomer, kan inddeles i fire faser:

- Inkubationsperioden – fra smitte til symptomer
- Den såkaldt præikteriske fase – før udvikling af gulsot
- Den såkaldt ikteriske fase – gulsot
- Rekonvalescensfasen

Inkubationsperioden varer fra 1 til 6 måneder. De fleste får dog symptomer efter 2-4 måneder.

I den præikteriske fase får den smittede influenzalignende symptomer med feber, appetitløshed og kvalme, ledsymptomer og evt. udslæt. Symptomerne varer i 7-10 dage.

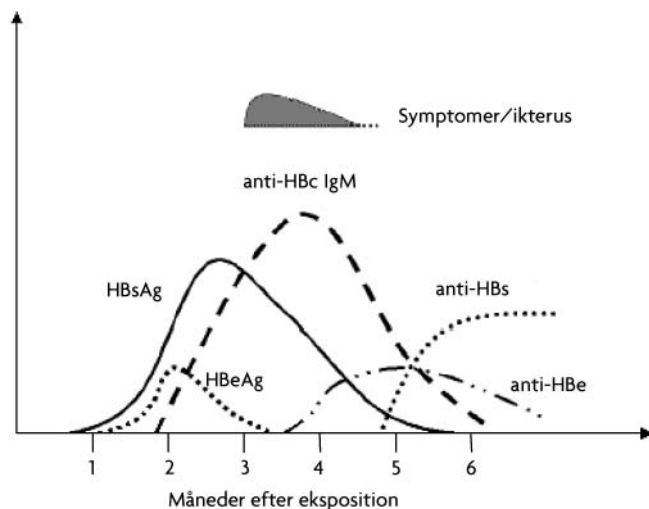
I den ikteriske fase har den smittede gulsot, er træt, mangler appetit, har smerter under nedre højre ribbenskant, mørk urin og evt. lys afføring. I forbindelse med sygdommen kan andre organer (fx. nyrerne) være påvirket. Dette skyldes, at der dannes og aflejres komplekser (sammenklumpninger) af HBV antigener og modsvarende antistoffer i de påvirkede organer (8).

I rekonvalescensfasen er patienten præget af langvarig og udtalt træthed.

Diagnosen – HBV-infektion – bliver ikke kun stillet ud fra symptomerne. Man stiller den endelige diagnose ved at påvise HBsAg i blodet. Hvis man ønsker at få diagnosen bekræftet yderligere, eller hvis HBsAg er negativ, supplerer man med en såkaldt IgM anti-HBc test. Den vil også være positiv sent i forløbet i det såkaldte »diagnostiske vindue«, dvs. den tid, der går fra HBsAg forsvinder,

til anti-HBs kan påvises. Det såkaldt »prækliniske diagnostiske vindue« er betegnelsen for den periode, der går fra smittetidspunktet til den smittede bliver HBsAg positiv (Figur 1).

**FIGUR 1** Forløbet af den akutte hepatitis B infektion



Kun 20-40% af voksne patienter får synlig gulsot (9). De resterende har ingen symptomer eller så få, at de ikke bliver opdaget. Det subkliniske forløb er endnu hyppigere hos børn under 3 år, hvor immunsystemet ikke er fuldt udviklet, hos patienter med Downs syndrom (mongoler), og hos patienter, hvis cellulære immunsystem i forvejen er defekt. Det drejer sig om HIV-positive patienter og dialysepatienter samt patienter, som får medicin, der hæmmer immunsystemet (fx. patienter i behandling med binyrebarkhormon eller cancer kemoterapi) (8, 10).

I Danmark resulterer en akut ny HBV infektion, hvor patienten har symptomer, gennemsnitlig i 8-10 dages indlæggelse og efterfølgende sygemelding på 7-8 uger (6).

### Fulminant hepatitis

Fulminant hepatitis er betegnelsen for en tilstand, hvor patienten, inden for 8 uger efter at have fået symptomer på hepatitis B, udvikler akut leversvigt med påvirkning af bevidsthedstilstanden (8). Mindre end 1% af de personer, der har symptomer på hepatitis B, udvikler fulminant hepatitis. Fulminant hepatitis opstår, fordi immunsystemet reagerer meget voldsomt på HBV-infektionen (8, 11, 12).

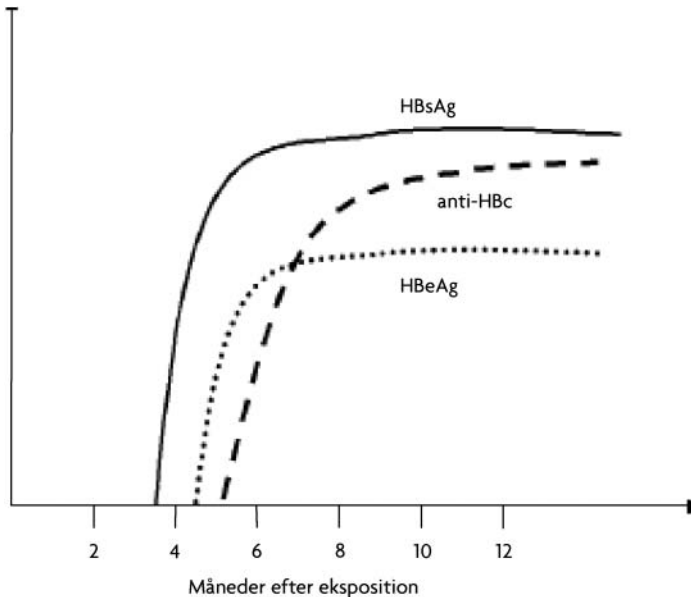
Der findes ikke nogen specifik behandling af akut hepatitis B eller af fulminant hepatitis. Siden 1990 har man tilbudt og udført levertransplantationer på Rigs-

hospitalet i Danmark som behandling af livstruende leversygdom. Seks patienter med fulminant hepatitis B har fået levertransplantation (13).

### Den kroniske HBV infektion

Man stiller diagnosen kronisk HBV infektion ved at påvise HBsAg i blodet to gange med mindst 6 måneders mellemrum (Figur 2).

**FIGUR 2** Udvikling af kronisk hepatitis B infektion



Kronisk HBV infektion er en dynamisk tilstand. Immunsystemets reaktion, mængden af virus, graden af leversygdom og symptomerne ændrer sig over tid. Hvordan det ændrer sig, afhænger især af balancen mellem nydannelse af virus og immunsystemets funktion hos den smittede. Immunsystemets forsvarsmekanisme består som tidligere beskrevet af flere dele, som hver især bidrager til at stoppe nydannelsen af virus og efterfølgende inaktivere HBV (14).

Hos børn, der får hepatitis B ved fødslen, er den kroniske tilstand præget af omfattende virusnydannelse. Man kan påvise HBeAg og høj koncentration af virus DNA i blodet. Samtidig vil der imidlertid være lave eller normale levertal. Dette er udtryk for, at sygdomsaktiviteten i leveren er beskedne. Denne fase kaldes immuntolerancefasen.

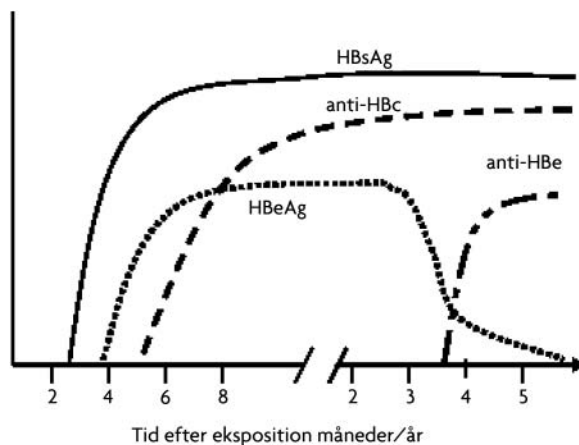
Forløbet af kronisk HBV infektion hos voksne kan opdeles i en første fase med stor virus nydannelse og udtalt betændelsesreaktion i leveren og en senere fase, hvor der kun dannes virus i ringe omfang, og hvor leverbetændelsen forsvinder. Voksne patienter vil i den tidlige fase af sygdommen have HBeAg og en høj koncentration af virus DNA i blodet. Derudover vil levertallet være forhøjet.

Dette er udtryk for en mere udtalt betændelsestilstand i leveren, der medfører levercelledød (immunreaktionsfasen) (15, 16).

Hos en voksen person, der har et velfungerende immunforsvar, vil en kronisk HBV-infektion som regel på et eller andet tidspunkt overgå fra fasen med aktiv leversygdom til en tilstand, hvor vedkommende er rask virusbærer. Dette ses ved, at den smittede skiller sig af med HBeAg og danner antistoffet anti-HBe. Dette skift fra positivt HBeAg til positivt anti-HBe kaldes ofte *serokonversion* og sker spontant hos ca. 10% af patienterne pr. år. Serokonversionen viser, at der er sket et markant fald i virus DNA. Samtidig hermed bliver levertallet normalt, og de forandringer, leverbetændelsen har medført, bliver gradvist bedre (Figur 3). Patienten er hermed kommet over i den inaktive fase, og risikoen for at udvikle skrumpeliver og leverkræft er nu betydeligt mindre (17-19).

Sandsynligheden for, at en person overgår fra den HBeAg positive fase til den anti-HBe positive fase, er meget afhængig af alderen på smittetidspunktet (Figur 3). En amerikansk undersøgelse fra 1997 viser, at der i aldersgruppen 5-19-årige var 15%, som skiftede fase over en 3-årig periode (20). Dette fund er blevet underbygget af få andre undersøgelser, der vedrører både asiatiske, afrikanske og kaukasiske patienter (21-24).

**FIGUR 3** Serokonversion i forløbet af den kroniske hepatitis B infektion. Se tekst



Der findes på nuværende tidspunkt kun få undersøgelser, som fremadrettet (prospektivt) og gennem en længere årrække har fulgt og beskrevet det naturlige sygdomsforløb hos patienter, der har kronisk HBV-infektion og positiv HBeAg, men som ikke har nogen synlige tegn på leversygdom (20).

En del af de personer, der udvikler antistoffer mod HBeAg, vil efterfølgende ligeledes udvikle antistoffer (anti-HBs) mod HBsAg. Hastigheden, hvormed dette sker, er dog kun på  $\frac{1}{2}$ -1% pr. år (24,25) (Figur 3).

## Medicinsk behandling af kronisk hepatitis B

Det umiddelbare formål med medicinsk behandling af kronisk hepatitis B er at fjerne infektionen helt eller at hindre virus i at formere sig. Det primære behandlingsmål er derfor at fremkalde et skift fra den HBeAg positive fase til den anti-HBe positive fase. Derved bliver betændelsesaktiviteten mindsket, og på længere sigt mindsker man risikoen for, at patienten udvikler skrumpelever og leverkræft. Man tilbyder behandling for kronisk hepatitis B, hvis man kan påvise HBeAg eller HBV DNA i blodet, hvis levertallet er forhøjet, og hvis der i levervævet er betændelses- eller bindevævsforandringer fremkaldt af HBV.

Når man vurderer effekten af behandling for hepatitis B, er det vigtigt at holde sig for øje, at et skift fra den HBeAg positive fase til den anti-HBe positive fase også kan ske uden behandling. Det sker i gennemsnit for 10% af patienterne pr. år (10, 26).

For få år siden var alfa-interferon det eneste registrerede lægemiddel til at behandle kronisk hepatitis B med. Interferon virker både på immunsystemet og på betændelsestilstanden. Den samlede effekt af behandlingen er, at immunsystemet bliver styrket til at fjerne de leverceller, hvor virus formerer sig aktivt. Med denne behandling øges sandsynligheden for at skifte fra HBeAg positiv fase til anti-HBe positiv fase fra 10% til 30%. Interferonbehandling kan ikke anvendes til patienter med skrumpelever, der allerede har tegn til leversvigt.

Følgende faktorer har positiv indflydelse på, om behandlingen virker:

- Lavt HBV DNA niveau i blodet (mindre end 200 pg/ml)
- Højt levertal (ALAT større end 100 U/l)
- Tegn på aktiv betændelse i leveren påvist ved vævsprøver af leveren
- Ingen HIV-infektion
- Infektion med HBV, der ikke er muteret
- Smittet i voksenalderen
- Tidligere akut hepatitis B med symptomer
- Ingen behandling, der regulerer immunsystemet

Behandlingen virker kun hos 5% af de patienter, der ikke kan opfylde ovennævnte kriterier (4, 27).

Der er kommet et såkaldt pegyleret alfa-interferon (PEG-interferon) på markedet. Det bliver i kroppen i længere tid end almindeligt alfa-interferon og er ved at blive afprøvet til behandling af patienter med kronisk hepatitis B. PEG-interferon skal tages som indsprøjtning én gang om ugen.

I 1999 blev Lamivudin registreret til behandling af patienter med kronisk HBV-infektion. Lamivudin, der tages som tableter, hæmmer HBV nydannelse direkte og reducerer formeringen af virus 100-1000 gange (27). Hos de fleste patienter er behandling med Lamivudin kun effektiv i den periode, behandlingen varer. Virus formerer sig lige så hurtigt igen ved ophør af behand-

ling, HBV bliver modstandsdygtigt (resistent) hos 25-30% af de patienter, der får Lamivudin i et år (15, 28). Hos nogle patienter kan Lamivudin fremkalde et skift fra HBeAg positiv fase til anti-HBe positiv fase. I modsætning til et sådant skift, der sker spontant eller fremkaldt af alfa-interferon, er et skift fremkaldt af Lamivudin sjældent et stabilt vedvarende fænomen.

Lamivudinbehandling bliver derfor oftest tilbudt som vedvarende behandling. Dette til trods for at mere end 25% af patienterne efter 1 år vil udvikle resistens mod behandlingen (16). Flere undersøgelser har nemlig vist, at patienter med resistent HBV alligevel har et lavere niveau af både HBV DNA og levertallet, hvis man sammenligner med niveauet, inden behandlingen startede. Dette sker, fordi det resistente HBVs evne til at formere sig er mindsket (4, 28). Da Lamivudin er i tabletform, er det nemt at tage, og det har desuden få bivirkninger. Lamivudinbehandling bliver derfor generelt foretrukket frem for behandling med alfa-interferon.

Adefovir, der for nylig blev registreret til behandling af kronisk hepatitis B, skal primært tilbydes patienter, der er blevet resistente over for Lamivudin.

Nye lægemidler, der er designet til direkte at hæmme HBV, fx. Entecavir, er ved at blive afprøvet til behandling af kronisk hepatitis B.

I dag anvender man kombinationsbehandling til HIV-infektion. Det er sandsynligt, at en tilsvarende kombinationsbehandling til hepatitis B vil blive tilgængelig på længere sigt (4).

Hvis en person trods behandling med de tilgængelige lægemidler har fremskridende leversvigt, er det muligt at foretage levertransplantation. Mange transplantationscentre var indtil for nylig tilbageholdende med at tilbyde transplantation til patienter med kronisk hepatitis B. Dette skyldtes frygt for, at den nye lever ville blive inficeret med virus. Lamivudin kan formindske risikoen for, at den nye lever bliver inficeret. I dag kan patienter med fremskridende leversvigt derfor få tilbudt levertransplantation (29).

## Risiko for kronisk infektion og senkomplikationer efter HBV smitte

Et vigtigt bidrag til belysningen af risikoen for kronisk infektion og senkomplikationer efter HBV smitte er efterundersøgelserne af amerikanske soldater, der i 1942 blev smittet med HBV fra inficeret gul feber vaccine. Denne undersøgelse viste, at kun én ud af 392 smittede stadig var HBsAg-bærer 42 år senere (30).

Normans undersøgelse fra 1993 – den største til dato – opgjorde hospitalsoplysninger vedrørende 70.000 af ovennævnte amerikanske soldater. Soldaterne er i opgørelsen inddelt i tre grupper: Gruppe I havde tidlige synlige tegn på akut hepatitis B. Gruppe II havde HBV-infektion uden symptomer (subklinisk

infektion). Gruppe III fungerede som kontrolgruppe. Patienterne i gruppe I og II blev i 1942 inficeret med den inficerede gul feber vaccine. Kontrolgruppen, gruppe III, modtog vaccine, der ikke var inficeret. Norman fandt, at der ikke var signifikant overhyppighed af leverkræft i de to grupper, der modtog den inficerede vaccine (31).

I en nylig meta-analyse (analyse baseret på resultaterne fra mange undersøgelser) gennemgik Hyams 40 engelsksprogede undersøgelser med henblik på at bedømme risikoen for kronisk HBV-infektion. Man fandt, at voksne personer med symptomgivende såvel som ikke-symptomgivende infektion havde en risiko på 2-4% for at få en kronisk infektion. Risikofaktorer var, at man var af hankøn, var blevet smittet som barn, fortrinsvis ved fødslen, eller at man havde et defekt immunsystem, som fx. dialysepatienter og HIV-patienter. Henholdsvis 40% og 20% af dialyse- og HIV patienterne udviklede kronisk HBV infektion efter at være blevet smittet (32).

I en dansk undersøgelse fra 1971 fulgte J.O. Nielsen et al. 253 patienter med akut hepatitis B igennem knapt 2 år. 4,3% af disse havde ved opfølgningen tegn på kronisk hepatitis. Dette blev påvist ved forhøjede levertal og ved undersøgelse af vævsprøver fra leveren. Ingen patienter havde udviklet skrumpelever og leverkræft (33).

Krogsgaard et al. vurderede forløbet hos patienter, der 10 år tidligere var blevet indlagt med akut hepatitis B. 2,8% af patienterne havde fortsat HBsAg i blodet. Ingen patienter havde skrumpelever eller leverkræft (34).

## Senkomplikationer hos patienter, der allerede har kronisk HBV infektion

Udvikling af skrumpelever og leverkræft er alvorlige senkomplikationer til HBV infektion. Der findes kun få langvarige fremadrettede undersøgelser, der har fulgt patienter fra det tidspunkt, hvor de blev smittet, til de evt. har fået senkomplikationer. Patienterne i de forskellige undersøgelser bliver gennemgående fulgt i for kort tid til at kunne bedømme, hvordan det vil gå dem på langt sigt. Derudover beskriver de fleste undersøgelser forløbet hos patienter, som allerede *har* fået senkomplikationer. Dette kan – fejlagtigt – give den opfattelse, at patienterne udvikler senkomplikationer hyppigere, end det er tilfældet (35). Forekomsten af senkomplikationer er hyppigst beskrevet i undersøgelser fra de højendemiske lande (Asien, Afrika, Alaska). Her bliver sygdommen primært overført ved fødslen eller i form af tidlig smitte familie og husstandsmedlemmer imellem (36). Der går ofte så lang tid fra smittetidspunktet, til patienten udvikler senkomplikationer, at de patienter, der risikerer at udvikle følgesygdomme, er over 40 år.

Tabel 1 viser en oversigt over nogle af de få eksisterende undersøgelser af langtidsprognosen hos patienter med kronisk HBV-infektion. Der er omtalt under-



søgelse fra såvel højendemiske (II, IV) intermediære (I, III, VII) og lavendemiske områder (V, VI). Der er fortrinsvis valgt undersøgelser, hvor observationsperioden er længst mulig.

**TABEL 1**

Prospektive (fremadrettede) studier af kronisk HBV-infektion – sygdommens forløb med henblik på senfølger

Reference	Antal patienter	Gennemsnitsalder År	Obs.periode gennemsnit År	Cirrose Antal pt. (%)	HCC Antal pt. (%)	Leverrelaterede dødsfald Antal
I) Bortolotti F, et al. 1998 (23)	185	5,5	13	0	(1,1) 2 pt. med initial cirrose	0
II) Fujisawa T, et al. 2000 (37)	52	20	11	0	2 (3,8)	0
III) Bortolotti F, et al. 1990 (38)	76	6,1	5,6	2 (2,6)	0	0
IV) McMahon BJ, et al. 1990 (36)	1400	30	5,5	8 (0,5)	20 (1,4)	13
V) Villeneuve JP, et al. 1994 (39)	317	46	16	3 (0,9)	0	3
VI) Dragosics B, et al. 1987 (22)	238	33	3,5	4 (1,6)	1 (0,4)	2
VII) De Franchis, et al. 1993 (40)	92	31,5	11	0	0	0

De tre første undersøgelser følger børn i en periode på 5-13 år (23, 37, 38). I Bortolottis undersøgelse fra 1998 blev børn fra intermediære endemiske områder (Spanien, Italien) fulgt i 13 år. Undersøgelsen viser, at skrumpelever kan være en tidlig, men sjælden komplikation til kronisk hepatitis B og en risikofaktor mht. senere udvikling af leverkræft (23).

I en japansk undersøgelse fra et højendemisk område, hvor børnene var smittet ved fødslen, fandt man ingen personer med skrumpelever. To patienter fik leverkræft. Den ene havde spontant skiftet fra at have positivt HBeAg til at have positivt anti-HBe 16 år tidligere, den anden skiftede fra HBeAg til anti-HBe efter behandling med alfa-interferon 6 år tidligere (37).

Villeneuves undersøgelse fra 1994 fulgte gennem 16 år 317 fransk-canadiske HBsAg bærere uden symptomer. 57% af de undersøgte var vokset op i en institution. Fire døde, tre af skrumpelever og en af leverkræft (39).

De Franchis' undersøgelse fra 1996 følger gennem 11 år 92 bloddonorer uden symptomer og finder ingen tilfælde af leverkræft (40).

I en nyere undersøgelse fra Alaska fulgte McMahon et al. 1536 HBsAg-bærere gennem 12 år. Han fandt en forekomst af leverkræft på 1,9 ud af 1000 bærere pr. år og udvikling af skrumpelever hos 0,9 ud af 1000 bærere pr. år (18).

To ældre fremadrettede (prospektive) undersøgelser fra henholdsvis Japan og Taiwan fulgte henholdsvis 513 og 3454 voksne med kronisk HBV infektion gennem 8 år. I gruppen på de 513 fandt man, at risikoen for at udvikle leverkræft var forøget 30 gange i forhold til normalbefolkningen. I gruppen af de 3454 var risikoen forøget 98 gange. Risikoen for at udvikle leverkræft i Japan

var i forhold til normalbefolkningen 50 gange større, hvis personen var HBeAg positiv, og kun 9 gange større, hvis personen var anti-HBe positiv. Disse resultater er netop blevet bekræftet i en ny større undersøgelse fra Taiwan (41). Risikoen for at dø af kronisk leversygdom (uden leverkræft) var i forhold til normalbefolkningen 78 gange øget for HBeAg positive patienter og 6 gange øget for anti-HBe positive patienter (42, 43).

Smittetidspunktet udgør en markant forskel på forholdene i de højdemiske områder, og de forhold som gælder i de europæiske lande. Desuden formodes det, at endnu uidentificerede genetiske og miljømæssige faktorer har indflydelse på udviklingen af senkomplikationer (44, 45).

To svenske undersøgelser fra henholdsvis 1996 og 2000 beskriver årsagssammenhænge i forbindelse med udvikling af leverkræft hos henholdsvis 95 patienter fra Malmø og 63 fra Göteborg. I alt fem patienter var HBsAg positive – to af disse var immigranter (46, 47).

### *Konklusion*

Der findes på nuværende tidspunkt ingen nyere fremadrettede undersøgelser i Skandinavien, som følger patienter med kronisk HBV-infektion igennem en længere årrække og beskriver, hvordan det går dem. Der findes heller ingen danske undersøgelser, som belyser HBV-infektionens betydning for udviklingen af skrumpelever og leverkræft.

De foreliggende udenlandske undersøgelser vedrørende forløbet af kronisk HBV infektion viser, at skrumpelever og leverkræft er relativt sjældne komplikationer, der forekommer sent i sygdomsforløbet. Risikoen for at udvikle disse senkomplikationer er mange gange større i lande, hvor børn bliver smittet ved fødslen eller i tidlig barnealder. De refererede studier peger således på, at risikoen for at udvikle leverkræft hos en voksen HBsAg bærer er ca. 0.5% per år hos asiater, 0.2% per år i Alaska og 0.02% per år hos europæere. For skrumpelever er risikoen for asiater 2.0% per år, i Alaska og blandt europæere 0.1% per år. Disse gennemsnitstal er dog behæftet med betydelig usikkerhed, da flere af de tilgrundliggende studier er behæftet med mangler.

### Forekomst af nye tilfælde af HBV-infektion i den danske befolkning

Danmark er, ligesom Irland, England og de øvrige skandinaviske lande et lavendemisk område med en forekomst af HBsAg på mindre end 1%. Igennem de sidste to årtier er der kommet mange immigranter til Danmark fra lande med høj forekomst af HBsAg. Dette kunne på længere sigt resultere i øget smitte med HBV og dermed en stigning i forekomsten af nye tilfælde (48).

Der foreligger i dag ingen nyere undersøgelser, der fuldstændigt beskriver forekomsten af nye tilfælde af akut hepatitis B i den danske befolkning. Oversigten over antallet af nye tilfælde bliver derfor baseret på de symptomgivende tilfælde,

som bliver anmeldt til Statens Serum Institut (SSI); Landspatientregistret (LPR) for indlagte patienter med hepatitis B; resultater fra nyere screeningsundersøgelser blandt bloddonorer samt de sygdomstilfælde, der blev påvist i forbindelse med en undersøgelse af en epidemi blandt stiknarkomaner på Fyn (49-53).

Siden 1980 har nye tilfælde af akut hepatitis B skullet anmeldes til SSI. En undersøgelse fra 2001 samt anmeldelsestal fra Nordjyllands Amt viser imidlertid, at kun ca. 40% af de symptomgivende hepatitis B tilfælde bliver anmeldt til SSI (49, 53). Derudover er det tidligere dokumenteret, at ny HBV-infektion kun giver symptomer i ca. 20-40% af tilfældene. Derfor er de sygdomstilfælde, som bliver anmeldt til SSI, kun en mindre del af den reelle forekomst af nye tilfælde af hepatitis B. Antallet af anmeldte sygdomstilfælde kan belyse den udvikling, der er sket gennem de sidste 20 år, dog med forbehold for, at anmeldelsesprocenten ikke ændrer sig væsentligt.

Siden 1. juni 1983 er alt donorblod i Danmark blevet screenet for HBsAg før brug. Resultaterne af disse screeninger bliver indberettet til SSI. I 2001 publicerede Dickmeiss et al. resultaterne af screening af donorblod for bla. HBV i perioden fra 1990-1999 (52, 54). Resultaterne har dannet basis for beregninger af den årlige forekomst af nysmittede blandt de bloddonorer i Danmark, der bliver tappet regelmæssigt. Man har derudover beregnet den aktuelle risiko for smitte med HBV i forbindelse med blodtransfusion.

Der er 260.000 bloddonorer i Danmark, som giver blod regelmæssigt. Der bliver doneret ca. 350.000 portioner blod om året. Resultatet af screeningen af bloddonorer viste, at der var 11 HBsAg positive personer blandt de donorer (0,7 ud af 100.000), der gav blod regelmæssigt. For fem af donorerne blev det oplyst, at to var blevet smittet ved heteroseksuel kontakt, én i forbindelse med at et adoptivbarn, der var HBsAg-positivt, var optaget i husstanden, én ved piercing og én ved hornhindetransplantation. På baggrund af HBV-infektionens forløb og med et gennemsnitligt interval mellem bloddonationer på 182 dage beregnede man, at det fundne antal HBsAg-positive donationer kun svarer til 39% af de faktisk forekommende tilfælde af HBV-smitte blandt donorer, som giver blod regelmæssigt. Forekomsten af nye HBV infektioner blandt bloddonorer var således på 1,9 ud af 100.000. Hvis man betragter donorkorpset som repræsentativt for den »normale« danske befolkning, (dvs. den del af den danske befolkning, der ikke er udelukket fra donorkorpset pga. tidligere hepatitis eller risikoadfærd som narkomani eller mandlig homoseksualitet), svarer dette til 90 ikke-symptomgivende tilfælde om året.

P.B. Christensen et al. beskrev i 2001 en epidemi blandt stiknarkomaner på Fyn (49). Han sammenlignede eksisterende registre, dvs. laboratoriedata, hospitalsdata samt anmeldesdata fra den lokale embedslæge. Mellem 1992-1998 blev der identificeret 332 tilfælde af akut hepatitis B. Af de 332 patienter var 150 (45%) indlagt på hospital igennem 8 dage (median), og 2,6% udviklede fulminant hepatitis. Kun 127 af de 332 tilfælde (38%) var blevet anmeldt til embedslægen. Dette fund stemmer overens med data fra Nordjyllands Amt,

hvor der fra 1997-1999 blev påvist 33 tilfælde af akut hepatitis B, og hvor kun 14 (42%) af tilfældene var anmeldt til SSI (53). Christensen et al. konkluderede, at den årlige incidens på Fyn i de undersøgte år var 10 ud af 100.000 svarende til 500 symptomgivende og ikke-symptomgivende infektioner pr. år i Danmark (49).

**TABEL 2**

Registrerede patienter med akut hepatitis B 1995-2000 (LPR)

Alder	Mænd	Kvinder	I alt
<15	28	20	48
15-19	22	20	42
20-29	205	126	331
30-39	206	75	281
40-49	102	62	164
50-59	48	32	80
60-69	23	13	36
70+	12	16	28
I alt	646	364	1010

Kilde: Epidemiologisk afd. SSI. Udtræk fra LPR.

Igennem mange år er antallet af indlagte patienter med såvel akut som kronisk HBV-infektion blevet registreret i LPR i Sundhedsstyrelsen (51). Dataudtræk viser, at der i perioden 1995-2000 (begge år inklusive) blev registreret 1010 personer med akut HBV-infektion. Dette svarer til ca. 168 symptomgivende tilfælde pr. år. Hver patient var indlagt i 10 dage (median indlæggelsestid). Fordeling på køn og alder fremgår af tabel 2. Det fremgår tillige, at 77% af patienterne var i 20-50 års alderen, og at kun 4,8% var børn under 15 år.

Tabel 3 viser det årlige antal tilfælde af akut hepatitis B, som er registreret i LPR. Det fremgår heraf, at der i år 2001 har været et fald på 24% i antallet af indlagte patienter med akut hepatitis B i forhold til de forrige 5 år.

Udtrækket fra LPR giver ikke oplysninger om smitteveje og etnisk baggrund.

**TABEL 3**

Registrerede personer med akut hepatitis B, fordelt på indlæggelsesår, 1995-2000 (LPR)

Indlæggelsesår	Antal	I alt anmeldt SSI
1995	161	111
1996	161	101
1997	186	101
1998	214	94
1999	165	59
2000	123	63
I alt	1010	529

Kilde: Epidemiologisk afd. SSI. Udtræk fra LPR.

Der har siden 1990 været indlagt 13 patienter med fulminant hepatitis B på Rigshospitalet. Dette svarer til, at 0,6% pr. år af de indlagte patienter med akut hepatitis B udvikler fulminant hepatitis. Fem af disse patienter er døde – seks af de resterende otte har fået levertransplantation (13).

## Anmeldelse af HBV infektioner

I henhold til Sundhedsstyrelsens bekendtgørelse om anmeldelse af smitsomme sygdomme mv. (nr. 277 af 14. april 2000) med henvisning til lov om foranstaltning ved smitsomme sygdomme (lov nr. 14 af 21. marts 1979) samt lovbeholdning nr. 426 af 19. august 1976 om udøvelse af lægegerning, er akut hepatitis B-infektion anmeldelsespligtig. Siden maj 2000 har det endvidere været pålagt danske læger at anmelde, når en person får konstateret kronisk HBV infektion (50).

Anmeldelsen (i form af en særlig blanket nr. 1515, tidligere nr. 1507) skal sendes til den lokale embedslægeinstitution samt til Epidemiologisk afd., SSI. I registret i Epidemiologisk afd. er der siden 1982 anmeldt i alt 2340 personer med akut hepatitis B. Fordelingen af anmeldte tilfælde fremgår af tabel 4. Det fremgår tillige, at der i perioden 1982-2001 har været et ca. 60% fald i antallet af patienter med akut hepatitis B. Der er 63 tilfælde i år 2000, og 45 tilfælde år 2001.

102 ud af det samlede antal personer med hepatitis B var under 15 år. 73 af disse sygdomstilfælde blev anmeldt i 1980-1994, hvilket svarer til fem anmeldte tilfælde pr. år. Der blev anmeldt 29 tilfælde mellem 1995-2001. Dette svarer ligeledes til fem pr. år. Der var syv adoptivbørn blandt de 29 anmeldte tilfælde i perioden 1995-2001 (15).

### TABEL 4

Fordeling af anmeldte tilfælde af akut hepatitis B på køn og diagnose år, 1982-2001 (SSI)

Diagnoseår	Mænd	Kvinder	I alt
1982-1986	637	312	949
1987-1991	359	186	545
1992-1996	323	161	484
1997-2001	239	123	362
I alt	1.558	782	2.340

Tabel 5 viser fordelingen af patienter ud fra måden, de er smittet på. Andelen af patienter, hvor smittemåden er ukendt, er uændret (33%). Stiknarkomaner udgør fortsat langt den største gruppe (27%). Homoseksuelle mænd må fortsat betragtes som en risikogruppe (6%). Til gengæld kan man se en markant stigning fra 5 til 22% i andelen af patienter, der er blevet smittet ved heteroseksuel kontakt. I løbet af de sidste 5 år er kun ét barn anmeldt som værende smittet ved fødslen.

Siden 1992 er der indhentet systematisk information om evt. etnisk oprindelse. Blandt de anmeldte sygdomstilfælde i perioden 1992-2001 var 84% født i Danmark, 34 var fra Asien (4%), mens resten var fra en lang række andre lande (50).

## Forekomsten af antistoffer mod HBV i befolkningen

Man kan få et yderligere mål for forekomsten af nye tilfælde af ikke-symptomgivende og symptomgivende hepatitis B ud fra undersøgelser af forekomsten af antistof mod HBV i befolkningen. Prævalensen af antistofferne anti-HBs eller anti-HBc er et samlet udtryk for, om man har været udsat for smitte siden fødslen. Det kan omsættes til antal infektioner pr. år. I Danmark foreligger der enkelte større undersøgelser fra de senere år af forekomsten af anti-HBc (57). Blandt danskfødte er der 0,7%, som er positive for enten anti-HBs eller anti-HBc. Hvis man antager, at den enkelte smittes ved alderen 30 år (median alder), så bliver 0,02% smittet pr. år. Dette svarer til, at der i den samlede befolkning er 1.000 infektioner pr. år. Det reelle tal er formentlig noget lavere, eftersom skønnet er baseret på de tidligere årtiers højere forekomst af infektioner, og fordi der er målt på den aldersgruppe, som hyppigst bliver smittet.

Hvad angår andre risikogrupper, specielt indvandrere og stofmisbrugere, er de foreliggende prævalensundersøgelser for små til at kunne illustrere incidensen.

**TABEL 5**

Fordeling af anmeldte tilfælde af akut hepatitis B efter smittemåde, 1982-2001 (SSI)

Smittemåde	1982-1986	1987-1991	1992-1996	1997-2001	I alt
lv.-stofmisbrug	265 (28%)	135 (25%)	172 (27%)	97 (27%)	669 (29%)
Heteroseksuel	45 (5%)	42 (8%)	76 (16%)	83 (22%)	246 (11%)
Homoseksuel	75 (8%)	20 (4%)	21 (4%)	22 (6%)	138 (6%)
Anden nær social kontakt	39 (4%)	35 (6%)	25 (5%)	24 (7%)	123 (5%)
Mor-barn	6 (0,6%)	8 (1,5%)	5 (1%)	1 (0,3%)	20 (1%)
Anden blodkontakt (piercing, tatovering, transfusion etc.)	72 (8%)	27 (5%)	15 (3%)	10 (3%)	124 (5%)
Andet	133 (14%)	56 (10%)	27 (6%)	7 (2%)	223 (10%)
Ukendt	314 (33%)	222 (41%)	143 (30%)	118 (33%)	797 (34%)
I alt	949	545	484	362	2340

## Forekomst af antistoffer mod HBV hos børn

Børn, der bliver smittet, har oftest et sygdomsforløb uden symptomer. Der foreligger kun to nyere undersøgelser af forekomsten af antistoffer, som kan belyse incidensen af HBV infektion blandt børn. Fisker et al. undersøgte 588 førskolebørn i Odense, men fandt ingen danskfødte børn med anti-HBc (55). Anne Marie Plesner et al. har i en større skoleundersøgelse fra 1994-1995 fundet otte anti-HBc positive (0,4%) blandt 2284 6-16-årige danskfødte børn. Dette svarer til højst 200 infektioner årligt i Danmark i aldersgruppen under 16 år (58).

## Forekomst af akut hepatitis B fremover

Det er ikke muligt, ud fra aktuelt tilgængelige kilder, at forudsige præcist, hvordan den sande incidens af ny HBV-infektion vil være i år 2003 og frem. Det er dog vigtigt at være opmærksom på, at der har været et markant fald i de sidste 20 år. Ud fra viden om den relativt lave anmeldelsesfrekvens samt antallet af symptomgivende HBV infektioner i forhold til ikke-symptomgivende infektioner, kan det skønnes, at der igennem de senere år har været mellem 350-1000 tilfælde af nye HBV-infektioner pr. år. På baggrund af den faldende tendens er der i vurderingen af de sundhedsøkonomiske konsekvenser lagt til grund, at der uden vaccination i årene fremover ville forekomme 400 ny tilfælde af HBV infektion per år. Fra hospitalsdata og anmeldelsesdata er det desuden klart, at den væsentligste del af smitteoverførslen sker blandt personer i 20-40 års alderen. Smitten forekommer med andre ord i risikogrupper blandt yngre voksne, som har et velfungerende immunforsvar. De vil slippe af med HBV infektionen uden behandling, og de vil ikke siden hen risikere at udvikle kronisk hepatitis B eller få senkomplikationer i form af skrumpeliver og leverkræft.

## Forekomsten af kronisk HBV infektion i den danske befolkning – historiske data

For 20-30 år siden blev der udført nogle store undersøgelser i Danmark over forekomsten af HBV i forskellige befolkningsgrupper herunder i risikogrupperne (Tabel 6).

En undersøgelse af børn fra 1982 beskrev forekomsten af HBV hos tilfældigt udvalgte børn under 17 år. Ud af 285 børn fandt man 0%, der var HBsAg-positive. To børn var anti-HBs positive (0,7%), dvs. at de havde haft hepatitis B. De var begge blevet smittet via familiær kontakt med stiknarkomaner (59).

Skinhøj et al. undersøgte 70.000 gravide kvinder og fandt en prævalens af HBsAg-bærere på 0,12% (60). Ved en tilsvarende stor undersøgelse af 99.000 danske hospitalspatienter fandt man 253 personer, der var HBsAg-positive. 156 af disse var bærere af virus, men havde ikke symptomer. Dette svarer til en prævalens på 0,16% (61). En undersøgelse af 10.000 bloddonorer afslørede 18 virusbærere uden symptomer. Dette svarer til en prævalens på 0,18% (62).

HBV infektion er vidt udbredt blandt stiknarkomaner. Danske stiknarkomaner får ofte sygdommen inden for de første år af deres misbrug. Brugen af fælles kanyler forekommer hyppigt, men også andre forhold som dårlige boligforhold og hygiejne samt usikker sex baner vej for smitteoverførsel i denne gruppe. I 1984 undersøgte Scheutz et al. 100 stiknarkomaner og fandt, at 11 var HBsAg-positive (11%). I alt havde 83% tegn til enten kronisk eller tidligere overstået HBV infektion, hvilket i 1984 var 30 gange højere end i baggrundsbefolkningen (63).

En anden dominerende smittevej for HBV er seksuel kontakt. Petersen et al. undersøgte i 1984 1.024 mænd og kvinder for HBV med henblik på at vurdere prævalensen af aktuell eller tidligere HBV-infektion hos personer, der opsøgte en klinik for kønssygdomme. Af 291 homoseksuelle mænd var 11 HBsAg-positive (4%), og 58% var anti-HBs-positive. Af 471 heteroseksuelle mænd var fire HBsAg-positive (0,06%), og 13% var antistofpositive. Ingen kvinder var HBsAg-positive, men 15% var anti-HBs-positive. Ingen af deltagerne var vaccineret mod hepatitis B. Tegn til aktuell eller tidligere HBV-infektion kunne i denne undersøgelse ikke relateres antallet af seksualpartnere (64).

Personale, der arbejder i sundhedssektoren, risikerede tidligere, at blive smittet med HBV. Aldershvile et al. fandt imidlertid i 1978 blandt 1.338 tandlæger ingen HBsAg-positive (0%), men 110 (8,2%) var anti-HBs-positive (65). Hardt et al. fandt heller ingen HBsAg-positive blandt 244 kirurger, men 23% havde positiv anti-HBs (66). Blandt 791 sygeplejersker, sygehjælpere og portører fandt man i to undersøgelser fra 1983 og 1984 fire bærere af HBsAg, som ikke havde symptomer (0,5%) (67, 68).

Omkring 1975 var den gennemsnitlige prævalens af HBsAg hos den almindelige danske voksne befolkning ca. 0,15%. Dette svarer til, at der på dette tidspunkt var ca. 7.500 virusbærere i Danmark. Hertil kommer forekomsten af HBV i risikogrupperne. Der skønnes ret konstant at være ca. 14.000 stofmisbrugere i Danmark. Med en HBsAg-prævalens på ca. 10%, var ca. 1.400 af stofmisbrugerne i 1975 HBsAg-positive. Antallet af homoseksuelle mænd er usikkert, men skønnes at være 1-2% af den voksne mandlige befolkning. Med en prævalens på 4% medfører dette mellem 800-1.600 HBsAg-bærere blandt homoseksuelle. Det samlede skøn er derfor, at der omkring 1975 var ca. 10.000 HBsAg-bærere i Danmark som helhed.

## Forekomst af kronisk HBV infektion i Danmark i dag

Der eksisterer kun få nyere danske undersøgelser, som beskriver prævalensen af HBsAg i større befolkningsgrupper. En vurdering af den aktuelle prævalens i Danmark vil derfor være baseret på nogle få nyere danske samt svenske undersøgelser. Tabel 6 viser opgørelser fra SSI og LPR samt et skøn, der er baseret på Danmarks Statistik og WHO's officielle oplysninger om forekomsten af HBsAg hos personer med forskellig etnisk baggrund.

I en undersøgelse fra 2002, hvor 4.104 gravide kvinder på Hvidovre Hospital blev screenet, fandt man ingen danske HBsAg-positive kvinder (0%). 25 danske kvinder var anti-HBs positive (0,8%). Der er ingen oplysninger om, hvorvidt kvinderne havde fået forebyggende vaccination mod hepatitis B (55).

Fisker et al. undersøgte i 2002 børnehalebørn på Fyn med henblik på at vurdere forekomsten af HBsAg-bærere. Blandt de 588 børn var der bevidst inkluderet børn fra børnehaver med høj forekomst af indvandrebørn. 55% af børnene



havde således en anden etnisk baggrund end dansk. De var fra bla. Mellemøsten, Sydøstasien og Afrika. Prævalensen af HBsAg var på 0% hos såvel danske børn som indvandrerbørn. Et somalisk barn var anti-HBs positiv (0,2%) (57).

**TABEL 6**

Prævalens (%) af HBsAg i 1980 og 2002 – antal positive/total undersøgte

Danskfødte	1970-1980				1990-2002			
	Antal positive	Antal undersøgte	%	Ref.	Antal positive	Antal undersøgte	%	Ref.
Børn	0	285	0	59	0	588	0	12
						2100	0	65
Gravide	82	70.000	0,12	60	0	3324	0	14
Donorer	18	10.000	0,18	62	49	150.000	0,03	61
Hosp. pt.	156	99.000	0,16	61	–	–	–	–
Sundhedspersonale	3	564	0,6	68	1	1439	0,07	75
	0	1338	0	65				
	0	224	0	66				
	1	227	0,4	67				
Homoseksuelle	11	291	4	64	–	–	–	–
i.v.-misbrugere	11	100	11	63	13	140	9,3	74
					13	155	8,4	73
Immigranter Børn	–	–	–	–	3	144	2,1	65
					0	323	0	12
Gravide	–	–	–	–	18	780	2,3	14
					6	144	4	76

En anden undersøgelse fra 1994-1995 vedrørte skolebørn mellem 6 og 16 år fra forskellige byer i Danmark. Her fandt man ingen HBsAg-positive danske børn (0%), otte ud af 2.284 var anti-HBc positive (0,4%) (58).

Dickmeiss et al. fandt i den tidligere omtalte bloddonorundersøgelse fra 2000 89 HBsAg-positive donorer blandt 150.000 kandidatdonorer (personer, der screenes, men ikke tappes ved deres første fremmøde). 48, hvoraf 40 var indvandrere, havde oplyst om smitemåde. Prævalensen hos danskfødte bloddonorer var således 0,03% (52).

To nye undersøgelser evaluerede forekomsten hos stiknarkomaner. Fuglsang et al. undersøgte i 1997 155 stofmisbrugere i et Københavnsk behandlingscenter. De fandt 13 HBsAg-positive (8,4%), 64%, der havde tegn på en tidligere HBV-infektion, kun 2% var vaccineret (69).

En tilsvarende undersøgelse blev udført i 1997 blandt stofmisbrugere i et fængsel på Fyn. Undersøgelsens formål var at beskrive prævalensen af blodbårne virusinfektioner i et fængsel. Christensen et al. fandt 13 HBsAg positive ud af 140 indsatte stiknarkomaner (9,3%). Af 185 indsatte, der ikke var stiknarkomaner, var

én enkelt HBsAg-positiv (0,5%). Hovedparten af de indsatte havde en eller flere slags risikoadfærd. Kun 2% var vaccineret mod hepatitis B. Prævalensen af HBV var således 100 gange større her end i baggrundsbefolkningen (70).

Der foreligger ingen nye undersøgelser af forekomsten af HBV hos homoseksuelle mænd, som tidligere udgjorde en stor risikogruppe. Fra SSI's anmeldelsesregister vedrørende akut hepatitis B fremgår det, at den procentvise andel af smittede homoseksuelle ikke har ændret sig gennem de sidste 20 år. Det skal dog understreges, at det totale antal akutte hepatitis B tilfælde er faldet med 60%, og at antallet af homoseksuelt smittede er faldet tilsvarende (50).

Fisker et al. genundersøgte i 2002 sundhedspersonale med henblik på at sammenholde HBV-infektion med risikofaktorer. Af de 1.439 ansatte ved Odense Universitetshospital arbejdede 960 tæt på patienter. Man fandt én person, der var HBsAg-positiv (0,07%). Det var en kvindelig vaskeriarbejder uden kendt risikoadfærd. Den samlede forekomst af aktuel eller tidligere HBV infektion var 1,6%. Forekomsten af anti-HBc hang sammen med både alder og med tidligere blodtransfusion, idet kun 1 af de 23 HBV-positive var under 40 år. Andre risikofaktorer som tidligere stofmisbrug med brug af kanyler, sex med homoseksuel mand, sex med prostitueret eller sex med en person fra et højendemisk område forekom sjældent (0,3%-2,4%) (71).

Fra de nye undersøgelser foreligger enkelte prævalensopgørelser af indvandrere. Blandt de 4.104 gravide kvinder, der blev screenet på Hvidovre Hospital, var de 780 indvandrere fra intermediære og højendemiske områder. Der blev fundet 18 HBsAg-positive gravide kvinder, svarende til en prævalens på 2,3%. Yderligere 90 kvinder var anti-HBs positive (11,5%) (55).

En lignende undersøgelse fra 2001 udvalgte i alt 188 gravide kvinder med udenlandsk klingende navn. 144 var testet for HBsAg – seks fra højendemiske områder var HBsAg-positive (4,2%) (72).

Sammenligner man prævalensen af HBsAg-bærere i tidligere undersøgelser med nye undersøgelser, tegner der sig – bortset fra stiknarkomaner, som stadig har en prævalens på 9% (svarende til ca. 1.300 HBsAg-bærere), – generelt et fald i forekomsten hos danskfødte personer gennem de sidste 20 år. Prævalensen hos danske børn synes at være uændret 0%. Prævalensen hos personer, der repræsenterer baggrundsbefolkningen i Danmark, dvs. bloddonorer, hospitalsansatte og gravide, er faldet fra ca. 0,15% til under 0,03%, hvilket svarer til en forekomst på ca. 1.500 HBsAg-bærere i dag.

På verdensplan er der, når man ser bort fra de industrialiserede lande, ikke sket en reduktion i antallet af HBsAg-bærere. Man må derfor forvente, at immigranter fra disse områder har bidraget væsentligt til forekomsten af HBsAg-bærere i Danmark. I 1980 var antallet af indvandrere 63.000, i 1990 140.000, og i 2001 er det steget yderligere til 217.000.

Blandt undersøgte indvandrere i Danmark er der en prævalens på ca. 1,9%. Alle de smittede indvandrere var fra intermediære og højendemiske områder. Sammenholder man dette med antallet af indvandrere fra disse lande (217.000) pr. 1.1.2001 (oplyst fra Danmarks Statistik) svarer dette til 4.200 HBsAg bærere. Hvis man i stedet anvender WHO's officielle tal vedrørende forekomst af HBsAg (mellem 2 og 8%) som grundlag, så skulle antallet af HBsAg-bærere blandt indvandrere i Danmark være 16.000 (73,74).

Det samlede skøn over personer med kronisk HBV infektion i Danmark i dag bliver således ca. 9.000 eller lidt lavere sammenlignet med tallet for 1975. Dette til trods for den betydelige indvandring.

### Svenske undersøgelser

I tilsvarende nyere svenske undersøgelser er der fundet en prævalens af HBsAg positive på 0,03% hos svenskfødte og en prævalens hos indvandrere på 2-4%. Også her påviser man, at den observerede prævalens blandt indvandrere i Sverige kun er halvdelen af det, WHO oplyser vedrørende de lande, de kommer fra. Forklaringen på dette fænomen er ikke helt entydig. Det kan være, at de svenske og danske indvandrere hverken aldersmæssigt eller socialt repræsenterer gennemsnittet i deres fødeland. Sammenfattende for Sverige skønnes det, at den samlede forekomst af virusbærere blandt indvandrerne er på 8.000-10.000. Dette er uændret fra de tidligere undersøgelser.

Den ændrede fordeling i forekomsten af HBsAg-bærere har tilsyneladende ikke haft indflydelse på antallet af anmeldte akutte, symptomgivende infektioner. De anmeldte tilfælde er faldet markant siden 1980. I Sverige underbygger nogle nyere befolkningsundersøgelser teorien om, at incidensen er faldende, til trods for at forekomsten af HBsAg-bærere er øget. Man har endvidere fundet, at overførsel af smitte med HBV fra immigranter til svenskere formentlig har ringe indflydelse på forekomsten af ny HBV-infektion. Resultaterne af de svenske undersøgelser støtter således ikke forslaget om at indføre hepatitis B vaccination i Sverige (48, 75-77).

### Risiko for senkomplikationer i Danmark

Risikoen for at udvikle senkomplikationer hos en voksen HBsAg-bærer med et velfungerende immunforsvar er som tidligere refereret på ca. 0,1% pr. år. Dette omfatter både skrumpelever og leverkræft. Da det samlede skøn over antallet af HBsAg-bærere i Danmark er ca. 9.000, svarer det til, at 8 af disse pr. år får skrumpelever, og at 2 pr. år udvikler leverkræft. Disse tal skal dog ikke opfattes som absolutte størrelser da, da de tilgrundliggende skøn over sygdommens udvikling er behæftet med betydelig usikkerhed.

Sammenligner man den skønnede prævalens på 9.000 med de tilgængelige

anmeldelsesregistre, så oplyser SSI, at der siden maj 2000, hvor kronisk HBV-infektion blev anmeldelsespligtig, er blevet anmeldt 230 personer med kronisk infektion. I alt 124 mænd og 106 kvinder. 48 var børn under 15 år (21%), og 152 (47%) af personerne var mellem 20-50 år. Ud af de 48 børn var to danskfødte. Blandt 46 indvandrerbørn var 18 adoptivbørn. I alt 34 var formentlig blevet smittet ved fødslen, heraf fire i Danmark. Hvad angår de 182 voksne HBsAg-bærere var 46 danskere (25%), 32 (70%) af disse var stiknarkomaner, og to (4%) var smittet ved homoseksuel kontakt. Af de 136 indvandrere var 92 fra Asien eller Afrika. Fordeling af patienterne efter fødeland kan ses af tabel 7 (50). Ifølge LPR har der siden 1997 været indlagt 615 personer med kronisk HBV-infektion. Det er ikke muligt at få oplyst fra LPR, hvor mange af disse personer, der er HBeAg positive og evt. har senkomplikationer i form af skrumpelever og leverkræft. Aldersfordelingen for indlagte patienter viser, at 75% er mellem 20-50 år. Dette svarer til aldersfordelingen ved akut hepatitis B.

**TABEL 7**

Antal anmeldte med kronisk HBV-infektion, fordelt på oprindelsesland, maj 2000 til maj 2002 (SSI)

Oprindelsesland	Antal	%
Danmark	51	22,0
Øvrige Europa	43	19,0
Afrika	45	20,0
Asien	82	36,0
Sydamerika	1	0,4
Grønland	5	2,0
Stillehavet, Oceanien	1	0,4
Uoplyst	1	0,4
I alt	229	

### Sygeligheden hos danske patienter med kronisk HBV infektion, der følges på specialafdeling

LPR og SSI registrenes oplysninger om sygeligheden hos HBsAg-bærere er sparsomme. Der er derfor i forbindelse med herværende rapport i syv af landets 14 amter foretaget en uformel rundspørge på gastroenterologiske og infektionsmedicinske afdelinger, som følger og behandler patienter med kronisk hepatitis B. Denne rundspørge identificerede 340 patienter. I år 2002 har 16 (4,7%) af disse skrumpelever og to (0,5%) leverkræft. Den ene patient med leverkræft døde i juni 2002. I alt 41 patienter er i behandling, 34 i Lamivudin-behandling (6.000 kr. pr. år) og fem i alfa-interferon-behandling, hvor en behandlingsserie på 16 uger koster 40.000 kr. Fire patienter er i behandling med en kombination af alfa-interferon og Lamivudin. Patienterne går gennemsnitlig til kontrol tre gange årligt. De er kun indlagt i ét døgn i forbindelse med en evt. vævsprøve af leveren (leverbiopsi). Ellers sker indlæggelse kun i tilfælde af skrumpelever

med leversvigt (78). Man skønner, at ca. 600 patienter med kronisk HBV infektion i Danmark har kontakt til hospitalsvæsenet. Heraf har ca. 30 skrumpelever, og 74 vil være i behandling. Dette betyder, at den samlede medicinindgift er ca. 1 million kr. om året. Sammenholder man med de beregninger, der er foretaget over forekomsten af HBsAg-bærere i Danmark i dag, stemmer antallet af patienter med skrumpelever og patienter med leverkræft nogenlunde overens.

### Forventet udvikling i forekomsten af kronisk HBV infektion i Danmark de kommende år

Gennem de sidste 20 år har antallet af HBsAg-bærere i Danmark stort set ikke ændret sig. Der er gennem de senere år, pga. immigration, kommet en del HBsAg-bærere fra udlandet. Samtidig har der været et bemærkelsesværdigt fald i forekomsten af HBV infektion i den danskfødte befolkning. Antallet af indvandrere har det seneste år været faldende. Fortsætter denne udvikling, kunne det resultere i, at der sker et fald i den samlede prævalens i løbet af de kommende 10-20 år. De patienter med skrumpelever og leverkræft, der blev identificeret i rundspørgen på hospitalerne, har komplikationer til en HBV-infektion, som de fik for 20-40 år siden. Set i lyset af den evt. yderligere faldende prævalens vil man over de kommende 20 år kunne forvente, at antallet af patienter med senkomplikationer i form af skrumpelever og leverkræft forbliver uændret for herefter at falde.

Det er vanskeligt at forudsige udviklingen i antallet af nye infektioner. Vurderer man det ud fra de anmeldte tilfælde, må man dog forvente et yderligere fald i den nuværende lave forekomst, både i risikogrupperne og befolkningen som helhed. Også oplysninger fra LPR vedrørende antal indlagte patienter støtter formodningen om, at antallet falder. Endelig taler de svenske erfaringer for, at antallet af akutte infektioner må forventes at falde, trods en foreløbig uændret forekomst af virusbærere. Hvad angår infektioner hos nyfødte og hos småbørn, så betyder de allerede eksisterende forebyggende tiltag, at risikoen synes meget lille. Man kan derfor ikke forvente større antal tilfælde af HBV infektion blandt nyfødte fremover.

# Hepatitis B vacciner

## Indledning

Der har været sikre og effektive hepatitis B vacciner på markedet siden 1982.

De første hepatitis B vacciner blev fremstillet på basis af blodplasma fra patienter med kronisk HBV infektion (såkaldt plasmaderiverede vacciner). I 1986 blev de såkaldt rekombinante vacciner tilgængelige. De bliver fremstillet ved hjælp af genteknologiske metoder (79).

Frem til år 2002 har de rekombinante hepatitis B-vacciner i den vestlige verden været patentbeskyttede. Aktuelt er der derfor kun registreret to rekombinante hepatitis B-vacciner i Danmark: H-B-VAX, som bliver fremstillet af Aventis Pasteur MSD, og Engerix-B, som bliver fremstillet af GlaxoSmithKline. Andre vaccineproducenter arbejder p.t. på at udvikle rekombinante hepatitis B-vacciner, hvorfor der inden for de kommende år formentlig vil blive lanceret flere rekombinante hepatitis B-vacciner på det danske marked.

Hepatitis B-vacciner bliver først og fremmest markedsført som såkaldt monovalente vacciner, dvs. at de udelukkende indeholder hepatitis B-vaccine. Inden for de senere år har GlaxoSmithKline og Aventis Pasteur MSD tillige udviklet et antal kombinationsvacciner (multivalente vacciner), hvori der foruden hepatitis B-vaccine indgår andre vacciner, fx. mod difteri, stivkrampe, polio, kighoste og Hæmophilus Influenzae type b (Hib) (tabel 8).

**TABEL 8**

Vacciner med hepatitis B-vaccine, der kan anvendes i det danske børnevaccinationsprogram

Navn	Engerix-B	H-B-VAX	Procomvax	Infanrix HeXa	Hexavac
Producent	GlaxoSmithKline	Aventis Pasteur MSD	Aventis Pasteur MSD	GlaxoSmithKline	Aventis Pasteur MSD
Valens	Monovalent	Monovalent	Tovalent	Seksvalent	Seksvalent
Registreringsår i Danmark	1988	1993	1999	2000	2000
Komponenter	Hepatitis B	Hepatitis B	Hep B-Hib	Hep B-Di-Te-IPV-aP-Hib	Hep B-Di-Te-IPV-aP-Hib
Børnedosis HbsAg	10 µg	5 µg	5 µg	10 µg	5 µg
Antal doser udleveret på verdensplan	407 millioner	243 millioner	22 millioner	2,7 millioner	3,2 millioner

## Historisk baggrund

Den kliniske udvikling af hepatitis B-vacciner startede i USA og Frankrig i slutningen af 1970'erne. Her blev de første plasmaderiverede vacciner udviklet og afprøvet. I plasmaderiverede vacciner er HBsAg blevet oprenset fra blodplas-

ma fra patienter med kronisk HBV infektion og efterfølgende renses for virus – såkaldt virus-inaktivering.

Overvejelser omkring sikkerheden ved brug af blodprodukter kombineret med de begrænsede muligheder for at fremskaffe blodplasma fra patienter med kronisk HBV førte til udviklingen af en ny generation af hepatitis B-vacciner – de rekombinante hepatitis B-vacciner. Disse vacciner bliver fremstillet ved hjælp af gensplejsning, hvor gærceller får indsat DNA-sekvenser, som koder for HBsAg, i deres arvemateriale. Gærcellerne producerer nu HBsAg, der bliver udskilt til den væske, de dyrkes i. HBsAg bliver herefter oprenset og den færdige vaccine bliver produceret.

Genteknologien sikrer en konstant og ensartet fremstilling af vaccine, som er fri for virus (80, 81). Indtil videre er der blevet distribueret over en milliard doser rekombinant fremstillet hepatitis B-vaccine på verdensplan. De fleste erfaringer med vaccinerne knytter sig til de to tidligere omtalte vacciner: Engerix-B og H-B-VAX.

### Tidlige undersøgelser af hepatitis B vaccins effekt

I perioden omkring 1980 blev der foretaget en række undersøgelser af hepatitis B-vaccins effekt. De personer, der deltog i forsøgene, repræsenterede forskellige risikogrupper for hepatitis B: homoseksuelle mænd, sundhedspersonale samt børn født af mødre med kronisk HBV infektion.

Det er generelt bedst at gennemføre forsøg vedrørende en vaccines effekt hos personer, som har stor risiko for at blive smittet med den pågældende sygdom. Da hepatitis B trods alt er en sjælden sygdom hos mindre børn, har man ikke gennemført egentlige undersøgelser vedrørende vaccins effekt i denne aldersgruppe.

I de tidlige undersøgelser af hepatitis B-vacciner anvendte man plasmaderivede vacciner. Efterfølgende har det vist sig, at man godt kan sammenligne vacciner, fremstillet af plasma med rekombinante vacciner, både hvad angår effekt og sikkerheden ved at bruge dem (79, 82). Nedenfor beskrives tre væsentlige undersøgelser af vacciner fremstillet af blodplasma, som er gennemført hos voksne med risiko for at blive smittet med HBV:

1. I perioden 1978-79 blev der gennemført en såkaldt randomiseret placebo-kontrolleret undersøgelse blandt 1.083 homoseksuelle mænd i New York. Halvdelen af mændene fik tre doser hepatitis B-vaccine, som var fremstillet af blodplasma (40 µg); resten fik placebo (vaccine uden indhold af HBsAg). Efter tre doser vaccine var vaccins beskyttende effekt 92%. Ingen af de vaccinerede, hvis immunrespons (anti-HBs niveau) var højere end 10 IE/ml, fik symptomgivende HBV-infektion (83).
2. I begyndelsen af 1980'erne gennemførte man en tilsvarende placebokontrol-

leret undersøgelse blandt 1.402 homoseksuelle mænd i Californien. Ca. halvdelen af mændene, 714, blev vaccineret med tre doser hepatitis B-vaccine, fremstillet af blodplasma (20 µg). Efter tredje dosis opnåede 85% af mændene et immunrespons på over 10 IE/ml. Vaccinens såkaldte kliniske beskyttelseeffekt var 82%. Mænd, der opnåede et anti-HBs niveau på mindst 10 IE/ml, havde en beskyttelseeffekt på 98% (84).

3. Endelig blev en randomiseret, placebokontrolleret undersøgelse gennemført blandt personale på franske hospitalsafdelinger, der behandler dialysepatienter. 164 personer fik tre doser hepatitis B-vaccine fremstillet af plasma (5 µg); 154 fik placebo. Vaccinens beskyttelseeffekt var 82%. Efter tredje dosis opnåede 94% af de vaccinerede personer et immunrespons på mindst 10 IE/ml. Ingen af de vaccinerede personer, der havde et immunrespons, som var højere end 10 IE/ml fik symptomgivende HBV infektion (85).

Sammenfattende viser de tidlige undersøgelser af vacciner, der var fremstillet af blodplasma, at vaccinen havde en beskyttende effekt på mellem 82 og 92%. Den relativt lave beskyttelseeffekt i disse tidlige undersøgelser skyldes formentlig, at der blandt de personer, der deltog i undersøgelserne, var mange, som ikke reagerede optimalt på vaccinen. Man kan fx. forvente, at en del af de homoseksuelle mænd har været HIV-positive. I givet fald har deres immunforsvar været svækket, hvorfor vaccinen ikke havde optimal effekt.

Alle tre undersøgelser viste imidlertid, at vaccinerne beskyttede tilfredsstillende mod symptomgivende HBV infektion og mod udvikling af kronisk HBV infektion hos personer, der opnåede et immunsvær højere end 10 IE/ml. På den baggrund må personer, der udvikler et immunsvær på mindst 10 IE/ml efter vaccination, anses for at være fuldt beskyttede mod symptomgivende hepatitis B.

## Vaccination af nyfødte børn

Børn, der er født af mødre med kronisk HBV-infektion, er særligt udsatte for at få kronisk HBV-infektion. Man kan forebygge kronisk infektion, hvis disse børn bliver vaccineret umiddelbart efter fødslen. Samtidig med hepatitis B-vaccination får børnene ofte HBV immunglobulin.

Adskillige undersøgelser har beskæftiget sig med hepatitis B vaccination af nyfødte børn, hvis mødre havde kronisk HBV-infektion (79, 86, 87). Et mindre antal undersøgelser er særlig interessante. De har undersøgt den beskyttende effekt af hepatitis B-vaccination alene, dvs. uden at barnet samtidig har fået HBV-immunglobulin.

En sådan undersøgelse blev gennemført i Thailand i slutningen af 1980'erne. 58 børn, der var udsat for smitte, blev vaccineret med fire doser rekombinant hepatitis B-vaccine (10 µg). Vaccinens beskyttelseeffekt mod kronisk infektion var 96% (88). Andre, mindre undersøgelser, der også er gennemført i områder med høj forekomst af hepatitis B, har på samme måde vist, at rekombinante



hepatitis B-vacciner har en høj beskyttelseeffekt, når man starter med at vaccinere børnene umiddelbart efter fødslen (89).

## Vaccination af befolkninger eller befolkningsgrupper

I højendemiske områder er der blevet gennemført et antal befolkningsundersøgelser, som har undersøgt den forebyggende effekt af at vaccinere systematisk mod hepatitis B. Sådanne undersøgelser er bla. blevet gennemført i Taiwan, Thailand og Alaska. Alle undersøgelserne har vist, at de systematiske vaccinationsprogrammer har medført en mindsket forekomst af hepatitis B, herunder en reduceret forekomst af leverkræft (90-92).

I Italien, som har en middelhøj forekomst af hepatitis B, er der gennemført tilsvarende befolkningsundersøgelser. I 1991 blev der indført både vaccination af spædbørn og 12-årige i Italien. En efterfølgende undersøgelse gennemført i provinsen Toscana har vist, at forekomsten af akut hepatitis B er faldet signifikant (93).

## Immunsvar – udvikling af beskyttende antistoffer

Vaccinens beskyttende effekt har direkte sammenhæng med udviklingen af beskyttende antistoffer hos den enkelte. Vacciner fra forskellige producenter er blevet testet i kliniske undersøgelser. Formålet med dette var at fastslå, hvilken dosis af vaccinen, der er optimal, når man tager hensyn til personens alder ved vaccinationen. Den optimale dosis er den dosis, der sikrer, at et tilfredsstillende antal vaccinerede udvikler beskyttende antistoffer efter tre doser vaccine. Sådanne undersøgelser har vist, at mellem 70% og 90% af raske børn og yngre voksne udvikler beskyttende antistoffer efter de første to doser vaccine. Den tredje dosis medfører, at mere end 95% udvikler beskyttende antistoffer (82, 94, 95).

Niveauet af antistoffer hos den enkelte person er afhængig af flere faktorer. Hvis den vaccinerede har en høj alder, vil reaktionen på vaccinen være svækket i forhold til den optimale reaktion. Andre forhold, som fx. overvægt, rygning, og det at være af hankøn, har også vist sig at nedsætte udviklingen af antistoffer (96).

Mere end 90% raske voksne under 40 år udvikler beskyttende antistoffer, når de får den anbefalede vaccinationsserie på tre doser. Efter 40-års alderen falder denne andel til under 90%, og efter 60-års alderen udvikler kun 65-75% et beskyttende antistofniveau (97).

I kliniske undersøgelser, hvor man har sammenlignet H-B-VAX og Engerix B, har man fundet nogle forskelle vaccinerne imellem med hensyn til alderens betydning for udviklingen af antistoffer (97,98). Undersøgelser, der omfattede personer over 55 år, viste, at andelen af personer, der udviklede beskyttende antistoffer, var større i den gruppe, der var blevet vaccineret med Engerix B

end i gruppen, der fik H-B-VAX. Andre kliniske undersøgelser, der vedrørte voksne under 55 år og børn, har imidlertid ikke påvist nogen forskel mellem de to vacciner, hvad angår udviklingen af antistoffer (97).

### **Uønskede hændelser efter vaccination**

Begrebet uønskede hændelser omfatter i denne sammenhæng alle de begivenheder, der registreres efter hepatitis B vaccination. Uønskede hændelser dækker således både egentlige bivirkninger, hvor der er en sandsynlig årsagssammenhæng mellem vaccinen og den registrerede hændelse, samt hændelser og sygdom, som ikke med sikkerhed kan henføres til selve vaccinen.

Et stort antal kliniske undersøgelser samt resultater fra den generelle overvågning af uønskede hændelser i forbindelse med vaccination (såkaldt postmarketing-overvågning) har vist, at de vaccinerede tåler hepatitis B-vaccinerne godt, og at der sjældent optræder alvorlige uønskede hændelser efter vaccinationen.

### **Almindelige uønskede hændelser**

De hyppigst beskrevne uønskede hændelser i forbindelse med vaccination er smerte og hævelse på indsprøjtningstedet (3-29%), temperaturforhøjelse over 37,7°C (1-6%) og hovedpine (3%) (94, 99).

I de tidlige placebokontrollerede undersøgelser af voksne, der fik hepatitis B vaccine, fandt man en noget højere forekomst af smerte og hævelse på indsprøjtningstedet i den gruppe, der fik vaccine (omkring 16%), end i den gruppe, der fik placebo (omkring 11%). Man kunne ikke påvise nogen forskel grupperne imellem med hensyn til symptomer som feber, udslæt og kvalme (83, 84).

### **Alvorlige uønskede hændelser**

Én ud af 600.000 vaccinerede personer får en alvorlig allergisk reaktion, en såkaldt anafylaksi. Personer, der har haft anafylaksi i forbindelse med en tidligere vaccination, må ikke vaccineres mod hepatitis B.

Der er rapporteret et antal uønskede hændelser, som involverer centralnervesystemet, som har nær tidsmæssig sammenhæng med hepatitis B-vaccination. Disse uønskede hændelser, som overvejende er forekommet blandt voksne, omfatter Guillain Barré syndrom (se ordliste) og dissemineret sklerose. Man har ikke kunnet påvise nogen årsagssammenhæng mellem hepatitis B-vaccination og Guillain Barré syndrom. Dissemineret sklerose diskuteres i det efterfølgende afsnit.

Andre uønskede hændelser, som har vist sig i tidsmæssig tilknytning til hepatitis B-vaccination, er kronisk træthedssyndrom, hårtab, type 1 diabetes og leddegigt. Det er ikke sandsynligt, at der er en årsagssammenhæng mellem hepatitis B-vaccinen og disse sjældne reaktioner (100, 101).

Sammenfattende kan konkluderes, at placebokontrollerede undersøgelser, epidemiologiske undersøgelser samt ikke mindst data fra den almindelige bivirk-

ningsovervågning, som omfatter mere end en milliard doser rekombinant fremstillet hepatitis B vaccine på verdensplan, alle peger på, at hepatitis B vaccinen er en af de mest sikre vacciner, der findes på markedet i dag.

## Dissemineret sklerose

I 1997 blev der i de franske medier rejst mistanke om, at der hos større børn og voksne var en sammenhæng mellem dissemineret sklerose og hepatitis B-vaccination. Dette skete efter, at der var brugt 20 millioner doser hepatitis B-vaccine. De franske sundhedsmyndigheder havde dog ikke konstateret en generelt øget forekomst af dissemineret sklerose hos hepatitis B-vaccinerede personer (102). Den 1. oktober 1999 suspendede den franske regering anbefalingen af, at større børn i skolerne burde vaccineres, men bibeholdt anbefalingen af at småbørn og risikogrupper skulle vaccineres (103).

Der er efterfølgende gennemført flere store, veldefinerede befolkningsundersøgelser, hvor man ikke har kunnet påvise en sammenhæng mellem dissemineret sklerose og hepatitis B-vaccination (104, 105).

## Vaccinedosering og vaccinationsskema

Vaccineproducenterne har gennemført kliniske undersøgelser med henblik på at fastslå den optimale dosis vaccine under hensyntagen til den vaccineredes alder. Der bliver anvendt forskellige produktionsmetoder i fremstillingen af de hepatitis B-vacciner, der er tilgængelige i Danmark. Udviklingen af antistoffer pr. vægtenhed vaccine er derfor ikke helt identisk for de to vacciner. En børnedosis Engerix-B indeholder fx. 10 µg HBV-overfladeantigen, mens H-B-VAX kun indeholder 5 µg. Til trods for de forskellige doser, giver de to vacciner imidlertid stort set det samme resultat hos børn (97).

Hepatitis B vaccinen bliver sprøjtet ind i en muskel i tre omgange med en måneds interval mellem 1. og 2. dosis, og fem måneders interval mellem 2. og 3. dosis. Intervallerne kan imidlertid forlænges eller forkortes. Det er acceptabelt at have intervaller på 1-4 måneder mellem 1. og 2. dosis og intervaller på 2-17 måneder mellem 2. og 3. dosis (106).

I det danske vaccinationsprogram vil børn således kunne få hepatitis B-vaccine i 3, 5 og 12 måneders alderen samtidig med vaccinerne mod difteri, stivkrampe, polio, kighoste og Hib.

## Varighed af beskyttelse

Det har været overvejet, hvorvidt en tre-dosis vaccinationsserie i spædbarnsalderen vil medføre langvarig beskyttelse. Specielt er det vigtigt, om beskyttelsen

varer helt ind i ungdoms- og voksenalderen, hvor risikoen for HBV-infektion er højere end i barnealderen. Man ved, at antistofniveauer aftager efter vaccinationsserien, i særdeleshed i de første 12 måneder efter tredje vaccination (95).

Der er blevet gennemført et antal opfølgingsundersøgelser blandt voksne risikopatienter og blandt børn født af mødre med kronisk HBV infektion. Disse undersøgelser har vist, at personer, der har reageret på vaccinen med et immun-svar højere end 10 IE/ml, opnår langvarig beskyttelse på mindst 15 år mod symptomgivende HBV-sygdom (107-109). Man antager, at mekanismen for langtidsbeskyttelse mod symptomgivende sygdom er en såkaldt »immunologisk hukommelsesreaktion«. Denne reaktion medfører en umiddelbar stigning i beskyttende antistoffer, når personen bliver udsat for HBV. Hermed undgår personen at få symptomgivende sygdom (110).

En konsensusrapport, der blev udarbejdet efter et europæisk ekspertmøde i 1998, konkluderer, at hepatitis B-vacciner giver langvarig beskyttelse, og at man ikke behøver at revaccinere rutinemæssigt (109). Der er således aktuelt ikke holdepunkter for, at det er nødvendigt at vaccinere børn, som er blevet vaccineret i spædbarnsalderen, yderligere mod hepatitis B.

## Kombinationsvacciner med hepatitis B-vaccine

Hepatitis B-vaccinen kan kombineres med andre vacciner. Derved reducerer man antallet af indsprøjtninger, hvilket især har betydning, når småbørn skal vaccineres mod flere sygdomme samtidig.

Der er registreret to såkaldt seksvalente kombinationsvacciner (kombinerer seks vacciner) i Danmark. Begge vacciner indeholder ud over hepatitis B-vaccine også vacciner mod difteri, tetanus, kighoste, polio og Hib. Med disse kombinationsvacciner kan man vaccinere spædbørn mod seks forskellige sygdomme med én enkelt indsprøjtning. Desuden findes en tovalent kombinationsvaccine på det danske marked, der kombinerer hepatitis B-vaccinen med vaccine mod Hib.

De enkelte komponenter i kombinationsvaccinerne kan adskille sig fra hinanden. Der kan i særdeleshed være forskelle mellem kombinationsvaccinerne, hvad angår indhold af kighoste-, hepatitis B- og Hib-vaccine. De specifikke vacciner, som indgår i de enkelte kombinationsvacciner, er omtalt i et efterfølgende afsnit. Her skal blot omtales nogle forhold af generel karakter.

I Danmark har der siden 1997 været anvendt en såkaldt monokomponent kighostevaccine, der bygger på et enkelt protein fra kighostebakterier. De to seksvalente kombinationsvacciner indeholder andre kighostevacciner, henholdsvis to- og trekomponent vacciner, der bygger på to eller tre proteiner fra kighostebakterier. Alle disse kighostevacciner er imidlertid testet i kliniske undersøgelser, og der synes ikke at være væsentlige forskelle, hvad angår vaccins effekt eller bivirkninger (111).

Hib-vaccinen kan indeholde forskellige bærerproteiner. Den Hib-vaccine, vi anvender i Danmark i dag, og de to seksvalente kombinationsvacciner indeholder stivkrampeprotein som bærerprotein. Den tovalente kombinationsvaccine derimod indeholder Hib-vaccine bundet til et bærerprotein fra meningokokker. Der vil imidlertid ikke være væsentlige forskelle mellem de to Hib-vacciner hos danske børn, hverken hvad angår vaccinsens effekt eller bivirkninger.

Endelig indeholder de to seksvalente kombinationsvacciner forskellige hepatitis B-vacciner. Der er som tidligere nævnt ingen forskel på hverken effekt eller bivirkninger, når vaccinerne bliver anvendt til børn.

### Kombinationsvacciner: beskyttelse mod Hib-sygdom

Kombination af flere vacciner kan medføre nedsat immunsvaret (såkaldt interferens) i forhold til en eller flere af de vacciner, der indgår i kombinationen. Man kan således se en reduktion af antistofniveauet mod Hib, når denne vaccine bliver kombineret med den nye generation af kighostevacciner (112). Det er derfor af særlig betydning at undersøge immunsvaret mod Hib ved nye kombinationsvacciner, som indeholder Hib- og kighostevaccine i samme vaccineformulering.

Undersøgelser af femvalente kombinationsvacciner, der indeholder vacciner mod difteri, stivkrampe, kighoste, polio og Hib, har vist et reduceret Hib-immunsvaret, når barnet får disse fem vacciner på én gang i samme sprøjte. På trods af dette har kliniske undersøgelser imidlertid vist, at femvalente vacciner medfører tilstrækkelig beskyttelse mod klinisk Hib-sygdom (112). Erfaringer fra Tyskland peger på, at beskyttelseseffekten mod Hib-sygdom er lige så god efter vaccination med femvalente kombinationsvacciner som efter vaccination med separat Hib-vaccine (113).

Forklaringen på disse forhold er formentlig, at selv om man ikke altid kan måle antistoffer mod Hib efter, at barnet er blevet grundvaccineret med kombinationsvacciner, så vil en revaccination på et senere tidspunkt udløse et kraftigt immunsvaret som følge af den såkaldte immunologiske hukommelse. Den immunologiske hukommelse fører formentlig til fuld beskyttelse mod Hib-sygdom, også hos børn, der ikke udvikler antistoffer umiddelbart efter grundvaccinationen.

Mht. de nyere seksvalente kombinationsvacciner er erfaringsgrundlaget endnu ikke helt så stort, men der er god grund til at tro, at disse vacciner også vil yde god beskyttelse mod klinisk Hib-sygdom. I det følgende afsnit vil specifikke forhold, der vedrører de to registrerede vacciner, Hexavac og Infanrix HeXa, blive berørt. Her skal blot nævnes, at et tilfredsstillende antal børn udvikler immunologisk hukommelse og derved beskyttende Hib-immunitet efter tre vaccinationer med begge disse vacciner (114, 115).

I skandinaviske vaccinationsprogrammer bliver børnene kun vaccineret i to omgange, inden de fylder et år. Dette skal ses i relation til, at risikoen for Hib-sygdom er størst netop hos børn under et år. Samtidig har immunsvaret mod Hib vist sig at være afhængigt af den undersøgte population. Skandinaviske børn opnår således lavere immunsvar efter Hib-vaccination end børn fra syd-europæiske lande (114, 116).

Det er derfor af afgørende betydning for danske forhold, at nye kombination-vacciner, herunder seksvalente vacciner, bliver vurderet på baggrund af kliniske undersøgelser, som er gennemført i skandinaviske lande og i henhold til skandinaviske vaccinationsprogrammer.

## Muligheder for indførelse af hepatitis B-vaccination i Danmark

Såfremt hepatitis B-vaccinen skal tilføjes det danske vaccinationsprogram, vil det være nemmest at vaccinere spædbørn samtidig med, at de bliver vaccineret mod difteri, stivkrampe, kighoste, polio og Hib i 3, 5 og 12 måneders alderen.

Et antal europæiske lande, herunder Tyskland og Belgien, har valgt at indføre hepatitis B-vaccination af spædbørn. Det er relativt nemt at indføre vaccination af spædbørn, fordi der i forvejen er et fungerende vaccinationsprogram med fastsatte vaccinationsbesøg hos den alment praktiserende læge. Endvidere opnår børnene tidlig beskyttelse. Dette vil medføre nedsat smitteoverførsel blandt mindre børn i vuggestuer o.l.

En væsentlig ulempe ved udelukkende at vaccinere spædbørn mod hepatitis B er imidlertid, at der vil gå adskillige år, før teenagere og yngre voksne, der er særligt udsat for smitte med HBV, opnår beskyttelse. Man kan afbøde dette, hvis man vaccinerer spædbørn og samtidig indfører såkaldt catch-up-vaccination af ældre børn og/eller teenagere. I Danmark kan man bedst gennemføre catch-up-vaccination ved at vaccinere 12 årige børn. De kan tilbydes den første hepatitis B-vaccination samtidig med den i øjeblikket anbefalede MFR-vaccination i 12 års alderen. Italien og Spanien er eksempler på lande, der har indført hepatitis B catch-up-vaccination af større børn eller teenagere samtidig med vaccination af spædbørn.

## Andre vaccinationsstrategier

Man kan også indføre hepatitis B vaccination alene ved at vaccinere 12 årige samtidig med, at de får MFR vaccination. Denne strategi er taget i anvendelse i bla. Schweiz. Fordelen ved denne strategi er, at børnene først får vaccination få år før de begynder at blive udsat for smitte via de væsentligste smitteveje dvs. seksuel kontakt og intravenøst stofmisbrug. Ulemperne er, at der formentlig vil være ringere tilslutning til vaccination i 12 års alderen end til vaccination i spædbarnsalderen. Det må desuden forventes, at tilslutning til vaccination

nummer to og tre i en serie, der starter i 12 års alderen, vil være relativt lav. Desuden vil et vaccinationsprogram, der starter i 12 års alderen naturligvis ikke forhindre smitte blandt børn i de lavere aldersgrupper.

På trods af de oplagte ulemper, vil denne strategi blive behandlet separat i den sundhedsøkonomiske analyse.

## Vaccinationsscenarier

I det følgende beskrives de eventuelle scenarier for indførelse af hepatitis B-vaccination i det danske vaccinationsprogram. Det forudsættes, at spædbørn under et år bliver vaccineret med hepatitis B-vaccinen. I sidste afsnit vil vaccination af 12-årige børn samt relevante vaccine-scenarier, der vil kunne anvendes til et sådant formål, blive beskrevet separat.

**TABEL 9**

Det danske børnevaccinationsprogram pr. 2002

	Difteri, stivkrampe, kighoste, polio og Hib	Difteri-, polio- og stivkrampe-revaccination	Mæslinger, fåresyge og røde hunde
3 måneder	×		
5 måneder	×		
12 måneder	×		
15 måneder			×
5 år		×	
12 år			×

Hepatitis B-vaccination inden for det første leveår vil medføre, at et barn ved hvert af de tre vaccinationsbesøg i 3, 5 og 12 måneders alderen bliver vaccineret mod i alt seks sygdomme: difteri, stivkrampe, kighoste, polio, Hib og hepatitis B. Der er et antal vacciner mod disse sygdomme på det danske marked. Man kan derfor skitsere tre forskellige scenarier for vaccination mod hepatitis B:

1. Di-Te-Ki-Pol/Hib og hepatitis B-vaccine (Engerix-B eller H-B-VAX) samtidig (to stik)
2. Di-Te-Ki-Pol og Hib-hepatitis B kombinationsvaccine (Procomvax) samtidig (to stik)
3. Di-Te-Ki-Pol-Hib-hepatitis B kombinationsvaccine (Hexavac eller Infanrix HeXa) (et stik).

### 1. Scenario – hepatitis B-vaccine separat

Siden juli 2002 er danske børn blevet vaccineret med kombinationsvaccinen Di-Te-Ki-Pol/Hib, der giver samtidig beskyttelse mod i alt fem sygdomme: difteri, stivkrampe, kighoste, polio og Hib. Under 1. scenario får børnene hepa-

**TABEL 10**

Illustration af de tre forskellige scenarier (vacciner, hvori hepatitis B-vaccine indgår, er anført med kursiv)

Alder ved vaccination	Scenario 1 Monovalente hepatitis B-vacciner		Scenario 2 Tivalent hepatitis B-Hib-vaccine	Scenario 3 Seksvalente difteri, stivkrampe, kighoste, polio, Hib, hepatitis B-vacciner	
	<i>Engerix-B</i>	<i>H-B-VAX</i>	<i>Procomvax</i>	<i>Hexavac</i>	<i>Infanrix HeXa</i>
3 måneder	Di-Te-Ki-Pol/Hib og <i>Engerix-B</i>	Di-Te-Ki-Pol/Hib og <i>H-B-VAX</i>	Di-Te-Ki-Pol og <i>Procomvax</i>	<i>Hexavac</i>	<i>Infanrix HeXa</i>
5 måneder	Di-Te-Ki-Pol/Hib og <i>Engerix-B</i>	Di-Te-Ki-Pol/Hib og <i>H-B-VAX</i>	Di-Te-Ki-Pol og <i>Procomvax</i>	<i>Hexavac</i>	<i>Infanrix HeXa</i>
12 måneder	Di-Te-Ki-Pol/Hib og <i>Engerix-B</i>	Di-Te-Ki-Pol/Hib og <i>H-B-VAX</i>	Di-Te-Ki-Pol og <i>Procomvax</i>	<i>Hexavac</i>	<i>Infanrix HeXa</i>

**TABEL 11**

Vaccination af 12-årige med hepatitis B-vaccine

Alder ved vaccination	HBV vaccination i tilslutning til 12 års MFR vaccination	
12 år	MFR og <i>Engerix-B</i>	MFR og <i>H-B-VAX</i>
12 år og 1 måned: 2. dosis	<i>Engerix-B</i>	<i>H-B-VAX</i>
12 år og 6 måneder: 3. dosis	<i>Engerix-B</i>	<i>H-B-VAX</i>

**TABEL 12**

Scenario 1 – Di-Te-Ki-Pol/Hib og hepatitis B-vaccine som to separate indsprøjtninger

	Difteri, stivkrampe, kighoste, polio og Hib	Hepatitis B	Difteri- og stivkrampe-revaccination	Mæslinger, fåresyge og røde hunde
3 måneder	X	X		
5 måneder	X	X		
12 måneder	X	X		
15 måneder				X
5 år			X	
12 år				X

titis B-vaccinen separat samtidig med Di-Te-Ki-Pol/Hib-vaccine ved hvert af de tre vaccinationsbesøg i 3, 5 og 12 måneders alderen.

To forskellige hepatitis B-vacciner, Engerix-B og H-B-VAX, er p.t. registreret på det danske marked. Begge vacciner, vil kunne anvendes i scenario 1.

### Engerix-B

GlaxoSmithKline producerer og markedsfører Engerix-B. Vaccinen har været på det danske marked siden 1988.

#### 1 dosis til børn (0,5 ml) indeholder

HBV overfladeantigen 10 µg, aluminiumhydroxid, polysorbat 20, natriumklorid, dinatriumfosfatdihydrat, <0,5 µg thiomersal.

Vaccinen findes som opløsning i påfyldt injektionssprøjte.



### *Dosering*

Engerix B til børn er registreret til vaccination af børn til og med 15 årsalderen. Vaccinen sprøjtes ind i en muskel i tre omgange. Barnet får normalt anden og tredje dosis 1 og 6 måneder efter den første. Dette program vil kunne anvendes til vaccination af ældre børn, se særskilt afsnit senere. Engerix B kan tillige anvendes til vaccination af spædbørn i 3, 5 og 12 måneders alderen.

### *Immunsvar*

Et omfattende antal kliniske undersøgelser har vist, at tre doser Engerix B beskytter mere end 95% af vaccinerede spædbørn, børn og yngre voksne (94).

### *Uønskede hændelser*

Alle også spædbørn tåler Engerix-B godt. Nedenstående uønskede hændelser er rapporteret efter omfattende anvendelse af vaccinen og fremgår alle af produktresumet. I mange tilfælde er det ikke fastlagt, om der er en sammenhæng mellem vaccinen og de nævnte uønskede hændelser. Se i øvrigt det generelle afsnit om uønskede hændelser.

#### *Almindelige uønskede hændelser*

- Ømhed, rødme og infiltration på indsprøjtningstedet

#### *Sjældne uønskede hændelser*

- Almene: træthed, feber, utilpashed, influenzalignende symptomer
- Nervesystemet: svimmelhed, hovedpine, paræstesier (»kriblende fornemmelser«)
- Mave-tarm-kanalen: kvalme, opkastning, diarré, mavesmerter
- Lever: forhøjelse af levertal
- Skelet og muskler: ledsmerter, muskelsmerter
- Hud: udslæt, kløe, nældefeber

#### *Meget sjældne uønskede hændelser*

- Besvimelse, chok, ødemer, nervebetændelse, kramper, fald i antallet af blodplader, dissemineret sklerose (se særskilt afsnit herom).

### **H-B-VAX**

Aventis Pasteur MSD producerer og markedsfører H-B-VAX, der har været på det danske marked siden 1993.

#### *1 dosis til børn (0,5 ml) indeholder*

HBV overfladeantigen 5 µg, aluminiumhydroxid, natriumklorid og natriumborat. Vaccinen findes som opløsning i en påfyldt sprøjte.

### *Dosering*

H-B-VAX til børn er registreret til vaccination af børn til og med 15 årsalderen. Vaccinen sprøjtes ind i en muskel i tre omgange. Barnet får normalt anden og tredje dosis 1 og 6 måneder efter første dosis. Dette vaccinationspro-

gram vil kunne anvendes til vaccination af ældre børn. H-B-VAX kan også anvendes til vaccination af spædbørn i 3, 5 og 12 måneders alderen.

#### *Immunsvar*

Et omfattende antal kliniske undersøgelser har vist, at mere end 95% af vaccinerede spædbørn, børn og yngre voksne er beskyttet mod hepatitis B efter tre doser H-B-VAX (117).

#### *Uønskede hændelser*

Alle, også spædbørn, tåler H-B-VAX godt. De uønskede hændelser, der er nævnt nedenfor er rapporteret efter omfattende anvendelse af produktet og fremgår alle af produktresumeeet. Der er i mange tilfælde ikke fastlagt nogen årsagssammenhæng med vaccinen. Se i øvrigt det generelle afsnit om uønskede hændelser.

#### *Almindelige uønskede hændelser*

- Ømhed, rødme og hævelse omkring indsprøjtningstedet

#### *Sjældne uønskede hændelser*

- Almene: træthed, feber, utilpashed, influenzalignende symptomer
- Nervesystemet: svimmelhed, hovedpine, paræstesier («kriblende» fornemmelser)
- Mave-tarm-kanalen: kvalme, opkastning, diarré, mavesmerter
- Skelet og muskler: ledsmerter, muskelsmerter
- Hud: udslæt, kløe, nældefeber

#### *Meget sjældne uønskede hændelser*

- Almene: forhøjelse af levertallet, fald i antallet af blodplader
- Nervesystemet: lammelser, nervebetændelse, dissemineret sklerose (se særligt afsnit herom)

### **Di-Te-Ki-Pol/Hib**

Statens Serum Institut fremstiller en kombinationsvaccine mod difteri, stivkrampe, kighoste, polio og Hib. Vaccinen har været godkendt i Danmark siden maj 2002. Den er blevet anvendt i det danske børnevaccinationsprogram siden juli 2002. Vaccinen er baseret på Di-Te-Ki-Pol-vaccine fra Statens Serum Institut og Hib-vaccine fra Aventis Pasteur MSD.

#### *1 dosis (0,5 ml) indeholder*

Difteritoksoïd  $\geq 30$  IE, tetanustoksoïd  $\geq 40$  IE, pertussistoksoïd 40  $\mu\text{g}$ , inaktiveret poliovirus type 1, 2 og 3 svarende til hhv. 40, 8 og 32 enheder, Hib polysaccharid (PRP) konjugeret til 24  $\mu\text{g}$  tetanusprotein 10  $\mu\text{g}$ , aluminiumhydroxid svarende til aluminium 1 mg samt natriumhydrogenfosfat, phenolrødt, Medium 199. Vaccinen indeholder spormængder af neomycin.

Vaccinen indeholder monokomponent kighostevaccine, der kun består af et enkelt protein (pertussistoksoïd) fra kighostebakterier. Der er ikke anvendt

konserveringsmiddel. Hib-vaccinen indeholder stivkrampeprotein som bærerprotein (PRP-T).

Di-Te-Ki-Pol-vaccinen er en flydende opløsning, der leveres i en påfyldt engangssprøjte. Hib-vaccinen leveres som frysetørret pulver i hætteglas. Umiddelbart før indsprøjtningen bliver den frysetørrede Hib-vaccine opløst i den flydende Di-Te-Ki-Pol-vaccine.

#### *Dosering*

Vaccinen sprøjtes ind i en muskel i tre omgange, normalt i 3, 5 og 12 måneders alderen.

#### *Immunsvar*

Vaccinen blev testet i en klinisk undersøgelse i Göteborg i perioden 1997-98. Efter tre doser vaccine opnåede samtlige børn langvarig beskyttelse mod difteri, stivkrampe, polio og Hib, og over 95% udviklede beskyttende antistoffer mod kighoste. Som forventet viste undersøgelsen også, at børnene havde et mindsket immunsvar mod Hib efter vaccination med den kombinerede vaccine. 95% af de vaccinerede børn opnåede imidlertid beskyttende antistoffer efter to doser vaccine. Hos samtlige børn kunne der påvises immunologisk hukommelse efter to vaccinedoser, som de fik i 3 og 5 måneders alderen (118). Beskyttelsen mod Hib-sygdom må således anses for at være tilfredsstillende.

#### *Uønskede hændelser*

Man kan bedømme sikkerhedsprofilen på baggrund af resultater fra den omtalte kliniske undersøgelse samt ud fra den generelle overvågning af uønskede hændelser (postmarketing-overvågning), som bliver sammenholdt med de doser, der er anvendt i det danske vaccinationsprogram siden juli 2002. De nævnte uønskede hændelser fremgår alle af produktresumet.

#### *Almindelige uønskede hændelser*

- Rødme, ømhed og hævelse på indsprøjtningstedet
- Almene reaktioner: utilpashed, hovedpine, kvalme, diarré, opkastning og feber  $\geq 38^{\circ}\text{C}$

#### *Mindre almindelige uønskede hændelser*

- Rødme, ømhed og hævelse  $\geq 6$  cm på injektionsstedet, eksem eller hududslæt
- Irritabilitet og vedvarende gråd

#### *Sjældne uønskede hændelser*

- Granulom (lokal immunreaktion med hævelse) eller steril absces (byld uden indhold af bakterier) på indsprøjtningstedet, nældefeber, væskeansamling i benene
- Almene reaktioner: hypotonisk-hyporesponsive episoder (tilfælde med slaphed og nedsatte reaktioner), høj feber lejlighedsvist ledsaget af kramper

## Konklusion på 1. scenario

Engerix B og H-B-VAX er sikre og effektive vacciner. Hver enkelt vaccine kan anvendes til børn samtidig med Di-Te-Ki-Pol/Hib-vaccinen, som i dag bliver brugt i det danske børnevaccinationsprogram. 1. scenario medfører, at børnene får to indsprøjtninger i forbindelse med vaccinationsbesøgene hos den praktiserende læge i 3, 5 og 12 måneders alderen.

Mindst 95% af de spædbørn, der bliver vaccineret i henhold til 1. scenario, vil blive beskyttet mod HBV-infektion. Hvis de samtidig får Di-Te-Ki-Pol/Hib bliver de beskyttet tilfredsstillende mod difteri, stivkrampe, kighoste, polio og Hib-sygdom.

Konklusion: hepatitis B-vaccination af spædbørn vil kunne indføres som del af det danske børnevaccinationsprogram ved, at børnene får vaccinen (Engerix B eller H-B-VAX) samtidig med Di-Te-Ki-Pol/Hib-vaccine.

## 2. Scenario – hepatitis B-vaccine som tovalent vaccine (kombination af to)

Fra 1997 til juli 2002 blev danske børn vaccineret med kombinationsvaccinen Di-Te-Ki-Pol, der beskytter mod fire sygdomme: difteri, stivkrampe, kighoste og polio. Ved at vaccinere børnene med en kombineret hepatitis B-Hib-vaccine samtidig med Di-Te-Ki-Pol-vaccinen ved hvert af vaccinationsbesøgene i 3, 5 og 12 måneders alderen, kan man indføre hepatitis B-vaccinen som led i det danske vaccinationsprogram.

**TABEL 13**

Scenario 2 – Di-Te-Ki-Pol og hepatitis B -Hib-vaccine givet som to separate indsprøjtninger

	Difteri, stivkrampe, kighoste og polio	Hepatitis B og Hib	Difteri- og stivkrampe-revaccination	Mæslinger, fåresyge og røde hunde
3 måneder	X	X		
5 måneder	X	X		
12 måneder	X	X		
15 måneder				X
5 år			X	
12 år				X

Der findes én kombineret hepatitis B-Hib-vaccine på det danske marked: Procomvax, som bliver beskrevet i det følgende sammen med Di-Te-Ki-Pol-vaccinen.

### Procomvax

Aventis Pasteur MSD fremstiller og markedsfører Procomvax, som er en kombinationsvaccine mod HBV og Hib. Vaccinen har været på det danske marked siden 1999.

### *1 dosis (0,5 ml) indeholder*

HBV overfladeantigen 5 µg, Hib polysaccharid (PRP) konjugeret til meningokokprotein 7.5 µg samt aluminiumhydroxid, natriumklorid og natriumborat.

Vaccinen er en flydende injektionsvæske, der leveres i en engangssprøjte.

Procomvax indeholder Hib-vaccine med materiale fra meningokokker, som såkaldt bærer-protein. Denne vaccine giver et lige så godt immunsvaret mod Hib som vaccine, hvis bærerprotein er stivkrampeprotein. Hos danske børn kan denne Hib-vaccine derfor anvendes på lige fod med andre Hib-vacciner. Vaccinen er ikke effektiv til at forhindre at børn bliver symptomfri bærere af Hib-bakterier, og kan derfor heller ikke forhindre spredning af Hib-bakterier (116, 119). En vaccine som Procomvax kan derfor ikke anbefales i arktiske populationer (Grønland), hvor Hib-sygdom er særlig hyppig, og hvor sygdommen tillige forekommer i tidlig alder.

### *Dosering*

Vaccinen sprøjtes ind i en muskel i tre 3 omgange, normalt i 2, 4 og 12-15-måneders alderen. Børnene kan imidlertid også få vaccinen i 3, 5 og 12 måneders alderen.

### *Immunsvaret*

Vaccinen er testet i en klinisk undersøgelse, der omfattede 882 spædbørn. 98% af børnene opnåede beskyttende antistoffer mod HBV efter tre doser vaccine. Også immunsvaret mod Hib var tilfredsstillende, idet 95% af børnene opnåede beskyttende antistoffer efter 2. dosis, og 99% opnåede beskyttelse efter 3. dosis (120).

### *Uønskede hændelser*

Spædbørn tåler Procomvax godt. Vaccinen har været anvendt i stor udstrækning i USA. Nedenstående uønskede hændelser fremgår alle af produktresuméet. Det er i mange tilfælde ikke fastlagt, hvorvidt der er sammenhæng mellem vaccinen og de nævnte uønskede hændelser.

### *Almindelige uønskede hændelser*

Ømhed, rødme og induration (fortykkelse af huden) på indsprøjtningstedet

### *Sjældnere uønskede hændelser*

- Almene reaktioner: træthed, feber, utilpashed, influenzalignende symptomer
- Nervesystemet: svimmelhed, hovedpine, feberkrampe, paræstesier («kriblende» fornemmelser), andre symptomer fra nervesystemet med lammelser i ansigt, nervebetændelse, herunder synsnervebetændelse og Guillain Barré syndrom (se ordliste)
- Mave-tarm-kanalen: kvalme, opkastning, diarré, mavesmerter
- Lever: abnorm leverfunktionstest
- Skelet og muskler: ledsmerter, muskelsmerter
- Hud: udslæt, kløe, nældefeber, ødeme, steril absces på injektionsstedet.

- Andet: fald i antallet af blodplader, anafylaktiske reaktioner (voldsom allergisk reaktion, med blodtryksfald og besværet åndedræt)

### Di-Te-Ki-Pol

Statens Serum Institut fremstiller Di-Te-Ki-Pol, som er en kombinationsvaccine mod difteri, stivkrampe, kighoste og polio. Vaccinen, der blev registreret i Danmark i 1996, har været anvendt i det danske børnevaccinationsprogram i perioden fra 1997 til 2002. Den er tillige registreret i Finland, Sverige, Tyskland, Østrig og Polen.

#### *1 dosis (0,5 ml) indeholder*

Difteritoksoid  $\geq 30$  IE, tetanustoksoid  $\geq 40$  IE, pertussistoksoid 40  $\mu\text{g}$ , inaktiveret poliovirus type 1, 2 og 3 svarende til hhv. 40, 8 og 32 enheder, aluminiumhydroxid svarende til aluminium 1 mg samt natriumdihydrogenfosfat, phenolrødt og medium 199. Vaccinen indeholder spormængder af neomycin.

Vaccinen indeholder monokomponent kighostevaccine, der kun består af et enkelt protein (pertussistoksoid) fra kighostebakterier. Di-Te-Ki-Pol-vaccinen, leveres som en flydende opløsning i en engangssprøjte.

#### *Dosering*

Barnet bliver normalt vaccineret i 3, 5 og 12 måneders alderen. Vaccinen sprøjtes ind i en muskel.

#### *Immunsvær*

Vaccinen er blevet testet i to kliniske undersøgelser i henholdsvis København og Göteborg. I begge undersøgelser blev omkring 200 børn vaccineret med Di-Te-Ki-Pol-vaccine i 3, 5 og 12 måneders alderen. Efter tre doser vaccine var samtlige børn beskyttet langvarigt mod difteri, stivkrampe og polio, og over 95% af børnene udviklede et beskyttende immunsvær mod kighoste, hvilket er et tilfredsstillende antal (118, 121).

#### *Uønskede hændelser*

Sikkerhedsprofilen kan bedømmes dels på baggrund af de to omtalte kliniske undersøgelser, dels ud fra den generelle bivirkningsovervågning (postmarketing-overvågning), som relaterer sig til doser anvendt i det danske vaccinationsprogram i perioden 1997 til 2002. Nedenstående uønskede hændelser fremgår alle af produktresumeeet:

#### *Almindelige uønskede hændelser*

- Rødme, ømhed og hævelse på indsprøjtningstedet
- Almene reaktioner: utilpashed, hovedpine og feber  $\geq 38^{\circ}\text{C}$

#### *Mindre almindelige uønskede hændelser*

- Rødme, ømhed, hævelse  $\geq 6$  cm på indsprøjtningstedet, eksem og/eller hududslæt
- Almene reaktioner: irritabilitet og vedvarende gråd

### *Sjældne uønskede hændelser*

- Granulom (lokal immunreaktion med hævelse) eller steril absces (byld uden indhold af bakterier) på indsprøjtningstedet og nældefeber
- Almene reaktioner: høj feber  $\geq 40^{\circ}\text{C}$ , lejlighedsvist ledsaget af feberkræmper, alvorlige allergiske reaktioner, hypotonisk-hyporesponsive episoder (tilfælde med slaphed og nedsatte reaktioner)

## Konklusion på 2. scenario

Procomvax, som er en kombineret hepatitis B-Hib-vaccine, er både effektiv og sikker at anvende. Hib-vaccinen indeholder et andet bærerprotein end den Hib-vaccine, der anvendes i Danmark i dag. Hos danske børn kan denne Hib-vaccine anvendes på lige fod med andre Hib-vacciner. Vaccinen er ikke velegnet til brug i arktiske populationer (Grønland), hvor hyppigheden af Hib-infektioner er høj.

Danske børn kan få Procomvax som separat indsprøjtning samtidig med Di-Te-Ki-Pol-vaccinen. 2. scenario medfører dermed, at barnet får to indsprøjtninger ved hvert af vaccinationsbesøgene hos den praktiserende læge i 3, 5 og 12 måneders alderen.

Mindst 95% af de vaccinerede spædbørn vil opnå beskyttelse mod HBV-infektion i henhold til 2. scenario. De vil tillige opnå en tilfredsstillende beskyttelse mod difteri, stivkrampe, kighoste, polio og Hib.

Konklusion: hepatitis B-vaccination af spædbørn vil kunne indføres i det danske børnevaccinationsprogram ved, at de får Procomvax og Di-Te-Ki-Pol-vaccine samtidig.

## 3. scenario – hepatitis B-vaccine som seksvalent vaccine (kombination af seks vacciner)

Der er i Danmark for nyligt blevet registreret to seksvalente kombinationsvacciner: Hexavac og Infanrix HeXa. De kombinerer seks vacciner i den samme opløsning. Ud over hepatitis B-vaccinen indeholder opløsningen vacciner mod difteri, stivkrampe, kighoste, polio og Hib. Begge kombinationsvacciner gør det muligt at vaccinere spædbørn mod seks forskellige sygdomme med en enkelt indsprøjtning.

### **Hexavac**

Aventis Pasteur MSD fremstiller og markedsfører Hexavac, som er en kombinationsvaccine mod difteri, stivkrampe, polio, kighoste, Hib og HBV. Vaccinen blev registreret i Danmark i 2000. Den er tillige registreret i Sverige, Belgien, Spanien, Østrig, Schweiz, Frankrig, Grækenland og Italien. Der er p.t. udleveret godt 3 millioner doser Hexavac.

**TABEL 14**

3. scenarion – kombineret difteri-, stivkrampe-, kighoste-, polio-, Hib- og hepatitis B-vaccine givet som en enkelt indsprøjtning

	Difteri, stivkrampe, kighoste, polio, Hib og hepatitis B	Difteri og stivkrampe-revaccination	Mæslinger, fåresyge, røde hunde
3 måneder	×		
5 måneder	×		
12 måneder	×		
15 måneder			×
5 år		×	
12 år			×

#### *1 dosis (0,5 ml) indeholder*

HBV overfladeantigen 5 µg, difteritoksoid  $\geq 20$  IE, tetanustoksoid  $\geq 40$  IE, pertussistoksoid 25 µg, pertussis filamentøst hæmagglutinin 25 µg, inaktiveret poliovirus type 1, 2 og 3 svarende til hhv. 40, 8 og 32 enheder, Hib polysaccharid (PRP) konjugeret til 24 µg tetanustoksoid 12 µg, aluminiumhydroxid 0,3 mg samt dinatriumfosfat, kaliumfosfat, natriumkarbonat, natriumbikarbonat, trometamol, sucrose og medium 199.

Vaccinen indeholder to-komponent kighostevaccine, der består af to proteiner fra kighostebakterier (pertussistoksoid og pertussis filamentøst hæmagglutinin). Hib-vaccinen indeholder stivkrampeprotein som bærer-protein. Der er ikke anvendt konserveringsmiddel.

Hexavac er en flydende opløsning, der leveres i påfyldt engangssprøjte.

#### *Dosering*

Barnet får vaccinen i tre omgange som indsprøjtning i en muskel. Vaccinen er hovedsageligt blevet undersøgt i såkaldt primære vaccinationsserier, hvor børnene er blevet vaccineret i alderen 2, 3 og 4 måneder eller 2, 4 og 6 måneder. Dette er blevet fulgt op med en revaccination i 12-18 måneders alderen. På baggrund af en klinisk undersøgelse, som er blevet gennemført i Sverige, er vaccinen i Danmark godkendt til at vaccinere børn i 3, 5 og 12 måneders alderen.

#### *Immunrespons*

Dokumentationen er tilvejebragt på basis af ni kliniske undersøgelser. I alt 3.905 spædbørn indgik i undersøgelserne. De blev overvejende vaccineret, da de var 2, 3 og 4 eller 2, 4 og 6 måneder gamle, og blev revaccineret i 12-18-måneders alderen. Der foreligger desuden resultater fra en klinisk undersøgelse, som er gennemført i Sverige. Her blev 180 børn vaccineret i 3, 5 og 12 måneders alderen.

Resultaterne fra disse undersøgelser kan sammenfattes som følger:

#### **HBV**

Omkring 95% af børnene udviklede beskyttende antistoffer mod HBV efter tre doser vaccine, uanset om de fik vaccinen i 2, 3 og 4 måneders alderen, 2, 4 og 6 måneders alderen, eller i 3, 5 og 12 måneders alderen (122).



## Hib

I kliniske undersøgelser, hvor børnene blev vaccineret i 2, 3 og 4, eller 2, 4 og 6 måneders alderen, udviklede ca. 95% af børnene beskyttende antistoffer mod Hib efter tre doser vaccine, hvilket er et tilfredsstillende antal (44). Kun 83% af de 180 vaccinerede børn i ovennævnte svenske undersøgelse udviklede beskyttende Hib-antistoffer efter to doser vaccine. Børnene blev vaccineret i 3- og 5-måneders alderen. En nærmere analyse viser imidlertid, at der hos samtlige børn kunne påvises immunologisk hukommelse. Man kan derfor forvente, at alle vaccinerede børn har udviklet beskyttelse mod Hib-sygdom allerede efter to doser vaccine, hvilket anses for at være tilfredsstillende (123).

## Difteri, stivkrampe, kighoste og polio

Alle undersøgelser viser, at omkring 95% af de vaccinerede børn udviklede beskyttende antistoffer mod difteri, stivkrampe, polio og kighoste efter tre doser vaccine, hvilket betragtes som værende tilfredsstillende (122).

### *Uønskede hændelser*

Bivirkningsprofilen kan vurderes på baggrund af data fra ovennævnte ni kliniske undersøgelser, samt ud fra den generelle bivirkningsovervågning (postmarketing-overvågning), som vedrører de omkring 3 millioner doser vaccine, der hidtil er blevet udleveret. På den baggrund må Hexavac anses for at være en sikker vaccine, som de vaccinerede tåler godt. Nedenstående uønskede hændelser fremgår alle af produktresumet:

### *Almindelige uønskede hændelser*

- Rødme, smerte og hævelse på indsprøjtningstedet
- Almene reaktioner: feber over 38°C, irritabilitet, døsighed, nedsat appetit, søvnforstyrrelser, diarré og opkastning

### *Mindre hyppige uønskede hændelser*

- Rødme og/eller induration (fortykkelse af huden) >7 cm på indsprøjtningstedet
- Almene reaktioner: feber på 40°C eller derover, langvarig, utrøstelig gråd

### *Sjældne uønskede hændelser*

- Almene: hypotonisk-hyporesponsive episoder (tilfælde med slaphed og nedsatte reaktioner), feberkrampe og højroset gråd, dobbeltsidig hævelse (ødem) af benene.

## Konklusion på 3. scenario: Hexavac

Hexavac er en ny, seksvalent vaccine, der via en enkelt indsprøjtning beskytter mod i alt seks sygdomme, herunder hepatitis B. Vaccinens effekt og sikkerhed er vurderet i ni kliniske undersøgelser; derudover kan man bedømme sikkerhedsprofilen ud fra tre millioner anvendte doser vacciner. Der foreligger des-

uden resultater fra en svensk klinisk undersøgelse af det 3, 5 og 12 måneders vaccinationsprogram, der bliver fulgt i Danmark.

Hvis man vil anvende Hexavac i et dansk vaccinationsprogram kan man forvente, at mindst 95% af de vaccinerede spædbørn vil udvikle antistoffer mod HBV infektion. De vil samtidig være tilfredsstillende beskyttet mod difteri, stivkrampe, kighoste, polio og Hib sygdom.

Konklusion: Hexavac vil på baggrund af den foreliggende dokumentation kunne anvendes i det danske vaccinationsprogram.

### **Infanrix HeXa**

Infanrix HeXa er en kombinationsvaccine mod difteri, stivkrampe, polio, kighoste, Hib og hepatitis B, som markedsføres af GlaxoSmithKline. Vaccinen blev registreret i Danmark i 2000 og er desuden registreret i Tyskland, Spanien, Italien, Latinamerika, Schweiz, Grækenland, Østrig, Peru, Luxembourg, Mexico, Malta og Brasilien. Der er p.t. udleveret 2,7 millioner doser Infanrix HeXa.

#### *1 dosis (0,5 ml) indeholder*

HBV overfladeantigen 10 µg, difteritoksoid  $\geq 30$  IE, tetanustoksoid  $\geq 40$  IE, pertussistoksoid 25 µg, pertussis filamentøst hæmagglutinin 25 µg, pertussis pertactin 8 µg, inaktiveret poliovirus type 1, 2 og 3 svarende til hhv. 40, 8 og 32 enheder, Hib polysakkarid (PRP) konjugeret til 20-40 µg tetanustoksoid 10 µg, aluminiumhydroxid 0,95 mg, aluminiumfosfat 1,45 mg samt lactose, natriumklorid, og medium 199. Vaccinen indeholder spormængder af neomycin og polymyxin.

Vaccinen indeholder tre-komponent kighostevaccine, der består af tre proteiner fra kighostebakterier (pertussistoksoid, pertussis filamentøst hæmagglutinin og pertussis pertactin). Hib-vaccinen indeholder stivkrampeprotein som bærerprotein. Vaccinen er konserveret med phenoxyethanol.

Hib-vaccinen er et frysetørret pulver, der leveres i hætteglas. De øvrige vaccinekomponenter findes som en flydende opløsning i en påfyldt engangssprøjte. Umiddelbart før indsprøjtningen opløses den frysetørrede Hib-vaccine i den flydende opløsning.

#### *Dosering*

Vaccinen bliver sprøjtet ind i en muskel i tre omgange. Den er hovedsageligt blevet undersøgt i såkaldt primære vaccinationsserier, hvor børnene er blevet vaccineret i alderen 2, 3 og 4 måneder, 3, 4 og 5 måneder eller 2, 4 og 6 måneder. Disse vaccinationer er blevet fulgt op af en dosis vaccine i 12-24 måneders alderen.

På baggrund af to kliniske undersøgelser, som er blevet gennemført i henholdsvis Italien og Slovakiet er Infanrix HeXa også blevet godkendt til vaccination af børn i 3, 5 og 12 måneders alderen.

### *Immunrespons*

Dokumentation for vaccinenes effekt er tilvejebragt gennem ni kliniske undersøgelser, hvori der indgik i alt 4.970 spædbørn. Børnene blev overvejende grundvaccineret i alderen 2, 3 og 4 måneder, 3, 4 og 5 måneder eller 2, 4 og 6 måneder. Herefter blev de revaccineret i 12-24-måneders alderen. Der foreligger endvidere resultater fra de to kliniske undersøgelser, som blev gennemført i Italien og Slovakiet. Her blev henholdsvis 175 og 155 børn vaccineret, da de var 3, 5 og 11-12 måneder gamle. Resultaterne fra disse undersøgelser kan sammenfattes som følger:

### **HBV**

Omkring 95% af børnene udviklede beskyttende antistoffer mod HBV efter tre doser vaccine, uanset om de fik vaccinen i alderen 2, 3 og 4 måneder, 3, 4 og 5 måneder, 2, 4 og 6 måneder eller 3, 5 og 11-12 måneder (115).

### **Hib**

I kliniske undersøgelser, hvor børnene blev vaccineret 2, 3 og 4; 3, 4 og 5; eller 2, 4 og 6 måneder gamle, udviklede omkring 95% af børnene beskyttende antistoffer mod Hib (115).

I de to undersøgelser, der blev gennemført i Italien og Slovakiet, udviklede omkring 93% af de vaccinerede børn Hib-antistoffer efter to doser vaccine i 3- og 5-måneders alderen (124, 125). En nærmere analyse af resultaterne viser dog, at man hos samtlige børn kunne påvise immunologisk hukommelse. Derfor kan man forvente at de italienske og slovakiske børn er beskyttet tilfredsstillende mod Hib-sygdom allerede efter to doser vaccine. Undersøgelserne fra Italien og Slovakiet giver god grund til at forvente, at vaccinen også blandt danske børn vil yde god beskyttelse mod Hib-sygdom. Dette bør dog dokumenteres via skandinaviske undersøgelser. Producenten har allerede påbegyndt en klinisk undersøgelse af vaccinen i en population af skandinaviske børn og forventer at kunne præsentere resultaterne fra denne undersøgelse inden for to år.

### **Difteri, stivkrampe, kighoste og polio**

I samtlige undersøgelser udviklede omkring 95% af børnene beskyttende antistoffer mod difteri, stivkrampe, polio og kighoste efter tre doser vaccine, hvilket anses for at være tilfredsstillende (115).

### *Uønskede hændelser*

Man kan vurdere vaccinenes sikkerhedsprofil dels på baggrund af resultater fra de omtalte ni kliniske undersøgelser, dels ud fra den generelle bivirkningsovervågning (postmarketing-overvågning), der vedrører de 2,7 millioner doser vaccine, der er anvendt indtil videre. På den baggrund kan man sige, at Infanrix HeXa er en sikker vaccine, som de vaccinerede tåler godt. Nedenstående uønskede hændelser/bivirkninger fremgår alle af produktresuméet.

#### *Almindelige uønskede hændelser*

- Smerte, rødme, hævelse på indsprøjtningstedet
- Almene reaktioner: feber, appetitløshed, døsighed, irritabilitet

#### *Mindre hyppige uønskede hændelser*

- Almene reaktioner: træthed, langvarig gråd, mavesmerter, diarré

#### *Sjældne uønskede hændelser*

- Almene reaktioner: hypotonisk-hyporesponsive episoder (tilfælde med slaphed og nedsatte reaktioner), høj feber lejlighedsvist ledsaget af kramper, allergiske reaktioner

### Konklusion på 3. scenario: Infanrix HeXa

Infanrix HeXa er en ny, seksvalent vaccine, der via en enkelt indsprøjtning giver samtidig beskyttelse mod i alt seks sygdomme, herunder hepatitis B. Vaccinens effekt og sikkerhed er vurderet i ni kliniske undersøgelser; endvidere kan sikkerhedsprofilen bedømmes ud fra i alt 2,7 millioner doser vaccine, der er anvendt. Der foreligger resultater fra to kliniske undersøgelser, som er gennemført i Italien og Slovakiet, og hvor det vaccinationskema (vaccination i 3, 5 og 12 måneders alderen), man benytter i Danmark er blevet undersøgt.

Mindst 95% af de vaccinerede spædbørn vil være beskyttet mod HBV infektion, hvis man anvender Infanrix HeXa i et dansk vaccinationsprogram. Samtidig vil børnene være tilfredsstillende beskyttet mod difteri, stivkrampe, kighoste og polio.

Selv om resultater fra henholdsvis den italienske og den slovakiske undersøgelse giver gode holdepunkter for, at vaccinen også vil yde tilstrækkelig beskyttelse mod Hib-sygdom i Danmark, bør dette dokumenteres med kliniske data fra Skandinavien. Der er netop påbegyndt en klinisk undersøgelse, hvori der deltager børn fra de skandinaviske lande. Resultaterne forventes at foreligge inden for to år.

### Thiomersal i vacciner

Thiomersal er en organisk kviksølvholdig forbindelse, der anvendes som konserveringsmiddel eller findes som rest fra fremstillingsprocessen i visse vacciner. Thiomersal har ikke været anvendt i børnevacciner i Danmark siden 1992, men blev tidligere anvendt som konserveringsmiddel i hepatitis B vacciner.

Organisk kviksølv i fisk og levnedsmidler har været mistænkt for at kunne forårsage hjerneskader, i særdeleshed hos spædbørn. Der er imidlertid ikke fundet holdepunkter for, at organisk kviksølv i de mængder der tidligere kunne

forekomme i børnevacciner kan være årsag til hjerneskader – heller ikke til autisme – hos børn.

I 1999 besluttede de amerikanske sundhedsmyndigheder imidlertid, at vacciner i det amerikanske børnevaccinationsprogram ikke længere måtte indeholde thiomersal. Vaccineproducenterne har herefter arbejdet på at eliminere thiomersal fra samtlige børnevacciner, der anvendes i USA. Dette har haft den virkning, at de to hepatitis B vacciner der er kommercielt tilgængelige i Danmark ikke længere tilføres thiomersal som konserververingsmiddel. HB VAX indeholder således ikke længere thiomersal, hvorimod Engerix B indeholder meget små mængder, der stammer fra selve produktionsprocessen. De mængder, der findes i Engerix B er så små, at de ikke kan måles. De to seksvalente kombinationsvacciner, Hexavac og Infanrix HeXa, indeholder ikke thiomersal.

### Vaccination af 12-årige med hepatitis B-vaccine

Som allerede omtalt kan man også vælge at indføre vaccination ved at vaccinere 12-årige samtidig med, at de får MFR vaccinen. Dette kan enten gennemføres som en selvstændig vaccinationsstrategi, hvor man udelukkende vaccinerer 12-årige, eller som et tillæg til vaccination af spædbørn, såkaldt catch-up vaccination. Catch-up vaccinationen skal kun gennemføres, indtil de børn, der bliver vaccineret i spædbørnsalderen, er blevet 12 år.

Vaccination af 12-årige med hepatitis B-vaccine kan nemmest gennemføres, hvis børnene får første dosis vaccine, når de alligevel skal vaccineres med den anbefalede MFR vaccine. Børnene skal have de efterfølgende doser af hepatitis B-vaccine efter 1 og 6 måneder.

Ved vaccination af 12-årige børn kan man enten anvende Engerix-B eller H-B-VAX. Børnene skal for begge vacciners vedkommende have i alt tre børnedoser, dvs. henholdsvis 10 µg (Engerix B) og 5 µg (H-B-VAX).

Mindst 95% af vaccinerede 12-årige vil efter vaccination med tre doser hepatitis B-vaccine udvikle et beskyttende immunsvær mod HBV.

# Hvad vil indførelse af hepatitis B vaccination som led i det danske vaccinationsprogram betyde? – en vurdering set fra almen praksis

MFR-vaccination til børn i 15 mdr. og 12 års alderen blev indført i 1987. Det medførte en del problemer pga. manglende accept af og skepsis over for vaccinen blandt både forældre og sundhedspersonale. I 1993 blev Hib-vaccination indført. Modsat MFR vaccination blev den hurtigt accepteret af befolkningen. Vaccinationen resulterede umiddelbart efter i det ønskede fald i antallet af Hib-meningitis og – epiglottitis (strubelågsbetændelse).

Andre nye ændringer i det danske vaccinationsprogram er forløbet uden den store opmærksomhed eller problemer. I 1996 indførtes difteri og tetanus re-vaccination til børn i 5 års alderen. I 1997 blev kighostevaccinen ændret fra helcellevaccine til acellulær vaccine, som har færre bivirkninger. Samtidig ændres vaccinationstidspunktet fra 5 ugers alderen til 3 mdr. I 2000 ophører poliovaccination i 2, 3 og 4 års alderen. Den seneste ændring i vaccinationsprogrammet kom i sommeren 2002, hvor vaccination i 3, 5 og 12 måneders alderen ændredes fra at blive givet med to separate stik til at blive kombineret i et stik.

Både forældre og sundhedsprofessionelle har løbende skullet tage stilling til og håndtere ændringerne i de anbefalede vaccinationer.

Det har samtidig givet anledning til vanskeligheder mht. at få indført ændringerne så hurtigt og så sikkert som muligt.

## Behov for information

Hvis der skal indføres en helt ny form for vaccination i det danske børnevaccinationsprogram er der behov for information på flere niveauer.

Først og fremmest har sundhedsplejersker og læger i den kommunale sundhedstjeneste en vigtig funktion. De skal kende vaccinationsprogrammets virkninger, bivirkninger og risici. De skal være fagligt velfunderede, så de kan informere og vejlede både forældre og unge om nye tiltag. Desuden skal almen praksis dvs. læger, sygeplejersker og lægesekretærer informeres grundigt og i god tid, før vaccinationsprogrammet søsættes.

## Et velfunderet beslutningsgrundlag

I informationsprocessen vedr. om vaccinationstilbud og ændringer af anbefalinger er der flere målgrupper. Først og fremmest er der *forældrene* og senere *børnene*, der selv kan få lov at bestemme, hvor vidt de vil vaccineres. For at de kan beslutte sig på et kvalificeret grundlag, er det vigtigt og nødvendigt, at de har adgang til kortfattet og tilstrækkelig information. Denne information kan formidles på flere måder, i form af fx. pjecer på apoteker, biblioteker, i daginstitutioner og skoler, i almen praksis, i den kommunale sundhedstjeneste, etc.

Disse målgrupper (forældre og børn) kan man også nå via nyhedsmediernes og andre medier: aviser, blade, ungdomsblade, TV udsendelser samt de elektroniske medier: oplysninger på nettet på div. hjemmesider, sundhedsportaler osv.

Derudover skal familierne kunne hente information hos den praktiserende læge. Det er nødvendigt med information på højt fagligt niveau om baggrunden for, at man indfører en helt ny form for vaccination, om nødvendigheden af at gennemføre vaccinationen både af hensyn til det enkelte barn og hensynet til fællesskabet, om bivirkninger og risici ved at blive vaccineret og ved at undlade at blive vaccineret.

## Strategi for indførelse af det nye vaccinationstilbud

Det er vigtigt at have en strategi for, hvordan vaccinationerne skal indføres i overgangsperioder: hvem skal vaccineres mod hvad? Med hvilke intervaller? Og hvad gør man, hvis intervallerne ikke overholdes eller hvis et barn kommer for sent ind i vaccinationsprogrammet?

Der bør være en sundhedsfaglig og økonomisk strategi for, hvordan man forholder sig til familiers evt. ønsker om opsplitning af et flervalent vaccinationstilbud. Man bør grundigt overveje fordele og evt. ulemper ved kombinationsvaccination med alle seks vacciner. Det skal specielt ses i relation til forældres evt. ønsker om selv at bestemme og designe et barns vaccinationsprogram med deraf følgende risiko for manglende vaccinationsdækning. Sådanne situationer vil medføre flere problemer i forbindelse med indførelsen af et evt. nyt program end ved det eksisterende.

## Mere sikker registrering

Hvis hepatitis B vaccination bliver indført, bør sundhedsforvaltninger opfordres til at tage initiativ til en mere sikker registrering af børnevaccinationerne. De bør bla. sammen med almen praksis etablere et egentligt indkaldelsessystem til børnevaccinationer mhp. at optimere deltagelsen. På denne måde vil myndighederne kunne følge med i, hvilken indflydelse indførelse af en ny vaccine evt. får på deltagelsen i det samlede vaccinationsprogram.

## Opdatering af materiale

Før hepatitis B vaccination evt. bliver indført bør myndighederne i øvrigt også sørge for at alt informationsmateriale er opdateret med relevante vaccinationskort.



# Organisationsanalyse

## Børnevaccinationsprogrammet

Sundhedsstyrelsen fastlægger børnevaccinationsprogrammet, og det bliver styret af Epidemiologisk afdeling på SSI.

Landets ca. 3.000 praktiserende læger varetager vaccinationerne. Dette gælder både småbørnsvaccinationerne og vaccinationen af 12 årige med MFR II.

De praktiserende læger rekvirerer vaccinerne fra SSI. Betalingen for vaccinerne afregnes direkte mellem SSI og Sygesikringen. Lægerne afregner honorering for børneundersøgelser og vaccinationer med Sygesikringen. Data fra afregningerne bliver herefter benyttet efterfølgende til at beregne og styre tilslutningen til vaccination.

Vaccinationsprogrammets effekt bliver fulgt løbende via en registrering af forekomsten af de sygdomme, der vaccineres imod. Dette sker via anmeldelsespligten til Sundhedsstyrelsens meldesystem for smitsomme sygdomme og via udtræk fra LPR.

Epidemiologisk afdeling, SSI rådgiver sundhedspersonale i forbindelse med spørgsmål om vaccinationer.

Bivirkninger i forbindelse med vaccination skal anmeldes til Lægemiddelstyrelsen. Disse bivirkninger overvåges løbende på lige fod med bivirkninger ved andre lægemidler.

## Hepatitis B vaccination

Hepatitis B vaccination kan indføres i børnevaccinationsprogrammets nuværende organisation via de allerede eksisterende samarbejdsstrukturer og rutiner.

Ved valg af småbørnsvaccination i 3, 5 og 12 måneders alderen vil dette ikke medføre ekstra lægebesøg.

Ved valg af vaccination i 12 års alderen kan børnene få 1. dosis sammen med MFR II, mens 2. og 3. dosis vil kræve to nye lægebesøg. I dag er der ingen ekstra lægebesøg efter anden MFR vaccination.

Organisatorisk vil det være mest enkelt at indføre en eventuel hepatitis B vaccination som småbørnsvaccination.

Der vil ikke være behov for at etablere strukturer eller samarbejdsformer, som ikke findes i forvejen. Der er derfor ikke udført nogen videregående organisationsanalyse i herværende rapport.

# Det danske børnevaccinationsprogram og mulige strategier for forebyggelse af hepatitis B

## Det nuværende danske børnevaccinationsprogram

Den danske børnevaccinationsprogram startede med vaccination mod difteri i 1943 (126) (Her ses bort fra vaccination imod kopper og tuberkulose, der ikke længere indgår). Vaccinationsprogrammet har siden udviklet sig som vist i tabel 15.

**TABEL 15**  
Historisk oversigt over  
vaccinationsprogrammet

Vaccination imod	Indført år
Difteri	1943
Tetanus	1951
Polio	1955
Kighoste	1960
Mæslinger	1986
Fåresyge	1986
Røde hunde	1986
Hib-infektion	1993

Mange lande har enten haft lovkrav om vaccination eller har krævet, at børn blev vaccineret inden start i institution eller skole. Dette for at sikre en høj tilslutning. Det danske vaccinationsprogram var fra begyndelsen et gratis tilbud. Det har været frivilligt for den enkelte at deltage. En forudsætning for et velfungerende vaccinationsprogram med en høj tilslutning har med andre ord været, at det blev opfattet som et attraktivt *tilbud*. Programmet rummer ingen sanktioner mod de, der ikke ønsker at deltage. Frivilligheden har bla. medført, at man i Danmark har undgået dele af den bitre debat, der kendes fra andre lande, vedrørende vaccinationer som overgreb på individer (127). Det har heller ikke, som i andre lande været nødvendigt at definere undtagelsesbestemmelser for, hvem der af religiøse, filosofiske, medicinske eller andre årsager kunne fritages for vaccination. Trods frivillighedskonceptet har der generelt været en god tilslutning til det danske vaccinationsprogram. Dette fremgår af tabel 16, som viser tilslutningen til den vaccinedosis, der giver fuld beskyttelse mod den pågældende sygdom (128, 29).

Den nuværende tilslutning er tilfredsstillende, når man ser bort fra tilslutningen til vaccination mod mæslinger, fåresyge og røde hunde (MFR). Siden

**TABEL 16****Vaccinationstilslutning i Danmark 2001**

Vaccination	Tilslutning 2001 (%)
Difteri	97
Tetanus	97
Polio	97
Kighoste	97
Mæslinger	94
Fåresyge	94
Røde hunde	94
Hib	95

MFR-vaccinen blev indført i 1986, har det været et problem, at der år for år sker en ophobning af personer, som er modtagelige for smitte, fordi de ikke er vaccineret. Dette antages før eller senere at give anledning til sygdomsudbrud. Det er en god illustration af, at et velfungerende vaccinationsprogram for nogle af sygdommenes vedkommende er afhængigt af en høj tilslutning.

Børnevaccinationsprogrammet blev ændret så sent som 1. juli 2002. Tabel 17 viser den aktuelle sammensætning for børn, der påbegynder programmet.

**TABEL 17****Aktuelle børnevaccinationsprogram**

Alder	Vaccination	Antal injektioner
3 mdr.	DTP-IPV-Hib I	1
5 mdr.	DTP-IPV-Hib II	1
12 mdr.	DTP-IPV-Hib III	1
15 mdr.	MFR I	1
5 år	DT-IPV IV	1
12 år	MFR II	1

D: difteri, T: tetanus=stivkrampe, P: pertussis=kighoste, IPV: polio, Hib=hib-infektion, M: mæslinger, F: fåresyge, R: røde hunde.

## Nye vacciner i de nationale programmer

En række vacciner er på vej ind i mange landes vaccinationsprogrammer. Det drejer sig fx. om eksisterende vacciner mod sygdomme, man ikke hidtil har vaccineret generelt imod, herunder hepatitis B og skoldkopper. Derudover omfatter programmet nye vacciner mod sygdomme, som man ikke tidligere har haft mulighed for at vaccinere imod, fx. infektion med bakterierne »pneumokokker« og »meningokokker«. Dette stiller krav til prioritering og krav til trimning af programmerne, så de stadig fremstår overskuelige og overkommelige.

Hepatitis B vaccination vinder indpas verden over jfr. WHO's anbefaling herom. Vaccinationen indgik pr. juni 2001 i 129 ud af 211 landes generelle vaccinationsprogrammer, (130) et tal, der i efteråret 2002 steg til 154 lande (131).

De nordiske lande, Holland, UK og Irland har den laveste forekomst af hepatitis B i verden. I disse lande diskuterer man fortsat, hvorvidt man ønsker at indføre generel vaccination. Baggrunden for, at man stadig diskuterer det, er forekomsten af akut hepatitis B, der i landenes rutineovervågning registreres til 0,001% til 0,02% pr. år (132).

Det danske vaccinationsprogram er veletableret. Det er accepteret af majoriteten af befolkningen, og det yder god kontrol med de omfattede sygdomme. Det gør det på den ene side til et meget attraktivt redskab for indførelse af hepatitis B vaccination. På den anden side må man være særligt opmærksom på den generelle accept af det danske vaccinationsprogram, og det omdømme, det har. Hvis man indfører en vaccine, som nogle vil opfatte som mindre væsentlig, vil dette kunne påvirke den generelle holdning til vaccination i negativ retning. Resultatet heraf kunne være, at det allerede eksisterende program opnår lavere tilslutning i fremtiden.

### Hvilken strategi skal man vælge?

Den danske strategi for kontrol med hepatitis B har hidtil baseret sig på en indsats i forhold til identificerede risikogrupper, bla. i form af information, screening og vaccination af udvalgte grupper eller personer.

Man har fx. screenet gravide fra velkendte risikogrupper for at identificere børn, der risikerede at blive smittet i forbindelse med fødslen. Og man har efterfølgende kun vaccineret nyfødte børn af de mødre, man ved screeningen fandt HBsAg-positive.

Det har i udlandet vist sig særdeles vanskeligt at reducere forekomsten af nye tilfælde af hepatitis B ved tiltag, der udelukkende var rettet mod risikogrupper. Dette ser også ud til at være tilfældet i Danmark. Hvis man ønsker yderligere kontrol med HBV smitteoverførsel, må man derfor overveje mulige alternativer til den hidtidige strategi.

### Generel screening

Ved generel screening af alle gravide kan man identificere alle børn født af HBsAg-positive mødre. Man kan derved sikre, at alle børn født af mødre med HBV infektion får tilbudt vaccination og HBV immunglobulin ved fødslen. Sundhedsstyrelsen overvejer i øjeblikket, om man bør indføre generel screening af gravide for HBV infektion.

### Generel vaccination af nyfødte

Generel hepatitis B vaccination af alle nyfødte umiddelbart efter fødslen er en metode, der anvendes i nogle, ofte lidt mindre udviklede, lande (fx. Israel,

Estland, Albanien). Her har man har fundet det u hensigtsmæssigt at indføre generel screening af gravide samt at følge op med vaccination af børn, hvis mødre er HBsAg-positive. Metoden kombinerer fordelene ved generel screening med fordelene ved generel vaccination. Den er imidlertid lidt mindre effektiv (beskytter i 90-95% af tilfældene) end hvis man kombinerer vaccination med HBV immunglobulin til børn født af HBsAg-positive mødre, (beskytter i 96-98% af tilfældene) (133-135). Derudover rummer metoden ikke mulighed for at undersøge og vaccinere den øvrige husstand samt følge de HBsAg positive mødre, da disse ikke bliver identificeret. Det er grunden til, at metoden ikke benyttes i lande, der er lige så velstillede som Danmark. Den er næppe heller attraktiv at indføre i Danmark.

## Generel børnevaccination

De fleste lande har valgt at hepatitisvaccinere alle småbørn i løbet af 1. leveår. Denne model kan let indføres som del af det almindelige børnevaccinationsprogram i Danmark. I givet fald ville børnene skulle have hepatitis B vaccination i 3, 5 og 12 mdr. alderen sammen med de øvrige grundvaccinationer. Herved vil børnene allerede tidligt i livet være beskyttet mod smitte. For fuldstændighedens skyld bør man supplere evt. indførelse af hepatitis B vaccination som led i børnevaccinationsprogrammet med en effektiv screening af udvalgte gravide eller generel screening af gravide, da man ikke kan forebygge smitte i forbindelse med fødslen. Børn, der bliver smittet i forbindelse med fødslen, skal vaccineres umiddelbart efter og samtidigt gives HBV immunglobulin, hvis de skal undgå en infektion. Den første vaccination i børnevaccinationsprogrammet (3 mdr.) vil i den sammenhæng blive givet for sent.

## Generel vaccination af teenagere

En række europæiske lande (fx. Spanien, Portugal,) har valgt at indføre generel hepatitisvaccination af alle teenagere. Og i Schweiz, Ungarn og Kroatien har man valgt kun at vaccinere teenagere mod hepatitis B.

Grunden til dette er, at HBV i Europa enten bliver overført i forbindelse med fødslen eller i ungdomsårene i forbindelse med seksuel debut og i.v. stofmisbrug. Der er i europæiske lande ikke megen smittespredning i forbindelse med almindelig social omgang (såkaldt horisontalt) i barnealderen. Hvis man indfører vaccination af teenagere, har det den fordel, at der går kortere tid, fra man finansierer og iværksætter vaccinationsprogrammet, til man begynder at se en effekt. Hvis man udelukkende vaccinerer teenagere, opnår man til gengæld ikke beskyttelse mod den horisontale smitte i barnealderen, der trods alt forekommer. Smitte i forbindelse med fødslen skal også her håndteres som en separat problemstilling.

I forbindelse med vaccination af teenagere er det et problem, at aldersgruppen er svær at få kontakt til. De kommer fx. ikke til rutineundersøgelser hos den

praktiserende læge. Dette problem kender man i forvejen fra MFR vaccination af 12 årige.

## Kombineret vaccination af småbørn og teenagere

I en del lande (fx. Italien, Frankrig, Tyskland) hepatitisvaccinerer man både småbørn og teenagere for at opnå en hurtigere effekt. Hvert år vaccinerer man to forskellige fødselsårge. På den måde får man hurtigere dækket hele gruppen fra spædbørn til unge voksne. Metoden benyttes også som overgangsordning i lande, som er startet med et teenagerprogram, men som senere har ønsket at skifte til børnevaccination. Når den første årgang børn, som blev vaccineret i barnealderen, bliver teenagere, kan vaccination af teenagere udfases, og man kan fortsætte med børnevaccination alene.

Kombinationsprogrammet – vaccination af både småbørn og teenagere – er det mest kostbare at iværksætte. Men det er det mest ambitiøse, og det mest effektive.

Uanset hvilken vaccinationsmodel man anvender, er det den dominerende opfattelse, at der ikke vil blive behov for revaccination på et senere tidspunkt. Grundvaccination synes at give meget langvarig beskyttelse, selvom antistofniveauet falder med årene. Denne problemstilling bliver stadig fulgt og debatteres stadig (136, 137).

## Individuel beskyttelse og flokimmunitet

Har man haft en infektion med en såkaldt klassisk smitsom sygdom, bliver man som regel beskyttet mod at få den samme infektion igen på et senere tidspunkt. Dette betegnes som blivende immunitet og kendetegner fx. de typiske børnesygdomme. Og det er netop årsagen til, at voksne ikke får børnesygdommene igen.

For de fleste af de sygdomme, man kan vaccinere imod, herunder hepatitis B, gælder det samme. Vaccination fungerer som, hvis man har haft infektionen. Man bliver immun over for sygdommen resten af livet. En undtagelse er de få personer, som ikke i første omgang har udviklet antistoffer i tilstrækkelig grad eller en anden form for immunitet. Og det samme gælder de få, der med tiden taber deres immunitet.

Ellers gælder det, at en vellykket vaccination medfører, at den vaccinerede ikke selv kan pådrage sig den pågældende infektion. Dette betegnes individuel immunitet.

Når en tilstrækkelig stor andel af en befolkning er blevet immun over for en bestemt sygdom, enten fordi de har haft den, eller fordi de er blevet vaccineret,

medfører det, at smittespredningen begrænses eller helt ophører. Dette sker i praksis, inden alle er individuelt immune. De resterende personer, som er modtagelige over for sygdommen, opnår beskyttelse, fordi sygdommen ikke længere flourer i den pågældende befolkning. Dette betegnes flokimmunitet eller »herd immunity«. Afhængig af smitemåden, samt hvor smitsom en bestemt sygdom er, så vil det kræve en forskellig andel immune individer at opnå, at smittespredningen ophører og dermed flokimmunitet for de resterende. Nedenfor belyses dette ved to eksempler.

Mæslinger er eksempel på en sygdom, hvor det er særdeles vigtigt at opnå en høj tilslutning til vaccinationsprogrammet for at kunne kontrollere sygdommen. Hovedårsagen er, at sygdommen er meget smitsom. Smitten er luftbåren, dvs. uden direkte kontakt, og det er dermed svært for den enkelte at gøre andet for at undgå smitte end at være immun. Tidligere blev alle immune, fordi de fik sygdommen. Målet med vaccinationsprogrammet er at opnå det samme via vaccination. Mæslinger forløber alvorligere hos den enkelte efter småbarnsalderen. Derfor er det en ulempe at udskyde sygdomstilfælde. Det er derfor vigtigt, at der opnås flokimmunitet ved mæslinger.

Hepatitis B er eksempel på en sygdom, hvor det at beskytte den enkelte er langt det vigtigste. Det er derfor mindre vigtigt at alle vaccineres. Den vigtigste årsag er, at smitten sker ved tæt direkte kontakt, dvs. der er ikke den samme risiko for epidemier som ved fx. mæslinger. Selv i samfund, hvor der forekommer mange HBV infektioner, er det langt fra alle, der bliver smittet i løbet af livet. Det at være ikke-vaccineret og dermed ubeskyttet i et vaccineret samfund er derfor aldrig værre end at være ikke-vaccineret og dermed ubeskyttet i et ikke-vaccineret samfund. Derudover er risikoen for en kronisk infektion mindre, hvis smitten sker efter småbarnsalderen. Dette vil sige, at det kan betragtes som en fordel, hvis et sygdomstilfælde bliver udskudt.

Konsekvensen af ovenstående er, at hvis man vaccinerer mod mæslinger, uden at man efterfølgende kan vedligeholde en høj tilslutning til vaccinationen, så vil man kunne risikere mæslingeudbrud, der er værre, end hvis man aldrig havde vaccineret. mht. mæslinge vaccination er man derfor nødt til meget aktivt at tilstræbe høj tilslutning til vaccination. Dette er ikke tilfældet ved hepatitis B. Her kan selv en moderat tilslutning mindske forekomsten af sygdommen. Dette vil i første omgang ske proportionalt med tilslutningen til vaccination. Er tilslutningen højere, vil det mindske forekomsten endnu mere, idet smitten ikke vil flourer i samme grad, og der vil opstå flokimmunitet. Der er derimod ikke nogen risiko for at etablere en skrøbelig balance i befolkningen, hvor en eventuel lav vaccinationstilslutning gennem en årrække kan skabe risiko for en efterfølgende øget hyppighed af hepatitis B, dvs. en situation der er potentielt værre, end hvis vaccination ikke tilbydes. *Det er derfor heller ikke en nødvendig forudsætning for at vælge at tilbyde hepatitis B vaccination, at man er sikker på at kunne opnå en bestemt tilslutning.*



## Et ikke-vaccineret Norden i en hepatitis B vaccineret verden

Generel hepatitis B vaccination startede naturligt nok først i højdendemiske sområder, hvor behovet var størst, dvs. Sydøstasien. Senere blev vaccination også indført i lavendemiske områder. Visse store lande, fx. USA, Canada og Australien har gennemsnitligt haft en moderat forekomst af hepatitis B og har på det grundlag iværksat generel vaccination. Imidlertid dækker gennemsnitstallene over vidt forskellige lokale forhold, etnisk, socialt og kulturelt. Alle tre lande har fx. store dele af befolkningen, som tilhører middelklassen, er af europæisk oprindelse og har samme lave forekomst af hepatitis B som i Vesteuropa. De er nu omfattet af et generelt vaccinationsprogram. Omvendt er der næppe tvivl om, at hvis EU havde til opgave at formulere ét samlet program for hele Europa, ville Danmark også være omfattet af hepatitis B vaccination, idet det er velbegrunderet ud fra en europæisk gennemsnitsbetragtning at indføre hepatitis B vaccination. Især hvis globaliseringen fremover har den konsekvens, at flere unge danskere kommer til at rejse, uddanne sig, arbejde og finde partnere i lande, hvor risikoen for smitte med HBV i hvert fald en årrække endnu er større, end det er tilfældet i Danmark i dag. Og hvis personer fra disse lande vil opholde sig i Danmark i øget omfang, så er det måske også et åbent spørgsmål, hvorvidt det giver mening at håndtere vidt forskellige vaccinationsstrategier i flere små geografiske enheder.

Endelig kan man anføre, at lande, der ikke tilbyder generel vaccination, i den sidste ende heller ikke bidrager til at nå det potentielt opnåelige mål, nemlig at have en stram kontrol med HBV smitte eller helt bringe den til ophør på globalt plan. Hepatitis B anses for at være en af de sygdomme, som det i princippet er muligt at udrydde definitivt, hvis man vaccinerer.

# Forældres viden om hepatitis B og holdning til hepatitis B vaccination som en integreret del af børnevaccinationsprogrammet

## Indledning

Som led i den foreliggende MTV blev det besluttet at foretage en afdækning af forældres viden om hepatitis B og deres holdning til et evt. tilbud om vaccination som en integreret del af børnevaccinationsprogrammet.

En sådan undersøgelse af forældrenes holdning besvarer ikke spørgsmålet om, hvorvidt hepatitis B vaccination skal eller bør tilbydes. Omvendt kan den bidrage til at belyse, i hvilket omfang der aktuelt vil være tilslutning til, at man indfører et generelt vaccinationstilbud og i givet fald, under hvilke former hepatitis B vaccination bedst kan integreres i det øvrige vaccinationsprogram.

Undersøgelsen blev gennemført som en landsdækkende interviewundersøgelse, i form af strukturerede telefoninterviews, med forældre/vordende forældre.

Formålet var at afdække forældrenes viden om hepatitis B samt de pågældendes vilje til at lade deres børn vaccinere mod sygdommen under forskellige omstændigheder.

## Materiale og metode

Undersøgelsen er udført ved landsdækkende telefoninterviews i perioden 26-30/6 2002 blandt forældre/vordende forældre. Stikprøven er udtaget ved generering af tilfældige ottecifrede tal inden for alle åbne telefonnummerserier. Ved stratificering er det sikret, at deltagerne er repræsentativt fordelt i landets regioner. Svarpersonen i hver husstand var den voksne, der senest havde haft fødselsdag. Inklusionskriteriet var, at svarpersonen havde børn under 15 år eller aktuelt ventede barn. Hvert telefonnummer blev kontaktet igen op til 7 gange på forskellige tidspunkter ved manglende kontakt.

Interviewene blev gennemført af rutinerede telefoninterviewere fra et anerkendt analyseinstitut i form af et struktureret telefoninterviews med faste forud formulerede svarmuligheder. Interviewene var opbygget således, at de interviewede gradvis fik oplysninger, der var nødvendige for en kvalificeret stillingtagen til de efterfølgende spørgsmål, se bilag 1. Spørgsmålene var del af en generel omnibusundersøgelse, hvor svarpersonerne også blev spurgt om andre ting,

herunder om generelle socio-demografiske forhold. Den samlede varighed af interviewet var cirka 15 minutter. Der blev ikke givet nogen specifik introduktion vedrørende undersøgelsens formål eller ophav.

## Resultater

Der blev i interviewperioden i alt etableret kontakt til 1.115 husstande, hvoraf svarpersonen i 405 tilfælde (36,3%) ikke ønskede at medvirke. Blandt de medvirkende 710 husstande opfyldte 485 (68%) ikke inklusionskriterierne for at indgå i denne del af undersøgelsen, mens der i de resterende 225 husstande (32%) var børn under 15 år (219 husstande) eller en aktuell graviditet (6 husstande). Det efterfølgende materiale består af disse 225 husstandes besvarelser.

Af de 225 interviewede personer var 141 (63%) kvinder og 84 (37%) mænd (tabel 18).

**TABEL 18**  
Materialets sammensætning

	Antal	Andel (%)
Husstande kontaktet	1.115	100
Villige til at deltage	710	63,7
Opfyldte inklusionskriterierne	225	32
Forældre til børn under 15 år	219	97
Vordende forældre	6	3
Kvinder	141	63
Mænd	84	37

193 (86%) angav at have hørt om sygdommen hepatitis B, heraf 93 (41% af alle) kun af navn, mens 100 (44% af alle) angav at vide i store træk, hvad sygdommen drejede sig om.

Der var signifikant forskel, ( $p=0,007$ ) på kendskabet til hepatitis B fordelt på regioner, således at sygdommen var bedst kendt i områder med store byer: HT-området, Østjylland og Fyn og tilsvarende mindst kendt i Vestsjælland samt Nord-, Syd- og Vestjylland.

På spørgsmålet om hvor mange nye tilfælde af hepatitis B, man troede, der forekommer i Danmark årligt, angav flest, 83 (37%) cirka 100 årlige tilfælde som svar, hvilket er tæt på det anmeldte antal tilfælde (132), mens omtrent lige mange, 36 (16%) henholdsvis 57 (25%), forestillede sig færre henholdsvis flere årlige tilfælde.

Mindre end halvdelen, 91 (40%), kendte selv nogen, der er vaccineret mod hepatitis B af en eller anden årsag.

På det generelle spørgsmål om, hvorvidt hepatitis B vaccination bør indføres, idet en sikker og effektiv vaccine er tilgængelig, svarede 95 (42%) ja imod 107 (48%) nej.

På det mere specifikke spørgsmål, hvorvidt deres eget barn skal have/ skulle have haft vaccinen, hvis den bliver et tilbud, svarede 108 (48%) ja imod 78 (35%) nej. Svaret på dette spørgsmål er udtryk for den spontane tilbøjelighed til at acceptere et vaccinationstilbud og er derfor analyseret nøjere.

Der var ingen forskel på fædres og mødres accept af hepatitis B vaccination, tabel 19.

**TABEL 19**

Ønske om vaccination fordelt på forældres køn

	Barnet vaccineres	Barnet ikke vaccineres	Ved ikke
Mand	35	33	16
Kvinde	73	45	23
I alt	108	78	39

$p=0,34$  (Chi square).

Til gengæld spillede forældrenes alder en rolle, idet signifikant flere yngre (18-35 år) forældre end ældre (36-59 år) forældre ønskede hepatitis B vaccination for deres barn, tabel 19b.

**TABEL 19B**

Ønske om vaccination fordelt på forældres alder

	Barnet vaccineres	Barnet ikke vaccineres	Ved ikke
18-35 år	51	23	19
36-59 år	57	55	20
I alt	108	78	39

$p=0,03$  (Chi square).

Forældrenes sociale status var også signifikant relateret til vaccinationsønsket. Socialklasse var i undersøgelsen defineret ud fra en pointsum inden for kategorierne indkomst, erhverv og uddannelse. Sammenhængen var, at jo højere socialklasse, jo lavere vaccinationsønske, tabel 20.

**TABEL 20**

Ønske om vaccination fordelt på forældres socialklasse

	Barnet vaccineres	Barnet ikke vaccineres	Ved ikke
Høj	35	49	16
Middel	59	23	17
Lav	11	2	3
Ikke grupperet	3	4	3
I alt	108	78	39

$p=0,02$  (Chi square).

Den mest udtalte sammenhæng fandtes mellem svarpersonens uddannelsesniveau og vaccinationsønske. Korrelationen var omvendt, således at jo højere uddannelsesniveau, jo lavere vaccinationsønske, tabel 21.

**TABEL 21**  
Ønske om vaccination fordelt på forældres uddannelse

	Barnet vaccineres	Barnet ikke vaccineres	Ved ikke
Folkeskole	13	2	4
Student eller lign.	10	3	1
Erhvervsuddannelse	58	27	21
Højere uddannelse	27	46	13
I alt	108	78	39

$p=0,000$  (Chi square).

Der er efterfølgende udført logistisk regression med samtidig undersøgelse af alder, socialklasse og uddannelse med samme fund, at forældrenes uddannelse er den enkeltfaktor, der relaterer sig stærkest til ønsket om vaccination.

Til gengæld fandtes ingen relation mellem forældrenes intuitive opfattelse af sygdomshyppigheden og deres vaccinationsønske, tabel 22.

**TABEL 22.**  
Ønske om vaccination fordelt på forældres opfattelse af hyppigheden af hepatitis B

Ca. antal tilfælde pr. år	Barnet vaccineres	Barnet ikke vaccineres	Ved ikke
1	2	0	0
10	15	14	5
100	41	27	15
1.000	24	15	9
10.000	4	4	1
Ved ikke	22	18	9
I alt	108	78	39

$p=0,95$  (Chi square).

Overordnet fandtes ingen relation mellem geografiske regioner og vaccinationsønske, selv om sygdommen som anført var bedst kendt i storbyområder.

Vi har derfor undersøgt sammenhængen mellem kendskab til sygdommen og ønske om vaccination herimod. Det fandtes akkurat signifikant, at manglende kendskab til sygdommen favoriserer ønsket om vaccination, tabel 23.

**TABEL 23**  
Ønske om vaccination fordelt på sygdomskendskab

	Barnet vaccineres	Barnet ikke vaccineres
Kender hepatitis B	90	73
Kender ikke hepatitis B	18	5
I alt	108	78

$p=0,04$  (Fisher's).

Ved efterfølgende stratificering på regioner er denne forskel ikke til stede i de såkaldte storbyområder, HT-området, Østjylland og Fyn, der er grupperet sammen, da kendskabet til sygdommen var størst her. Til gengæld beror hele forskellen på, at forældre fra landområder uden kendskab til sygdommen hyppigt ( $14/16=88\%$ ) udtrykte ønske om vaccination af deres børn, tabel 24.

**TABEL 24**

Ønske om vaccination fordelt på sygdomskendskab, stratificeret på by og land

Landområder	Barnet vaccineres	Barnet ikke vaccineres
Kender hepatitis B	31	27
Kender ikke hepatitis B	14	2

$p=0,02$  (Fisher's).

Storbyområder	Barnet vaccineres	Barnet ikke vaccineres
Kender hepatitis B	59	46
Kender ikke hepatitis B	4	3

$p=1,0$  (Fisher's).

Isoleret betragtet foretrak flest, 136 (60%) en kombinationsvaccine frem for 44 (20%) der foretrak en separat vaccine blandt de i alt 180 (80%), der accepterede at prioritere herimellem. De resterende 45 (20%) fastholdt, at de ikke ønskede nogen hepatitis B vaccination for deres barn, uanset om vaccinen er separat eller bliver givet i kombination.

Det maximale antal indsprøjtninger, der kunne accepteres på den samme dag, blev angivet til én enkelt af 84 personer (37%), to af 87 (39%), tre af 25 (11%), endnu flere af 12 (5%).

Et betydeligt antal, 30 (13%), angav, at de troede, at endnu en vaccine i børnevaccinationsprogrammet, i dette tilfælde hepatitis B vaccine, vil medføre, at deres barn ikke vil få/ have fået de sædvanlige basisvaccinationer. Denne gruppe kunne ikke karakteriseres nøjere ud fra de tilgængelige variable. Lav status på arbejdsmarkedet disponerede for at miste basisvaccinationer, idet flere arbejdere end funktionærer svarede ja til spørgsmålet.

Der var til gengæld ingen relation til køn, alder, uddannelse, socialklasse, antal voksne i husstanden, børneflokkens størrelse eller region på dette spørgsmål.

## Diskussion

32% af samtlige deltagende husstande i undersøgelsen, var husstande med børn. Dette svarer nøje til den generelle forekomst af husstande med børn under 15 år (138).

Andelen af kontaktede personer, der ikke ønskede at medvirke, er på niveau med, hvad man har fundet i lignende undersøgelser (139). Idet ikke-deltagende personers karakteristika, viden og holdning ikke har kunnet registreres, kan det ikke belyses, hvorvidt deltagende personer er repræsentative for hele den kontaktede gruppe. Personer, der er negative over for en delvist offentlig henvendelse i form af et telefoninterview kunne tænkes også at være negative over for et offentligt tilbud om vaccination. Hvis det er tilfældet vil undersøgelsen tendere mod at overvurdere andelen af forældre, der er positive over for vaccination. Der kan imidlertid være mange andre grunde end generel negativ attitude til, at personer, der kontaktes i hjemmet, ikke vælger at afse 15 minutter til et interview, som de på det tidspunkt ikke kender emnekredsen for. Risikoen for at man ved denne procedure selektivt rekrutterer personer med særlige synspunkter vedrørende vaccination skønnes derfor ikke at være stor.

Antallet af husstande, som det ikke lykkedes at etablere kontakt til i løbet af perioden, kendes ikke. De kan ikke beskrives med den benyttede metode, idet ikke-responderende numre blev lagret til senere automatiske genopkald. Genopkald til nogle af numrene kan være besvaret i enten denne eller en efterfølgende interviewundersøgelse. Og nogle af de besvarelser, der indgår i denne undersøgelse, kan være fra husstande, som man primært har søgt at kontakte i en forudgående undersøgelse. Dette skønnes ikke at have nogen betydning for resultaterne.

Flere kvinder end mænd medvirkede i undersøgelsen. Dette til trods for en udvælgelsesprocedure, der som udgangspunkt skulle sikre en ligelig kønsfordeling. En af årsagerne hertil er, at der i materialet er langt flere enlige mødre (19) end enlige fædre (1). Dette afspejler formentlig den generelle fordeling i samfundet. Andre årsager kan være, at det sjældnere lykkes at træffe de udvalgte mænd hjemme, eller at en større andel af de adspurgte mænd ikke har ønsket at medvirke.

Målgruppen forældre var udvalgt for at sikre, at problemstillingen var personligt relevant for alle de interviewede. Det ville enten være relevant, fordi de for nyligt havde haft, aktuelt havde eller snart ville få børn i den relevante aldersgruppe. På den måde kunne man forvente, at de allerede havde gjort sig tanker om eventuel hepatitis B vaccination, eller at de i hvert fald var modtagelige for sådanne overvejelser, når problemstillingen blev formuleret. Dette kan være årsagen til, at der er afgivet ret få »ved ikke« svar i de spørgsmål, hvor dette var en svarmulighed.

Et flertal på 86% angav at kende til hepatitis B. De kendte enten til sygdommens navn eller havde et mere udførligt kendskab. 86% er et relativt mange, set i lyset af, at sygdommen ikke er hyppig i Danmark, og at den i øvrigt ofte har et symptomfrit eller et ukarakteristisk forløb. Der var ikke indlagt kontrolspørgsmål, som belyser, hvorvidt respondenterne vidste præcist, hvad de talte om. Man kan således ikke udelukke, at nogle har tænkt på andre former for leverbetændelse end hepatitis B, fx hepatitis A.

Overordnet accepterer fra 42% til 80% vaccination mod hepatitis B. Det afhænger af den måde, spørgsmålet er formuleret på, uden at der er givet meget introduktion i forbindelse med interviewet.

Primært kan 42% gå ind for vaccination som sådan. Lidt flere, 48% ville vælge det for deres eget barn. Hele 60% ville foretrække en kombinationsvaccine. Dette må også betyde, at de ville vælge den for deres barn. Hvis hepatitis B vaccination er integreret i en kombinationsvaccine, kan man jo i praksis ikke vælge den fra. Endelig svarer kun 20% specifikt, at de ikke ønsker hepatitis B vaccination, uanset om den bliver givet separat eller som del af en kombinationsvaccine. Dette kan forstås sådan, at de resterende 80% kunne ønske hepatitis B vaccination på en eller anden måde. I lyset af, at emnet generel hepatitis B vaccination er ret nyt i offentligheden, vurderer vi den samlede acceptrate til at være høj. Det er ikke på basis af denne undersøgelse muligt at vurdere, om de adspurgtes synspunkter kan ændres, hvis de fx. får mere information. Der er ikke fuldstændig overensstemmelse mellem svarene, når de samme spørgsmål om, hvorvidt de adspurgtes børn skal vaccineres, bliver formuleret forskelligt. Dette kan tyde på, at holdningen i det enkelte tilfælde til evt. vaccination ikke er fastlåst.

Flest yngre forældre ønskede deres børn vaccineret. Hvis vaccination bliver tilbudt til børn i det første leveår, bliver det netop yngre forældre, der skal tage stilling til tilbudet. Dette vil være en fordel mht. tilslutning til vaccinationsprogrammet. Det er ikke muligt her at sige, hvorvidt yngre forældre ændrer holdning over tid, eller om den udtrykte holdning er en egenskab ved gruppen, som de vil bevare fremover.

Hepatitis B er en relativt usynlig sygdom, da den ofte ikke giver symptomer i den akutte fase, og da den enkeltes evt. senkomplikationer ikke altid kan tilbageføres til en primær HBV infektion.

En oplysningskampagne i forbindelse med indførelsen af et evt. tilbud om vaccination, som ledsages af yderligere information via sundhedsplejerske og egen læge, vil formentlig nedsætte andelen af forældre, der ikke har hørt om hepatitis B. Dette kunne yderligere øge andelen af forældre, der ønsker deres børn vaccineret. Omvendt viser dette materiale tilsyneladende, at manglende kendskab til sygdommen, og måske derfor frygt, fremmer ønsket om vaccination. Dette er lidt ærgerligt set ud fra et folkeoplysningssynspunkt. En tidligere undersøgelse har vist, at forældre prioriterer sygdommene hepatitis A og B relativt højt mht. forebyggelse. Dette er formentlig begrundet i, at sygdommene umiddelbart lyder ubehagelige. Dette kan få forældrene til at opprioritere ønsket at forebygge at deres børn bliver smittet, helt uafhængig af hvor hyppige sygdommene er og dermed, hvorvidt de udgør en reel trussel (140).

Hvis man indfører generel hepatitis B vaccination vil det primært være de vaccinerede selv, der bliver beskyttet mod sygdommen. Som en sekundær effekt vil såvel de ikke-vaccinerede som den lille gruppe af vaccinerede, der ikke



udvikler beskyttende antistoffer efter at være vaccineret, blive delvist beskyttede. Dette sker, fordi risikoen for smitte bliver mindre, når de fleste er immune, såkaldt flokimmunitet. Hvis man opnår en 80% tilslutning til et vaccinationstilbud, kan man på længere sigt forvente, at det medfører flokimmunitet (131).

Forældrene i interviewundersøgelsen udtrykker stor vilje til at lade deres børn vaccinere. På den baggrund vil tilbud om hepatitis B vaccination formentlig få en betydelig effekt på forekomsten af hepatitis B. Dette er imidlertid ikke tilstrækkeligt. Det er helt essentielt, at man bevarer den eksisterende høje grad af kontrol med smitsomme sygdomme, som skyldes den hidtidige gode opbakning og de høje tilslutningsprocenter til det øvrige vaccinationsprogram.

Det giver derfor anledning til en vis bekymring, at 13% af de adspurgte angiver, at det vil have en negativ effekt på deres barns eventuelle deltagelse i det øvrige vaccinationsprogram, hvis der endnu en vaccine bliver tilføjet i programmet. Man må antage, at dette i særlig grad vil gøre sig gældende, hvis samfundet vælger udelukkende at tilbyde en kombinationsvaccine. Gruppen, der udtrykker denne holdning, er som nævnt ikke velkarakteriseret, men eftersom lav status på arbejdsmarkedet er overrepræsenteret, kunne man tro, at holdningen har basis i en ringe indflydelse på egne forhold i hverdagen. Forældre med mere overskud kunne i den situation bedre beslutte at fravælge hepatitis B vaccinationen i stedet for passivt og dermed indirekte at fravælge hele eller dele af vaccinationsprogrammet.

Flertallet på 60% af hele gruppen foretrækker en kombinationsvaccine. Det kan imidlertid være problematisk at imødekomme deres ønsker, hvis prisen herfor bliver, at andre fravælger basisvaccinationerne pga. hepatitis B vaccinen. WHO bruger en betegnelse »blind passager effekten« til at beskrive, hvordan tilsætning af endnu en vaccine i en kombinationsvaccine betyder, at man en let og billigt kan udbrede den nye vaccine til samme (høje) niveau, som den oprindelige kombinationsvaccine havde forinden. En forudsætning for at få denne effekt er imidlertid, at folk ikke fravælger den nye kombinationsvaccine pga. ændringen. WHO er ikke specielt optaget af dette problem, fordi det måske kun er relevant i de mest udviklede lande.

Hvis man vil indføre et generelt tilbud om vaccination mod hepatitis B, må man vælge mellem at anvende en kombinationsvaccine, hvilket 60% foretrækker og en separat vaccine, som 20% foretrækker. Dertil skal lægges, at yderligere 20% angiver, at de under alle omstændigheder ikke ønsker hepatitis B vaccination. Dette vil i praksis betyde, at de foretrækker en separat vaccine, da de ellers ikke vil kunne fastholde deres fravalg. 40% kan dermed anses for at foretrække en separat hepatitis B vaccine, som de så enten ville vælge eller fravælge. Man vil i den situation ikke kunne imødekomme alles ønsker.

Da MFR-vaccinen og oprindeligt også Hib-vaccinen blev introduceret, kunne man vælge mellem separate vacciner, der dermed også kunne fravælges indivi-

duelt. Meget få fravalgte Hib-vaccination (2% i år 2001) men tilslutningen til MFR vaccination har i lange perioder ikke været tilfredsstillende. Den har været under de ca. 95%, der anses for nødvendigt for at forhindre smittespredning.

I Danmark er Hib-vaccinen Act-Hib siden 1. juli 2002 blevet tilbudt opblandet i kombination med DiTeKiPol-vaccine, (dvs. efter opløsning) som en samlet såkaldt femvalent (kombination af fem vacciner) vaccine. En klinisk undersøgelse har vist, at effekten af den femvalente vaccine er acceptabel, og at den samlede mængde af bivirkninger er mindre end ved de tilsvarende to separate vaccinationer (118, 141). Man forventer ikke, at denne justering af vaccinationsprogrammet medfører problemer. Begge vacciner har været anvendt med næsten fuld tilslutning i en årrække.

Tilsvarende vil man kunne introducere hepatitis B vaccination i en første fase ved at tilbyde den som en separat hepatitis B vaccine i tilknytning til de ordinære 3, 5, og 12 måneders vaccinationer med den femvalente DTP-IPV-Hib vaccine. Dette vil være praktisk gennemførligt, eftersom børnene fremover kun får en enkelt indsprøjtning på disse tidspunkter frem for to som hidtil.

Flest forældre i denne undersøgelse angiver to indsprøjtninger som det højest acceptable (39%), mens næsten lige så mange (37%) foretrækker, at barnet kun får en enkelt indsprøjtning. Dette er overraskende i lyset af, at børnene i henhold til det hidtidige vaccinationsprogram, som generelt har haft høj tilslutning, fik to indsprøjtninger ved af de planlagte vaccinationer. I mange europæiske vaccinationsprogrammer er det almindeligt accepteret at begrænse antallet af indsprøjtninger, der foregår samtidig, til to. I USA tilbyder man (og opnår tilslutning til) op til fem indsprøjtninger samtidig. Svarene på dette spørgsmål i undersøgelsen, skal måske snarere tolkes som forældrenes ønsker end som absolutte krav.

Hvis man tilbyder hepatitis B vaccination separat i en periode, og hvis tilbudet viser sig at blive accepteret af et stort flertal, kan man på et senere tidspunkt anvende kombinationsvaccine uden konsekvenser for den samlede tilslutning til vaccination.

I undersøgelsen var der betydelige regionale forskelle på kendskabet til hepatitis B. I hovedstadsregionen, Fyn samt Østjylland var der størst kendskab. I Vestsjælland, Vestjylland samt Sønderjylland var kendskabet mindst. Dette afspejler koncentrationen af risikogrupper i storbymiljøet, og formentlig helt specifikt, at der for nylig var et hepatitis B udbrud blandt stofmisbrugere på Fyn, (49) som medførte en del offentlig omtale. Til gengæld var der ikke statistisk signifikante regionale forskelle på, hvorvidt man ville lade sine børn vaccinere.

Det acceptable antal stik pr. lægebesøg varierer med den interviewedes alder. Signifikant flere af de ældre forældre ville kun acceptere ét stik i forhold til yngre forældre. Der var også en tendens til, at fædre accepterer flere ind-

sprøjtninger på deres børns vegne, end mødre gør. Der var ingen sammenhæng mellem forældrenes uddannelsesniveau og det acceptable antal indsprøjtninger ved samme lægebesøg.

# Sundhedsøkonomisk analyse af indførelse af hepatitis B vaccination

## Indledning

Formålet med en sundhedsøkonomisk analyse af et sundhedsmæssigt tiltag – i dette tilfælde en forebyggende vaccine – er at afgøre, hvorvidt tiltaget vil være økonomisk fordelagtig for samfundet. Dette sker ved at sammenholde omkostningerne ved tiltaget med effekterne heraf. Der er etableret en praksis mht. sundhedsøkonomiske analyser, som indeholder en række bestanddele i en bestemt rækkefølge, hvilket vil fremgå nedenfor. En etableret praksis er dog ikke det samme som et stringent teoretisk fundament. Dette betyder, at herværende analyses konklusioner skal tages med forbehold.

Den sundhedsøkonomiske analyse af vaccination for hepatitis B indledes med 1) *en redegørelse for analysens baggrund* såvel som den anvendte beregningsmodel, der angiver rammerne for de effekter og omkostninger, der vil blive inddraget i analysen. Herefter følger 2) *en beskrivelse af omkostningssiden* med en redegørelse for de omkostninger, der er inddraget såvel som visse typer omkostninger, der er udeladt. Dette følges af 3) *en beskrivelse af de effekter*, der er inddraget i analysen, og den måde, hvorpå de er opgjort. Herefter er der gennemført 4) *en basisberegning*, som er analysens hovedresultat. Denne beregning bliver efterfølgende underkastet 5) *en følsomhedsanalyse*, her bliver det undersøgt, hvordan basisberegningens resultat bliver ændret, hvis enkeltfaktorer bliver ændret eller hvis enkeltfaktorer bliver kombineret på anden måde.

Litteraturen om sundhedsøkonomiske analyser af hepatitis er righoldig. De væsentligste bidrag er sammenfattet i oversigtsartiklen (142). Sigtet hos Beutels er imidlertid bredere – nemlig alle former for vaccination – hvorfor kun visse dele af denne oversigt er af interesse i denne sammenhæng.

Den grundlæggende model, som danner basis for beregningerne, kan enten være *statisk* eller *dynamisk*. I en statisk model følger man en bestemt gruppe personer fra de bliver vaccineret og fremefter, så at sige isoleret fra det omgivende samfund. Såvel omkostninger som effekter i gruppen bliver sammenlignet med, hvad der ville være sket uden vaccination. Ved den dynamiske model inddrages virkninger fra det omgivende samfund. Forskellen er især synlig i lande, hvor der er en betydelig smitterisiko i befolkningen. Virkningens fordeling over tid kan nemlig afhænge af omstændigheder i omgivelserne. Ydermere kan der opnås en gevinst i form af reduceret smitterisiko. I lande med lav smitterisiko er der næppe behov for at komplicere analysen med disse mindre korrektioner. I den aktuelle analyse benyttes derfor en statisk analyse.

Effekten af vaccination bliver ofte opgjørt som antal af hepatitis B tilfælde. Dette giver dog ikke et helhedsbillede af de sundhedsmæssige konsekvenser, fordi en sådan analyse ikke vil kunne bidrage med information til beslutningstagerne om ressourceanvendelsen. Det har derfor været fremme at benytte andre opgørelsesmetoder, herunder et mål for viljen hos den enkelte til at betale for at undgå en bestemt sygdomstilstand. Denne metode bliver dog for det meste frarådet, da den både metodemæssigt og i praksis er svagt funderet. Endelig benytter man ofte et index for hvordan helbredstilstanden er. Der er imidlertid ikke lavet selvstændige målinger af livskvalitet i forbindelse med analyser af hepatitis B.

Virkingen af at vaccinere viser sig først ret sent. Der er derfor behov for at kunne sammenligne fremtidige besparelser med nutidige udgifter. Hertil anvender man såkaldt diskontering. Valget af diskonteringsmetode får derfor betydning. Det understreger behovet for sensitivitetsanalyser, dvs. beregninger, som ikke blot er baseret på bedst kvalificerede skøn, men også på grundlag af et skøn over fx bedste og værste udfald. Som helhed er konklusionerne på de hidtil gennemførte sundhedsøkonomiske analyser, at de ikke entydigt peger på, at generel vaccination af befolkningen er den bedste løsning – økonomisk set. De mange analyser har på den anden side bidraget med anbefalinger til fremtidige sundhedsøkonomiske undersøgelser, hvilket fremgår af Beutels et al (143).

## Beregningsmodel

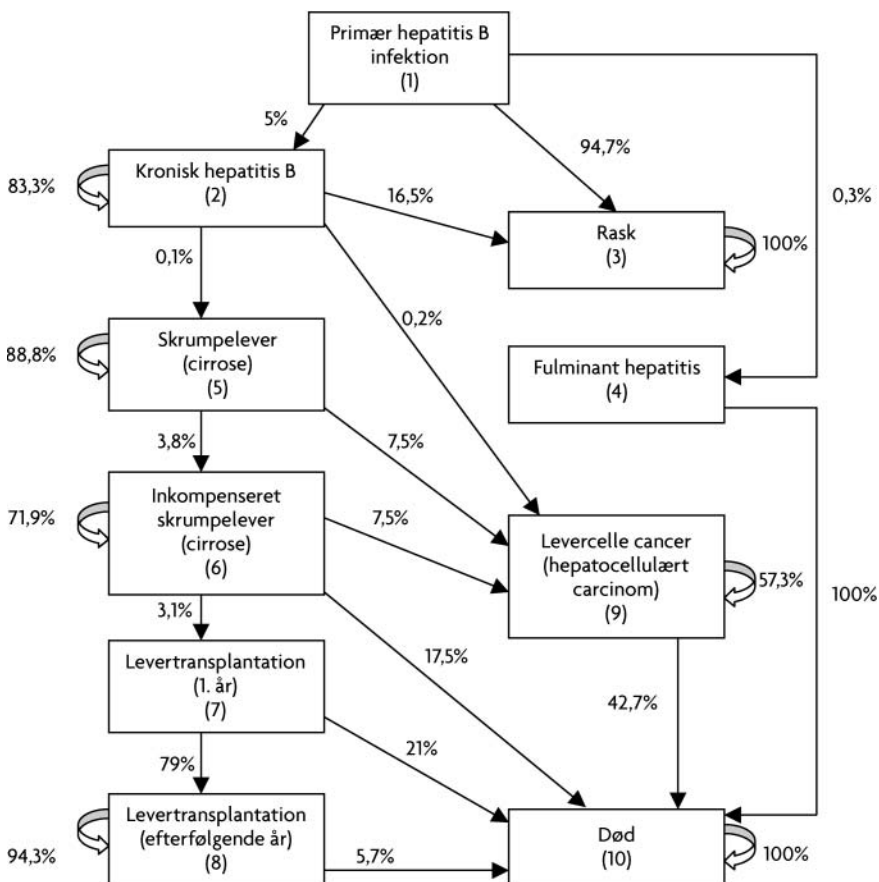
For at inddrage de relevante effekter af et vaccinationsprogram er det nødvendigt at vurdere, hvad der *ville være sket* uden vaccination. Omkostningerne ved vaccinationsprogrammet skal jo sammenlignes med den besparelse, der bliver opnået ved at vaccinere frem for at lade være. Når denne besparelse trækkes fra omkostningerne ved vaccinationen, ser man samfundets nettoudgift i forbindelse med vaccinationsprogrammet. Nettoudgiften kan så eventuelt sammenholdes med den gevinst i livskvalitet, som bliver opnået ved, at man via vaccinationsprogrammet undgår et antal sygdomstilfælde, hvoraf nogle er ganske alvorlige.

Den konkrete beregning tager udgangspunkt i hele generationen, der er født et bestemt år. Denne generation kan enten blive vaccineret, eller den kan uvaccineret blive udsat for smitterisiko, og et antal personer vil blive smittet med HBV. Disse personer vil herefter enten blive raske igen eller udvikle følgesygdomme, der i en senere fase kan vise sig både at være meget belastende for de pågældende og mht. de samfundsmæssige omkostninger.

Når man skal undersøge de samfundsmæssige omkostninger, hvis man ikke vaccinerer, kræver det, at man ud fra kendskabet til sygdommens naturhistorie afgrænser sygdommens forskellige stadier. Figur 4 viser en stiliseret version heraf, som danner grundlag for de økonomiske beregninger. Det antages, at en person kan befinde sig i én ud af flere tilstande (HBV smittet, rask, skrumpel-

ver med leversvigt, død, etc.). Sygdommens forløb beskrives ved, at personen flytter sig fra én tilstand til en anden. Hvis man for hver tilstand ved, hvor stor en procentdel af personerne, der i løbet af et år vil flytte fra én tilstand til hver af de andre tilstande (overgangssandsynligheden), kan man følge personantallet over tid. Fra en given starttilstand (med et specificeret antal patienter i de forskellige tilstande) kan man således have overblik over udviklingen i personantallet inden for hver enkelt tilstand. En sådan model kaldes en *Markov model*; den vigtige information er indeholdt i overgangssandsynlighederne. Disse overgangssandsynligheder er angivet i Appendix 2, Tabel A1, som er baseret på resultaterne fra de tidligere afsnit samt Bennett et al (144); Figur 4 viser afrundede sandsynligheder. For de præcise værdier henvises til tabel A1.

**FIGUR 4** Hepatitis B: Markov model for sygdomsforløb



Modellen er en forenkling det faktiske sygdomsforløb, da den fremhæver de aspekter af forløbet, som er relevante i en sundhedsøkonomisk analyse. En mere detaljeret udgave af modellen (med flere tilstande) forudsætter, at man har kendskab til langt flere overgangssandsynligheder, der kun kan estimeres med en betydelig usikkerhedsmargin.

Ved brug af modellen kan man bestemme, hvor stor en andel af en given population, som starter i tilstand (1) – smittet med HBV, – og som efterhånden vil bevæge sig gennem modellens tilstande. Hvis man gør op for hver tilstand, hvilke udgifter, det vil kræve at behandle patienterne, og hvilken livskvalitet, patienten i den pågældende tilstand kan opnå, så vil man få et billede af både de samlede omkostninger og den samlede effekt af behandlingen for hvert enkelt år fra starttidspunktet og fremefter. De sparede omkostninger og opnåede effekter kan man finde ved at sammenligne resultaterne uden vaccination mod hepatitis B med resultaterne af vaccination mod hepatitis B.

I de følgende beregninger er populationen fulgt over en periode på op til 60 år. Længden er valgt ud fra hensynet til at have tilstrækkelig lang tid foran sig, når man samtidig tager højde for, at den medicinske teknologi i løbet af 60 år må forventes at udvikle sig så meget, at den her diskuterede forebyggelse og de involverede behandlinger næppe længere vil være relevante.

Når man sammenligner de omkostninger, som bliver affødt af et gennemsnitligt sygdomsforløb, med udgiften til vaccination, er det nødvendigt at betragte forskellige vaccinationsscenarier for sig. Det er af betydning for den økonomiske vurdering af besparelsen, om der vaccineres i spædbørnsalderen eller ved 12 år; i det første tilfælde vil udgiften til vaccination først resultere i besparelser efter en periode på omkring 30 år, idet smitte inden denne venteperiode må anses for meget lidt sandsynlig (for dette skøn henvises til rapportens tidligere afsnit). Ved vaccination i 12 års alderen er venteperioden – fra udgiften til vaccination afholdes til besparelserne begynder at vise sig – tilsvarende kortere, idet der nu kun resterer 8 år til voksenalderen.

## Omkostninger

I det følgende vil der blive gjort nærmere rede for, hvordan skønnet over omkostningsbesparelsen i forbindelse med vaccination fremkommer. Der skal gives et skøn over omkostningerne ved hver af de tilstande, som kan indtræffe, efter at patienten er smittet. Der skelnes mellem *direkte* omkostninger, dvs. de omkostninger, der har med behandlingen at gøre, og *indirekte* omkostninger, som opgør virkningen af sygdommen på patientens øvrige funktion i samfundet (som nævnt ovenfor behandler vi her omkostningsbesparelser, men systematikken er den samme).

De *direkte* omkostninger er hospitalsbehandling, og udgifter til medicin og lægehjælp (ud over det gennemsnitlige niveau for befolkningen som helhed). *DRG-takster* for den relevante diagnose er anvendt som skøn over udgifter til hospitalsbehandling; DRG-taksterne er udarbejdet af sundhedsministeriet til brug ved sammenlignende analyser af sygehusproduktivitet, og de benyttes også i visse andre sammenhænge. Kort sammenfattet er DRG-taksten et mål for de gennemsnitlige omkostninger ved sygehusbehandling af den pågældende diagnose på danske sygehuse. Der er i alt ca. 500 diagnose-relaterede grupper

(DRG), som hver især omfatter en nogenlunde ensartet type behandling. Det kan diskuteres, om DRG-taksterne giver den helt rette værdiansættelse, blandt andet fordi de måler *alle* omkostninger. Ofte er man interesseret i de *ekstra* omkostninger, som bliver påført af den betragtede behandling. Da en sådan mere præcis omkostningsvurdering ikke lader sig gennemføre, benyttes DRG-takster normalt som en acceptabel tilnærmelse.

**TABEL 25**

Oversigt over anvendte DRG-takster og tildelte direkte omkostninger til sygehusbehandling

Tilstand i Markov-modellen	DRG-kategori	DRG-takst kr.	Direkte omkostning, kr.
(1) Primær infektion	0703: Diagnostiske indgreb på lever og galdeveje, uden ondartet svulst	59.455×40%	23.782
(2) Kronisk hepatitis	0703: 1 gang hver 5. år	59.455×1/5	23.127
	0714: Kronisk leversygdom uden komplikationer	26.073×1/2	
(4) Fulminant hepatitis			23.000
(5) Skrumpelever	0714: Kronisk leversygdom uden komplikationer	26.073	26.073
(6) Inkompenseret cirrose	0712: Kronisk leversygdom med hepatittisk encephalopati	47.388×1/2	34.866
	0713: Kronisk leversygdom med gastrointestinal blødning	22.354×1/2	
(7) Levertransplantation	2604: Levertransplantation	966.403	966.403
(8) Efter levertransplantation	0710: Tilstand med transplanteret lever	55.962	55.962
(9) Hepatocellulært carcinom	0702: Diagnostiske indgreb, med ondartet svulst	59.261	59.261

Kilde: DRG: Takstsystem 2002, Vejledning, Sundhedsministeriet, 2001.

Ansættelsen af omkostninger til sygehusbehandling er vist i Tabel 25. Der er taget højde for, at der i visse af tilstandene ikke vil være hospitalsbehandling hvert år. Beløbene er næppe et særligt præcist udtryk for det årlige ressource-træk på sygehusvæsenet.

Tilstand (1), hepatitis B infektion, dækker over både symptomgivende og ikke-symptomgivende infektioner. De ikke-symptomgivende infektioner forløber uden øgede udgifter for sundhedsvæsenet. I beregningen antages det, at kun 40% af patienterne i denne tilstand vil have symptomgivende infektion og blive behandlet. Tilstand (4), fulminant hepatitis, bliver ikke modsvaret af nogen DRG-gruppe, og den er tilordnet omkostninger svarende til den gennemsnitlige omkostning ved en sygehusbehandling.

*Indirekte omkostninger:* Den væsentligste post blandt de indirekte omkostninger er det produktionstab, som er knyttet til sygdommen og dens behandling. Tab af arbejdsindsats i samfundet pga. sygdom vil kunne reduceres ved indførelsen af et vaccinationsprogram. Det vil derfor indgå i undersøgelsen som en gevinst eller besparelse. Antagelserne om de indirekte omkostninger er sammenfattet i Appendix 2, Tabel A3. Skønnet over produktionstab ved sygdom (der bliver til en gevinst ved vaccinationsprogrammet) er i den øvre ende, idet det antages, at alle finder beskæftigelse og bidrager til samfundets produktion i et omfang, der modsvares af gennemsnitslønnen i den private sektor. For enkelte tilstande er der skønnet en sygeperiode af en længde, som fremgår af tabellen.



*Diskontering:* Det typiske patientforløb vil bestå af en ret lang periode med et forholdsvis mildt sygdomsforløb – i økonomisk henseende – med relativt små omkostninger. Dette forløb bliver efterfulgt af et meget ressourcetungt forløb af kortere varighed. De store ressourcetræk falder ret sent, og kan derfor ikke indgå på lige fod med de øjeblikkelige omkostninger. I overensstemmelse med hvad man gør i andre typer af økonomiske kalkyler med lang beregningshorisont, vil der være behov for en diskontering af fremtidige omkostninger, således at de bliver opgjort i nutidsværdi. Hertil er der brug for en rentesats, der skal afspejle, hvor meget værdi, der procentvis skal lægges til en krone i dag, for at den kan svare til en krone næste år. I beregningerne er anvendt en rentefod på 3% p.a., der nogenlunde afspejler den økonomiske vækst.

Ud over denne diskontering af udgifter, som opstår på et mere eller mindre fremskredent stadie af patientforløbet, er der en indledende diskontering af de besparelser, der kan opnås, idet der vil forløbe en periode fra vaccinationen, indtil smitte kan komme på tale.

*Samlede omkostninger:* Det er nu muligt på grundlag af de oven for angivne skøn at finde frem til et udtryk for den ændring i de samlede udgifter, som er knyttet til indførelsen af vaccinationsprogrammet. Det sker ved år for år at opsummere udgifterne ved de enkelte tilstande, ganget med det gennemsnitlige antal personer i hver tilstand, og føre den samlede omkostning tilbage til udgangstidspunktet (her kommer diskonteringen ind). I tabel 26 er disse samlede omkostninger beregnet under forudsætning af, at der vaccineres i første leveår, således at besparelserne først vil vise sig efter en venteperiode på 30 år.

**TABEL 26**

Omkostningsbesparelse ved vaccinationsprogram: Sparede udgifter i kroner pr. person smittet med hepatitis B virus

Beregningsperiode	10 år	20 år	30 år	40 år	50 år	60 år
Direkte omkostninger	5.055	5.170	5.185	5.187	5.187	5.187
Direkte og indirekte omkostninger	8.431	8.706	8.747	8.753	8.755	8.755

Udgifterne stabiliserer sig efter et forløb på omkring 30 år, hvorefter de er af nogenlunde uændrede, svarende til, at de sygdomstilfælde, der ville opstå uden vaccination, vil have udtømt deres effekt. Det ses også, at besparelserne kun afhænger i ringe grad af den valgte beregningsperiode, der kunne være mindre, uden at dette ville få større konsekvenser. Den overvurdering af omkostningsbesparelser, som skyldes, at der ikke er inddraget andre dødsårsager, er således ubetydelig i det samlede perspektiv.

De oven for beskrevne poster omfatter alle omkostninger, som kan undgås, hvis man indfører et vaccinationsprogram. Disse omkostninger skal sammenlignes med, hvad det vil koste at indføre et vaccinationsprogram.

Udgifterne til vaccination afhænger af vaccinsens pris og af antallet af børn, som bliver vaccineret. Ved vaccination alene i 12 års alderen vil der være et

betydeligt frafald, som skal indregnes i omkostningerne. Første- og anden-gangsvaccinationer, som ikke bliver fulgt op, skal nemlig betragtes som øgede omkostninger, der ikke modsvares af nogen virkning.

I basisberegningen vil der bliver arbejdet med tre forskellige økonomiske scenarier. Det *første* er en fortsættelse af det eksisterende vaccinationsprogram DiTe-KiPol/Act-Hib med tilbud om yderligere vaccination med monovalent vaccine. Her antages det, at 67.000 børn vil blive vaccineret (pr. år), og at omkostningerne ved vaccinationen sættes til vaccinen pris, som er 375 kr. Fra dette bør så trækkes de udgifter, der i dag afholdes til vaccination af voksne. Der bliver solgt 55.000 doser vaccine om året, svarende til, at 18.333 voksne personer bliver vaccineret. Sættes omkostningerne til dette til 600 kr. (vaccinen til voksne koster knap det dobbelte af børnevaccinen, og der ses bort fra ekstraomkostninger til konsultation i forbindelse med vaccinationen), får man en besparelse, forårsaget af at voksenvaccination bortfalder. Denne besparelse skal dog diskonteres tilbage for at være sammenlignelig med udgiften ved vaccinationsprogrammet.

Det *andet* økonomiske vaccinationsscenario i basisberegningen er vaccination for hepatitis B alene i 12 års alderen. Her vil vi (som ved voksenvaccinationen ovenfor) antage, at udgiften ved hvert af de tre stik er 125 kr. til vaccinen. Da der imidlertid er et vist frafald, således at der skønsmæssigt kun møder 80% af en årgang, og ved hvert efterfølgende stik kun 80% af antallet, som var mødt ved det foregående (disse skøn er givet af Lene Flachs), fås en samlet vaccinationsudgift på

$$67.000 \times (125 \times 80\% + 125 \times 64\% + 125 \times 51\%) = 16.348.000 \text{ kr.}$$

I alt er det således kun 51% af en årgang, som er beskyttet, og kun for denne del bortfalder de senere udgifter til voksenvaccination. Ved den efterfølgende sammenligning med besparelser ved færre sygdomstilfælde, må det så også indregnes, at kun godt halvdelen af de tidligere sygdomstilfælde vil falde bort.

Det *tredie økonomiske* vaccinationsscenario i basisberegningen er overgang til seksvalent vaccine i spædbørnsalderen, med alternativt tilbud om den nuværende vaccine til de forældre, som ikke ønsker deres børn vaccineret mod hepatitis B. For dette scenarie foreligger der ikke registrerede prisoplysninger. Det er imidlertid ved forespørgsel til producenterne (GlaxoSmithKline og Aventis Pasteur Merieux) blevet oplyst, at vaccinen vil kunne leveres til en pris, der ikke overstiger den pris, som betales for den vaccine, der bruges p.t. Det betyder, at man reelt kan opnå hepatitis B vaccination for en merpris på 0 kr. Scenariet er derfor medtaget under denne forudsætning.

Det skal tilføjes, at beregningen, som er givet for scenarie 3, der viser sig at være særdeles fordelagtig, egentlig ikke viser de sundhedsøkonomiske konsekvenser af hepatitis B vaccination. Den peger snarere på visse omkostningsfordele, som man kan opnå gennem et mere prisbevidst indkøb i det eksisterende vaccinationsprogram.

Endelig skal det bemærkes, at der såvel ved børne- som ved voksenvaccination vil være et vist tidsforbrug hos lægen; det er imidlertid vanskeligt at opgøre omfanget præcist, og det er i det følgende holdt uden for beregningerne, hvis typiske resultat i forvejen viser sig at være, at vaccinationsudgifterne er ganske store sammenlignet med de besparelser, som de giver anledning til.

## Effekter

Ved opgørelsen af omkostninger fik vi en samlet vurdering af alle de økonomiske virkninger af vaccinationsprogrammet. De øvrige virkninger, nemlig øget sundhed, bedre livskvalitet osv., er den egentlige grund til, at programmet overvejes.

Selv om det er oplagt, at forebyggelse mod at blive smittet med HBV og dermed at gennemleve forskellige stadier af fremskreden leversygdom fører til forbedret livskvalitet, så er det mindre ligetil at gøre denne forbedring op. Et bud på hvordan man kan opgøre helbredsrelateret livskvalitet er de såkaldte QALY (Quality Adjusted Life Years), hvor en hvilken som helst helbredstilstand tildeles et tal mellem 0 og 1. Anvendelsen af QALY er i dag så udbredt, at det vil være naturligt også at benytte dem her. Det skal imidlertid understreges, at metoden næppe kan siges at være teoretisk velfunderet (i hvert fald hvis man ikke kan acceptere, at de individuelle vurderinger af helbredstilstande ikke er nøjagtig ens). Hertil kommer, at den tilordning af QALY-værdier til Markov-modellens forskellige tilstande, som forklares nedenfor, er baseret på litteraturstudier og ikke på en selvstændig empirisk opgørelse. Dette ligger uden for herværende analyses rammer og må i øvrigt anses for at være af begrænset værdi netop pga. QALY-målets mange indbyggede svagheder.

De enkelte ansættelser af QALY fremgår af Appendix 2, Tabel A4. Der er benyttet værdier hentet fra Bennett et al (144), suppleret med skønsmæssige tildelinger af QALY for tilstandene (1) og (3). Når livskvalitetsindekset for de enkelte tilstande er kendt, kan man opgøre gevinsten i QALY. Dette gøres ved at trække indekset for hver enkelt helbredstilstand fra 1. Det forudsættes hermed, at alternativet til den enkelte helbredstilstand er fuld sundhed (med QALY-værdi 1). Denne antagelse er sædvanlig og giver næppe problemer generelt, men da den også anvendes på tilstanden »død« (tilstand 10), er implikationen heraf, at en person, der vedvarende er i live, betragtes som værende i fuld sundhed igennem hele beregningshorisonten, som kan være op til 60 år. Set i dette perspektiv må den gevinst i QALY, som bliver opnået i forbindelse med vaccination, nok siges at være noget overvurderet.

*Diskontering:* Som det var tilfældet for omkostningernes vedkommende, har vi også på effektsiden at gøre med en række størrelser, der knytter sig til forskellige år, og som sådan ikke er umiddelbart sammenlignelige. Mens det for omkostningernes vedkommende var rimeligt at løse dette problem ved at tilbagediskontere samtlige omkostninger til starttidspunktet, så er den samme procedure

for effekternes vedkommende mere diskutabel. Det skyldes, at der mangler en teoretisk underbygning for en sådan sammenligning på forskellige tidspunkter. Vi vil dog følge den tilsvarende praksis også for effektmålene, således at de tilbagediskonteres med samme rentesats som omkostningerne, hvilket i første omgang (ved basisberegningen) vil sige 3% p.a.

#### TABEL 27

Oversigt over effekter ved vaccinationsprogram målt som antal vundne QALY ved at undgå smitte med hepatitis B virus, pr. person

Beregningshorisont	10 år	20 år	30 år	40 år	50 år	60 år
	0,10	0,12	0,14	0,15	0,16	0,17

Som det fremgår af tabellen, vokser tabet i QALY langsomt med beregningshorisontens længde, og det synes kun at stabilisere sig ganske langsomt (hvad der er en naturlig følge af at tilstanden (10), der vejer tungt i regnskabet). Som tidligere har vi her at gøre med en gevinst, der kun udløses for den del af befolkningen, der må formodes at blive smittet uden vaccination.

### Basisberegning

På baggrund af de beregningsforudsætninger, som blev gennemgået i de foregående afsnit, gives her et første skøn over de økonomiske konsekvenser af vaccinationsprogrammet for hepatitis B.

Fremgangsmåden er en *statisk* analyse. Det, som beregnes, er at en årgang bliver friholdt for smitte og derfor ikke pådrager sig sygdommen. For at gøre beregningen så simpel som muligt, i hvert fald på det indledende stadium, ser vi på en hypotetisk *steady state* (ligevægts) situation, hvor programmet har været i gang længe, således at der løbende opnås gevinst i form af friholdelse for hepatitis B tilfælde (idet vi ser bort fra ikke-vaccinerede og indvandrere). Størrelsesordenen af den friholdte patientmasse svarer da til incidensen af HBV infektion, som skønnes at være 350-1000 personer om året. I basisberegningen er der anvendt et skøn på 400 årlige tilfælde, der anses for at være realistisk; beregninger med brug af intervallets endepunkter som skøn kan findes i det efterfølgende afsnit om følsomhedsanalyser.

Ved et antal på 400, hver med en besparelse som vist i Tabel 26 og en effekt som vist i Tabel 27, fås de resultater, der vises i Tabel 28. Her er der valgt en horisont på 30 år, svarende til, at patienter følges fra fødsel til 50 års alderen. Som det er set i det foregående, har valget af horisont ikke større betydning, idet alle størrelser stabiliserer sig efter de 30 år.

Tabellens resultat viser, at det første scenarie (spædbørnsvaccination 5+1) er temmelig dyrt, idet vaccinationsudgifterne, selv med fradrag gjort for sparede efterfølgende vaccinationer, er næsten dobbelt så store som de besparelser, der

**TABEL 28**

Basisberegning: Omkostninger og besparelser ved vaccinationsprogrammet

	Scenarie 1 (spædbørnsv. 5+1)	Scenarie 2 (12 års vacc.)	Scenarie 3 (spædbørnsv. 6)
Direkte og indirekte omkostnings-besparelser (1.000 kr. pr. år)	8.747	6.384	8.747
Vaccinationsudgifter (1000 kr. pr. år)	19.035	12.110	–
I alt nettogevinst (med indirekte omk.besp.) (1.000 kr. pr. år)	–10.288	–5.725	8.747
Vundne QALY	31,3	22,8	31,3
C/E ratio (kr. pr. vundet QALY)	329.187	250.964	–

kan forventes ved bortfald af sygdomstilfælde. Selv når livskvalitet inddrages i form af QALY fås, at den pris, der betales for hver enkelt QALY, må anses for at være høj sammenlignet med, hvad man kan opnå ved alternativ anvendelse i sundhedssektoren. Det andet scenarie (vaccination ved 12 års alderen) er ikke helt så dyrt som det første scenarie (spædbørnsvaccination 5+1), hvad der især hænger sammen med, at udgiftsbesparelserne ikke lader vente så længe på sig, som tilfældet er ved spædbørnsvaccination.

Det sidste scenarie (spædbørnsvaccination med seksvalent vaccine) fremstår i basisberegningen som økonomisk fordelagtig; det skyldes, at der med de anvendte priser vil være en gevinst realiseret ved at skifte fra den aktuelt anvendte vaccine til den nye, rent bortset fra at den indeholder en vaccine mere. Det skal bemærkes, at gevinsten i dette scenarie *ikke* er knyttet til den betragtede intervention, vaccinationen, men alene til en besparelse på den benyttede vaccine, der i princippet må antages at kunne realiseres uafhængigt af, om vaccinationsprogrammet gennemføres eller ej.

Resultatet skal vurderes i forhold til de antagelser, der er gjort. Nogle af disse vil tendere mod en overvurdering af de besparelser, der kan opnås. Det gælder fx. antagelsen af, at alle de mange vaccinationer af voksne, der bliver givet i dag, bortfalder, ligesom det skønnede antal af smittede pr. år kan være sat højt.

I det følgende afsnit bliver virkningen af sådanne beregningsantagelser diskuteret nærmere. Her vil vi afslutningsvis pege på, at beregningen ovenfor viser resultatet *efter en længere periode*, idet man i en indledningsfase af en varighed på op til 20 år ikke kan påregne nogen besparelse på vaccinationssiden. Der må derfor regnes med en udgift til vaccination på omkring 25 mio. kr. frem for 4.5 mio. kr. De fundne omkostningsbesparelser er dog stadig af en størrelsesorden, der gør de økonomiske fordele sammenlignelige med denne udgift.

## Følsomhedsanalyser

Som nævnt i det foregående er analysens resultat snævert knyttet til beregningsantagelserne. Det vil derfor være naturligt at se på, hvor robuste resultaterne er over for ændringer i disse antagelser.

For at vurdere hvordan skønnet over antallet af årlige hepatitis B tilfælde uden vaccination influerer resultatet, ser vi dels på en situation, hvor dette antal reduceres til nederste grænse, 350, dels på den modsatte situation med 1000 årligt smittede. Da det anvendte basisskøn ligger tæt på den nedre grænse, ændres situationen ikke meget ved en reduktion til 350; omvendt vil såvel spædbørnsvaccination som vaccination i 12 års alderen være økonomisk fordelagtig (uden hensyn til helbredseffekterne) ved det store antal smittede, der dog på den anden side må anses for urealistisk. Det ses i øvrigt, at 12 års vaccination kommer lidt bedre ud ligesom i basisberegningen (et fænomen, som i øvrigt gentager sig ved de fleste følsomhedsanalyser).

**TABEL 29**  
Følsomhedsanalyser

Type af følsomhedsanalyse	Omk.besparelse 1.000 kr.	Udgift til vacc. 1.000 kr.	Nettobesparelse 1.000 kr.	Omkostnings- effektivitet kr. pr. QALY
Årligt antal smittede: 350 Spædbørnsvaccination	7.653	19.035	-11.384	416.196
Årligt antal smittede: 350 12 års vaccination	5.587	12.110	-6.523	326.797
Årligt antal smittede: 1000 Spædbørnsvaccination	21.869	19.035	2.832	-
Årligt antal smittede: 1000 12 års vaccination	15.962	12.110	3.852	-
Diskonteringsrentefod 4% p.a. Spædbørnsvaccination	6.458	20.105	-13.647	567.889
Diskonteringsrentefod 4% p.a. 12 års vaccination	5.293	12.426	-7.132	362.056
Kun direkte omkostningsbesparelser Spædbørnsvaccination	5.185	19.035	-13.850	443.164
Kun direkte omkostningsbesparelser 12 års vaccination	3.785	12.110	-8.326	364.941
Kronicitetsrate 3% Spædbørnsvaccination	4.769	19.035	-14.266	505.711
Kronicitetsrate 3% 12 års vaccination	3.481	12.110	-8.629	419.049
Kronicitetsrate 10% Spædbørnsvaccination	6.224	19.035	-12.810	329.653
Kronicitetsrate 10% 12 års vaccination	4.544	12.110	-7.567	266.744

Virksomheden af, at den anvendte diskonteringsrate øges, således at de fremtidige omkostningsbesparelser vejer mindre, fremgår af tabellens følgende rækker. En ændring af diskonteringsraten med et enkelt procentpoint har den effekt, at nettogevinsten i basisberegningen bliver til en nettoudgift, dog ikke synderlig stor. En diskonteringsrentefod på 4% må nok regnes for større, end hvad der er rimeligt i den almindelige økonomiske situation, men virkningen understreger vor beregnings afhængighed af netop diskonteringen, givet at omkostningsbesparelserne falder så forholdsvis sent.

Betydningen af, at indirekte omkostninger bliver inddraget, fremgår ligeledes af tabellen. Såfremt disse omkostninger udelades, er gevinsten naturligt nok

mindre; vaccination er således kun gevinstskabende på omkostningssiden, når også de økonomiske virkninger i samfundslivet inddrages.

Yderligere følsomhedsanalyser vil kunne gennemføres selvstændigt ved brug af det hertil konstruerede regnearksprogram, som kan findes på web-adressen: [www.pubhealth.ku.dk/~hake/HepatitisB/](http://www.pubhealth.ku.dk/~hake/HepatitisB/)

## Konklusion

Den økonomiske vurdering af vaccinationsprogrammet, således som det er diskuteret i de foregående afsnit, viser, at der med det antal årligt smittede, der kan anses for realistisk, vil være ret store omkostninger forbundet med spædbørnsvaccination. Ved vaccination i 12 års alderen er omkostningsniveauet lavere, men må stadig betegnes som ganske højt, når det holdes op imod de sundhedsmæssige effekter af vaccinationen. På grund af særlige forhold ved prisstrukturen for de relevante vacciner vil man kunne gennemføre spædbørnsvaccination med den seksvalente vaccine, uden at det koster mere end det aktuelle vaccinationsprogram, men denne gevinst kan næppe rimeligt henføres til vaccinationen som sådan. Vaccination for hepatitis B i forbindelse med børnevaccinationsprogrammet kan derfor ikke umiddelbart anbefales ud fra en økonomisk synsvinkel.

# Litteratur

1

Purcell RH. The discovery of the hepatitis virus. *Gastroenterology* 1993; 104:955-963.

2

Blumberg BS. Australia antigen and the biology of hepatitis B. *Science* 1977; 197:17-25.

3

Lee WM. Hepatitis B virus infection. *New Eng J Med.* 1997; 337:1733-1743.

4

Malik AH, Lee WM. Chronic Hepatitis B virus Infection: Treatment Strategies for the next Millenium *Ann Intern Med* 2000; 132:723-731.

5

Grob PJ. Hepatitis B: Virus, pathogenese and treatment. *Vaccine* 1998; 16:11-16.

6

Christensen PB. Bloodborne viral infection in Funen – a seroepidemiologic study 2000. Eget tryk.

7

Shapiro CN. Epidemiology of hepatitis B. *Pediatr Inf Dis J* 1993; 12:433-437.

8

Hsu HH, Feinstone SM, Hoofnagle J. Acute viral hepatitis. I: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*, Churchill Livingstone, 1995;1136-1153.

9

McMahon BJ, Alward WLM, Hall DB, Heyward WL, Bender TR, Francis DP, Maynard JE. Acute Hepatitis B virus Infection. Relation of age to the Clinical Expression of Disease and Subsequent Development of the carrier state. *J Infect Dis* 1985; 151:599-603.

10

Viral hepatitis. DSIM. Klaringsrapport 1998.

11

Sørensen TIA. Mortality after Acute Hepatitis Type A, B and Non-A, Non-B in 981 Patients followed up for up to 10 years. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17:193-198.

12

Mathiesen LR, Skinhøj P, Nielsen JO, Purcel RH, Wong D, Ranek L. Hepatitis A, B and non-A, non-B in fulminant hepatitis. *Gut* 1980; 21:72-77.

13

Helmer Ring-Larsen. Personlig meddelelse.

14

Vandepapeliere P. Therapeutic vaccination against chronic viral infections. *Lancet Infect Dis* 2002; 2:353-367.



15

Epi-nyt SSI. 2001, uge 5.

16

Lok ASF. Chronic Hepatitis B. New Eng J Med 2002; 346:1682-1683.

17

Fattovich G, Rugge M, Brollo L, Poutisso P, Noventa F, Guido M, Aberti A, Realdi G. Clinical virologic and Histologic outcome Following Seroconversion from HBeAg to Anti-HBe in Chronic Hepatitis type B. Hepatology 1986; 6:167-172.

18

McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball M. Serological and Clinical outcomes of 1536 Alaska Natives Chronically Infected with Hepatitis B virus. Ann Intern Med 2001; 135:759-768.

19

De Jongh FE, Janssen HLA, De Man RA, Hop WCJ, Schalm SW, von Blankenstein MV. Survival and prognostic Indicators in Hepatitis B Surface Antigen-Positive Chirrhosis of the Liver. Gastroenterology 1992; 103:1630-1635.

20

Evans AA, Fine M, London T. Seroconversion in Hepatitis e Antigen – Positive Chronic Hepatitis B: Implications for Interferon Therapy J Infect Dis 1997; 176:845-850.

21

Alward WLM, McMahon BJ, Hall DB, Heyward WL, Francis DP, Bender RT. The long-term serological Course of Asymptomatic Hepatitis B Virus Carriers and the Development of Primary Hepatocellular Carcinoma. J Infect Dis 1985; 151:604-609.

22

Dragosics B, Ferenci P, Hitchman E, Deuk H. Long-term follow up study of asymptomatic HBsAg-positive voluntary blood donors in Austria: A clinical and histological evaluation of 242 cases. Hepatology 1987; 7:302-306.

23

Bortolotti F, Jara P, Crivellaro C, Hierro L, Cadrobbi P, Franca E, Carmarena C, de la Vega A, Diaz C, De Moliner L, Noventa F. Outcome of chronic hepatitis B in Caucasian children during a 20 year observations period. J Hepatol 1998; 29:184-190.

24

Coursaget P, Yvonnet B, Chotard J, Vincelot P, Sarr M, Diouf C, Chiron JP, Diop-Mar I. Age and Sex-Related Study of Hepatitis B Virus Chronic Carrier State in Infants from an Epidemic Area (Senegal). J Med Vir 1987; 22:1-5.

25

Ramsay M, Gay N, Balogun K, Collins M. Control of hepatitis B in the United Kingdom. Vaccine 1998; 16:52-55.

26

Wong JB, Koff RS, Tiné F, Pauker SG. Cost effectiveness of Interferon Alfa 2b Treatment for Hepatitis B e Antigen-Positive Chronic Hepatitis B. Ann Intern Med 1995; 122:664-675.

27

Gow PJ, Mutimer D. Treatment of chronic Hepatitis. BMJ 2001; 323:1164-1167.

28

Jonas MM, Kelley DA, Misershi J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, Little NR, Greensmith MJ, Gardner SD, Bell S, Sokal EM. Clinical Trial of Lamivudin in Children with Chronic Hepatitis B. *N Eng J Med* 2002; 346:1706-1713.

29

Vargas HE, Dodsden FS, Rakela J. A concise update on the Status of liver transplantation for hepatitis B virus: The challenges in 2002. *Liver Transplantation* 2002; 8:2-9.

30

Seef LB, Beebe GW, Hoofnagle JH, Norman JE, Buskell-Bales Z, Waggoner JG, Kaplowitz N, Koff RS, Petini JL, Schiff ER, Shorey J, Stanley MM. A serologic follow-up of the 1942 epidemic of post-vaccination hepatitis in the United States army. *N Eng J Med* 1987; 316:965-970.

31

Norman JE, Beebe GW, Hoofnagle JH, Seef LB. Mortality Follow-up of the 1942 Epidemic Hepatitis B in the U.S. Army. *Hepatology* 1993; 18:790-797.

32

Hyams KC. Risk of Chronicity Following Acute Hepatitis B Virus Infection: A review. *Clin Infect Dis* 1995; 20:992-1000.

33

Nielsen JO, Dietrichson O, Elling P, Christoffersen P. Incidence and meaning of persistence of Australia antigen in patients with acute viral hepatitis: development of chronic hepatitis. *New Eng J* 1971; 285:1157-1160.

34

Krogsgaard K, Wantzin P, Mathiesen L, Ring-Larsen H. The Copenhagen Hepatitis Acuta programme. Chronic Evolution of Acute Hepatitis B: The Significance of Simultaneous Infections with Hepatitis C and D. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26:275-280.

35

Weissberg JL, Andres LL, Smith CI, Weick S, Nichols JE, Garcia G, Robinson WS, Merigan TC, Gregory PB. Survival in Chronic Hepatitis B. *Annals Intern Med* 1984; 101:613-616.

36

McMahon BJ, Alberts SR, Wainwright RB, Bulkow L, Lanier AP. Hepatitis B-related Sequelae. Prospective study in 1400 Hepatitis B Surface Antigen-Positive Alaska Native Carriers. *Arch Intern Med* 1990; 150:1051-1054.

37

Fujisawa T, Komatsu H, Inui A, Sogo T, Miyagawa, Fujitsuka S, Sekine I, Kosugi T, Inui M. Long-term Outcome of Chronic Hepatitis in Adolescents or young adults in Follow-up From Childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30:201-206.

38

Bortolotti F, Cadrobbi P, Crivellaro C, Guido M, Rugge M, Noventa F, Calzia R, Realdi G. Longterm Outcome of Chronic Type B Hepatitis in Patients Who Acquire Hepatitis B Virus Infection in Childhood. *Gastroenterology* 1990; 99:805-810.

39

Villeneuve J-P, Desrochers M, Infante-Rivard C, Willems B, Raymond G, Borcier M, Côté J, Richer G. A Long-term Follow-up Study of Asymptomatic Hepatitis B Surface Antigen-Positive Carriers in Montreal. *Gastroenterology* 1994; 106:1000-1005.

- 40  
De Franchis R, Meucc G, Vecchi M, Tatarella M, Columbo M, Del Ninno E, Rumi MG, Donato MF, Ronchi G. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann Intern Med* 1993; 118:191-194.
- 41  
Yang H-I, Lu S-N, Liaw Y-F, You S-L, Sun C-A, Wang L-Y, Hsiao CK, Chen P-J, Chen D-S, Chen C-J. Hepatitis B e-Antigen and the Risk of Hepatocellular carcinoma. *N Eng J Med* 2002; 347:168-174.
- 42  
Sakuma K, Saitok N, Kasai M, Jitsukawa H, Yshino I, Yamaguchi M, Nobutomo K, Yamunui M, Tsuda F, Komazawa T, Nakamura T, Yoshida Y, Okuda K. Relative risk and death due to liver disease among Japanese male adults having various statuses for hepatitis B s and e antigen/antibody in serum; a prospective study. *Hepatology* 1988; 8:1642-1646.
- 43  
Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988; 61:1942-1956.
- 44  
Chen CJ, Liang KY, Chang AS, Chang YC, La SN, Liaw YF, Chang WY, Sheen MC, Lin TM. Effects of hepatitis B virus, alcohol, drinking, cigarette smoking and familial tendency on hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1991; 13:398-406.
- 45  
Okuda KC. HCC. Recent progress. *Hepatology* 1992; 15:948-963.
- 46  
Widell A, Verbaan H, Vejstål R, Kaczynski K, Ljunggren K, Wallerstedt S. Hepatocellular carcinoma in Sweden; Its Association with Viral Hepatitis, Especially with Hepatitis C Viral Genotypes. *Scand J Infect Dis* 2000, 32:147-152.
- 47  
Kaczynski J, Hansson G, Hermodsson S, Olsson R, Wallerstedt S. Minor Role of Hepatitis B and C Virus Infection in the Etiology of Hepatocellular Carcinoma in a Low-Endemic Area. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31:809-813.
- 48  
Lindh M, Horal P, Norkrans G. Acute Hepatitis B in Western Sweden – Genotypes and Transmission Routes. *Infection* 2000; 28:161-163.
- 49  
Christensen PB, Krarup HB, Niesters HGM, Norder H, Schaffalitzky de Muckadell O, Jeune B, Georgsen J. Outbreak of Hepatitis B among injecting drug users in Denmark. *J Clin Vir* 2001; 22:133-141.
- 50  
Epidemiologisk afdeling, Statens Serum Institut.
- 51  
Landspatientregistret, Sundhedsstyrelsen.

52

Dickmeiss E, Christiansen AH, Smith E. Screening af donorblod for virale markører. Anti-HIV, anti-HCV, HBsAg samt anti HTLV-I/II i Danmark 1990-1999. Ugeskr. Læger 2001; 163:2623-2628.

53

Henrik Krarup, Ålborg Sygehus. Personlig meddelelse.

54

Dickmeiss E, Christiansen AH, Smith E. Risiko for smitte med donorblod i Danmark ved årtusindskiftet. Ugeskr Læger 2001; 163:2628-2632.

55

Jensen L, Helmann C, Smith E, Wantzin P, Peitersen B, Weber T, Krogsgaard K. Evaluation of Selective Anti-natal screening for Hepatitis B and C virus in Denmark Submitted.

56

Christensen PB, Titlestad IL, Homburg KM, Georgsen J, Kristensen T. Hepatitis B core antibodies in Danish blood-donors: a surrogate marker of risk behaviour. Vox Sang 2001; 81:222-227.

57

Fisker N, Georgsen J, Stolborg T, Khalil RM, Chistensen PB. Low Hepatitis B prevalence among pre-school children in Denmark. Submitted.

58

Plesner A-M. Personlig meddelelse.

59

Skinhøj P, Kaas Ibsen K, Kryger P. Viral hepatitis in Danish Children. Arch Dis Childhood 1982; 57:146-148.

60

Skinhøj P, Olesen H, Cohn J, Mikkelsen M. Hepatitis associated antigen in Pregnant women. Acta Path Microbiol Scand. Section B 1972; 80:362-366.

61

Skinhøj P. Epidemiology of Hepatitis B antigen and Antibody in Hospital Patients in Copenhagen. Scand J Infect Dis 1975; 7:85-89.

62

Banke O, Dybkjær E, Nordenfelt E, Reinicke V. Australia antigen and Antibody in 10.000 Danish blood-donors. Lancet 1971; 860-861.

63

Scheutz F, Skinhøj P, Mark I. Virushepatitis blandt danske stofmisbrugere. Tandlægebladet 1984; 88:131-135.

64

Petersen CS, Seier K, Kroon S, Worm AM, Kryger P, Krogsgaard K. Hepatitis B blandt et venerologisk klientel i København. Ugeskr Læger 1984; 146:1273-1276.

65

Aldershvile J, Brock A, Dietrichson O, Hardt F, Juhl E, Madsbad S, Mathiesen LR, Matzen P, Nielsen JO, Schlichting P, Sørensen S, Tage-Jensen U. Hepatitis B virus Infections among Danish Dentist. J Infect Dis 1978; 137:63-66.

66

Hardt F, Aldershvile J, Dietrichson O, Juhl E, Nielsen JO, Schlichting P, Skinhøj P, Tage-Jensen U. Hepatitis B Virus Infectious among Danish Surgeons. *J Inf Dis* 1979; 140:972-974.

67

Knudsen JT, Stavis P, Aldershvile J, Kryger P. Hepatitis A og B blandt kirurgisk plejepersonale. *Ugeskr Læger* 1983; 145:2363-2366.

68

Skinhøj P, Vinterberg H, Aldershvile J, Kryger P. Hepatitis A, B and non-A, non-B in Danish hospital nursing staff. *J Clin Pathol* 1984; 37:763-766.

69

Fuglsang T, Fouchard JR, Ege PP. Udbredelsen af HIV og hepatitis B og C blandt københavnske stofmisbrugere. *Ugeskr Læger* 2000; 162:3860-3864.

70

Christensen PB, Krarup HB, Niesters HGM, Norder H, Georgsen J. Prevalence and incidence of bloodborne viral infectious among Danish prisoners. *Eur J Epidemiol* 2002; 1043-1049.

71

Fisker N, Myging LH, Krarup HB, Licht D, Georgsen J, Christensen PB. Bloodborne Viral Infectious among Danish Health Care Workers, Frequent Blood Exposure but Low Prevalence of Infection. Submitted.

72

Nyborg Jull M, Weber T, Høgh B. Hepatitis B-screening af gravide kvinder og efterfølgende vaccination af børn af HBsAg-positive mødre. *Ugeskr Læger* 2001; 163:2482-2484.

73

Danmarks Statistik.

74

WHO.

75

Lindh M, Norkrans G, Stenqvist K, Eriksson K, Taranger J. Hepatitis B carriers in Sweden Effects of Immigration. *Scand J Infect Dis* 1993; 25:411-416.

76

Struve J, Giesecke J, Olcen P, von Sydow M, Weiland O. Prevalance of Hepatitis B Virus Markers in Sweden: A community-based Serosurvey of 4000 Young Swedish Adults. *Ann J Epidemiol* 1992; 135:409-417.

77

Christenson B, Böttiger M, Grillner L. The prevalance of hepatitis B in Sweden; A statistical serosurvey of 3381 Swedish inhabitants. *Epidemiol Infect* 1997; 1997:221-225.

78

Hospitalsdata. Personlig meddelelse.

79

Hollinger FB. Hepatitis B virus. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, et al. (eds): *Fields Virology*, third edition. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia PA 1996.

80

Ermini EA, Ellis RW, Miller WJ, McAleer WJ, Scolnick EM, Gerety RJ. Production and immunological analysis of recombinant hepatitis B-vaccine. *J Infect* 1986; 13 (suppl A):3-9.

81

Stephene J. Development and production aspects of a recombinant yeast-derived hepatitis B-vaccine. *Vaccine* 1990; 8 (suppl):S69-S73.

82

Adkins JC, Wagstaff AJ. Recombinant Hepatitis B-vaccine. A review of its immunogenicity and protective efficacy against hepatitis B. *Biodrugs* 1998; 10 (2):137-158.

83

Szmunness W, Stevens CE, Harley EJ, Zang EA, Oleszko WR, William DC, 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 (15):833-841.

84

Francis DP, Hadler SC, Thompson SE, Maynard JE, Ostrow DG, Altman N, et al. The prevention of hepatitis B with vaccine. Report of the Centers for Disease Control multi-center efficacy trial among homosexual men. *Ann Int Med* 1982; 97:362-366.

85

Crosnier J, Jungers P, Couroucé AM, Laplanche A, Benhamou E, Degos F, Lacour B, Prunet P, Cerisier Y, Guesry P. Randomised placebo-controlled trial of hepatitis surface antigen vaccine in French haemodialysis units: 1, medical staff. *Lancet* 1981; Feb 28:455-459.

86

Beasley RP, Hwang LY, Lee GCY, Lan CC, Roan CH, Huang FY, Chen CL. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983; Nov 12:1099-1102.

87

Xu ZY, Liu CB, Francis DP, Purcell RH, Gun ZL, Duan SC, et al. Prevention of perinatal acquisition of hepatitis B virus carriage using vaccine: preliminary report of a randomized, double-blind placebo-controlled and comparative trial. *Pediatrics* 1985; 76 (5):713-718.

88

Poovorawan Y, Sanpavat S, Pongpunlert W, Chumdermapadetsuk S, Sentrakul P, Chitinand S et al. Comparison of a recombinant DNA hepatitis B vaccine alone or in combination with hepatitis B immune globulin for the prevention of perinatal acquisition of hepatitis B carriage. *Vaccine* 1990; 8 (suppl):S56-S59.

89

André FE, Zuckerman AJ. Review: protective efficacy of hepatitis B-vaccines in neonates. *J Med Virol* 1994; 44:144-151.

90

Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, Liang DC, Shau WY, Chen DS. *N Engl J Med* 1997; 336:1855-1859.

91

Chunsuttiwat S, Biggs BA, Maynard J, Thamapalo S, Laoboripat S, Bovornsin S, Charanasri U, Pinyowiwat W, Kunasol P. Integration of hepatitis B-vaccination into the expanded programme on immunization in Chonburi and Chiangmai provinces, Thailand. *Vaccine* 1997; 15 (6/7):769-774.

92

Wainwright RB, Bulkow LR, Parkinson AJ, Zanis C, McMahon BJ. Protection provided by hepatitis B-vaccine in a Yupik Eskimo population – results of a 10-year study. *J Infect Dis* 1997; 175:674-677.

93

Bonani P, Colombai R, Gasparini R, Lo Nostro A, Tiscioine E, Tomei A, Montomoli E, Comodo N. Impact of routine infant and adolescent hepatitis B-vaccination in Tuscany, Central Italy. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:677-682.

94

André FE. Summary of safety and efficacy data on t yeast-derived hepatitis B-vaccine. *Am J Med* 1989; 87 (suppl 3A):S14-S20.

95

Mahoney FJ, Kane M. Hepatitis B Vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA: *Vaccines*, third edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia PA 1999.

96

Bock HL, Kruppenbacher J, Sängler R, Höbel W, Clemens R, Jilg W. Immunogenicity of a recombinant hepatitis B-vaccine in adults. *Arch Intern Med* 1996; 156:2226-2231.

97

Averhoff F, Mahoney F, Coleman P, Schatz G, Hurwitz E, Margolis H. Immunogenicity of hepatitis B vaccines. Implications for persons at occupational risk of hepatitis B virus infection. *Am J Prev Med* 1998; 15 (1):1-8.

98

Wood RC, MacDonald KL, White KE, Hedberg CW, Hanson M, Osterholm MT. Risk factors for lack of detectable antibody following hepatitis B vaccination of Minnesota health care workers. *JAMA* 1993; 270 (24):2935-2939.

99

Zajac BA, West DJ, McAleer WJ, Scolnick EM. Overview of clinical studies with hepatitis B-vaccine made by recombinant DNA. *J Infect* 1986; 13 (suppl A):39-45.

100

Duclos P. Safety of immunization and adverse events following vaccination against hepatitis B. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B, WHO, Geneva 2002:107-117.

101

Grotto I, Mandel Y, Ephros M, Ashkenazi I, Shemer J. Major adverse reactions to yeast-derived hepatitis B-vaccines – a review. *Vaccine* 1998; 16 (4):329-334.

102

Lack of evidence that hepatitis B-vaccine causes multiple sclerosis. *Wkly Epid Rec* 1997; 72 (21):149-152.

103

Hall A, Kane M, Roure C, Meheus A. Multiple sclerosis and hepatitis B vaccine. *Vaccine* 1999; 17:2473-2475.

104

Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Bourdès V, Vukusic S. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344 (5):319-326.

105

Aschiero A, Zhang SM, Hernán MA, Olek MJ, Coplan PM, Brodovicz K, Walker AM. The hepatitis B-vaccine: sorting through the B.S. about M.S. *Gastroenterology* 2001; 120 (7):1880-1881.

106

General recommendations on immunization. *MMWR* 2002; 51 (RR-2).

107

Liao SS, Li RC, Lu H, Yang JY, Z XJ, Gong J, et al. Long-term efficacy of plasma-derived hepatitis B-vaccine: a 15-year follow-up study among Chinese children. *Vaccine* 1999; 17:2661-2666.

108

Coursaget P, Leboulleux D, Soumare M, le Cann P, Yvonnet B, Chiron JP, Coll-Seck AM, Diop-Mar I. Twelve-year follow-up study of hepatitis B immunization of Senegalese infants. *J Hepatol* 1994; 21:250-254.

109

European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunizations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000; 355:561-565.

110

Poovorawan Y, Sanpavat S, Chumdermapadetsuk S, Safary A. Long term hepatitis B-vaccine in infants born to hepatitis B e antigen positive mothers. *Arch Dis Child* 1997; 77:F47-F51.

111

Granström M. The history of pertussis vaccination: from whole-cell to subunit vaccines. In: Plotkin S, Fantani B (eds.): *Vaccinia, vaccination and vaccinology: Jenner, Pasteur and their successors*. Elsevier, Paris 1996.

112

Eskola J, Ward J, Dagan R, Goldblatt D, Zepp F, Siegrist CA. Combined vaccination of *Haemophilus influenzae* type b conjugate and diphtheria-tetanus-pertussis containing acellular pertussis. *Lancet* 1999; 354:2063-2068.

113

Schmitt HJ, von Kries R, Hassenpflug B, Hermann M, Siedler A, Niessing W, et al. *Haemophilus influenzae* type b disease: impact and effectiveness of diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis (-inactivated poliovirus)/H. influenzae type b combination vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20 (8):767-774.

114

Mallet E, Fabre P, Pines E, Salomon H, Staub T, Schödel F, et al. Immunogenicity and safety of a new liquid hexavalent combined vaccine compared with separate administration of reference licensed vaccines in infants. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19 (12):1119-1127.



- 115  
Schmitt HJ, Knuf M, Ortiz E, Sanger R, Uwanwezi MC, Kaufhold A. Primary vaccination of infants with diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio virus and *Haemophilus influenzae* type B-vaccines given as either separate or mixed injections. *J Pediatr* 2000; 137:304-312.
- 116  
Carlsson RM, Claesson BA, Kayhty H, Selstam U, Iwarson S. Studies on a Hib-tetanus toxoid conjugate vaccine: effects of co-administered tetanus toxoid vaccine, of administration route and of combined administration with an inactivated polio vaccine. *Vaccine* 2000; 18:468-478.
- 117  
West DJ. Clinical experience with hepatitis B vaccines. *Am J Infect Control* 1989; 17(3):172-180.
- 118  
Knutsson N, Trollfors B, Taranger J, Bergfors E, Sundh V, Lagergard T, et al. Immunogenicity and reactogenicity of diphtheria, tetanus and pertussis toxoids combined with inactivated polio vaccine, when administered concomitantly with or as a diluent for a Hib conjugate vaccine. *Vaccine* 2001; 19:4396-4403.
- 119  
Galil K, Singleton R, Levine OS, Fitzgerald MA, Bulkow L, Getty M et al. Reemergence of invasive *Haemophilus influenzae* type b disease in a well-vaccinated population in remote Alaska. *J Infect Dis* 1999; 179:101-106.
- 120  
West DJ, Hesley TM, Jonas LC, Feeley LK, Bird SR, Burke P, Sadoff JC. Safety and immunogenicity of a bivalent *Haemophilus influenzae* type b/hepatitis B vaccine in healthy infants. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:593-599.
- 121  
Gyhre A, Lyngholm E, Larsen SO, Aggerbeck H, Heron I. Immunogenicity and safety of a tetravalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus vaccine. *Scand J Infect Dis* 1999; 31:579-585.
- 122  
Mallet E, Belohradsky BH, Lagos R, Gothefors L, Camier P, Carriere JP et al. A liquid hexavalent combined vaccine against diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis, *Haemophilus influenzae* type b and hepatitis B: review of immunogenicity and safety. Submitted for publication 2002.
- 123  
Unpublished data from Aventis Pasteur MSD.
- 124  
Avdicova M, Prikazsky V, Willems P, Thoelen S. A novel DTPa-HBV-IPV/Hib combined vaccine compared to concomitant administration of licensed vaccines gives at 3, 5, 11 months of age – antibody persistence and responses to final dose. Abstract; 18th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID), Noordwijk, The Netherlands, May 3-5, 2000.

125

Crovani P, Zepp F, Dentico P, Habermehl P, Huff J, Schuerman L. Immunogenicity and reactogenicity of combined DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine compared to concomitant administered DTPa-HBV-IPV and Hib vaccines given at 3, 5 and 11 months of age. Abstract; 19th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID), Istanbul, Turkey, March 26-28, 2001.

126

Plesner AM, Rønne T. Børnevaccinationsprogrammet. Baggrund, status og fremtid. *Ugeskr Laeger* 1994;156(50):7494-7503.

127

Streefland PH. Public doubts about vaccination safety and resistance against vaccination. *Health Policy* 2001;55:159-172.

128

Epinyt SSI. 2002, uge 15.

129

Epinyt SSI. 2002, uge 17/18.

130

Van Damme P, Vorsters A. Hepatitis B Control in Europe by Universal Vaccination Programmes: The Situation in 2001. *J Med Virology* 2002;67:433-439.

131

Van Damme P. Personlig meddelelse.

132

Mortimer PP, Miller E. Commentary: Antenatal screening and targeting should be sufficient in some countries. *BMJ* 1997;314:1036.

133

Zamir C, Dagan R, Zamir D, Rishpon S, Fraser D, Rimon N, Porath EB. Evaluation of screening for hepatitis B surface antigen during pregnancy in a population with a high prevalence of hepatitis B surface antigen-positive/hepatitis B e antigen-negative carriers. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(3):262-266.

134

Andre FE, Zucherman AJ. Review: protective efficacy of hepatitis B vaccines in neonates. *J Med Virol* 1994;44(2):144-151.

135

Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, Lan CC, Roan CH, Huang FY, Chen CL. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983;2(8359):1099-1102.

136

European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000;355:561-565.

137

Whittle H, Jaffar S, Wansbrough M, Mendy M, Dumpis U, Collinson A, Hall A. Observational study of vaccine efficacy 14 years after trial of hepatitis B vaccination in Gambian children. *BMJ* 2002;325:569-573.

138

Personlig meddelelse. Leo Andersen. Gallup København.

139

Gellin BG, Maibach EW, Marcuse EK. Do Parents Understand Immunizations? A National Telephone Survey. *Pediatrics* 2000;106:1097-1102.

140

Hansen KG. Vaccination against *Haemophilus influenzae* type b (Hib) in the Danish Childhood Vaccination Programme. Ph. d. afhandling. København 1997. Eget forlag.

141

Knutsson N, Trollfors B, Taranger J, Bergfors E, Sundh V, Lagergård T, Östergaard E, Cicirello H, Käythy H. Immunogenicity and reactogenicity of diphtheria, tetanus and pertussis toxoids combined with inactivated polio vaccine, when administered concomitantly with or as a diluent for a Hib conjugate vaccine. *Vaccine* 2001;19:4396-4403.

142

Beutels P. Economic evaluation of Hepatitis B immunization: A global review of recent studies (1994-2000), *Health Economics* 2000;10:751-774.

143

Beutels P, Edmunds WJ, AntonanzassundhedsøkonomiskF, De Wit GA, Evans D, Feilden R, Fendrick AM, Ginsberg GM, Glick HA, Mast E, Péchevis M, Van Doorslaer KA, van Hout BA. Economic evaluation of vaccination programmes. A consensus statement focusing on viral hepatitis, *Pharmacoeconomics* 2002;20 (1):1-7.

144

Bennett WG, Inoue MD, Beck JR, Wong JB, Pauker SG, Davis LG. Estimates of the Cost-Effectiveness of a Single Course of Interferon- $\alpha$ 2b in Patients with Histologically Mild Chronic Hepatitis C, *Annals of Internal Medicine* 1997;127(10):855-862.

# Appendix 1.

## Information, spørgsmål og svarmuligheder i telefoninterviewundersøgelsen

Først stilles analyseinstituttets egne spørgsmål vedrørende standardkriterier (socioøkonomiske forhold, familiestruktur mv.)

0) *Må jeg spørge Dem om husmoderen er gravid?*

Ja (gravid)

Nej (ikke gravid)

Ved ja eller ved børn under 15 år i husstanden fortsættes med følgende spørgsmål:

1) *Kender De eller har De hørt om sygdommen hepatitis B (leverbetændelse type B)?*

Ja

Nej

1a) *(Hvis ja) Ved De i store træk hvad sygdommen drejer sig om, eller kender De den kun af navn?*

Jeg ved i store træk, hvad sygdommen drejer sig om

Jeg kender den kun af navn

2) *Hvor mange nye tilfælde af hepatitis B tror De, der årligt er i Danmark?*

Ca. 1

Ca. 10

Ca. 100

Ca. 1.000

Ca. 10.000

Ved ikke (må ikke læses op)

Der er årligt mindst 100 nye tilfælde af hepatitis B i Danmark. I de fleste tilfælde bliver patienterne raske uden følger. Hos nogle, især børn, bliver leverbetændelsen kronisk, dvs. går ikke over igen. Kronisk leverbetændelse vil i nogle tilfælde medføre skrumpelever og evt. leverkræft på et senere tidspunkt i livet.

3) *Kender De nogen, der er blevet vaccineret imod hepatitis B, fx. pga. deres arbejde, ved udlandsrejse eller af anden årsag?*

Ja

Nej

Ved ikke

Hepatitis B smitter ved seksuel kontakt og ved blodkontakt. Smitte kan også finde sted, når børn udveksler sekret, fx. spyt og savl under leg. Der findes en effektiv vaccine mod hepatitis B med meget få bivirkninger.

4) *Synes De, at man i Danmark skal tilbyde alle børn vaccination mod hepatitis B?*

Ja  
Nej  
Ved ikke

5) *Skal Deres barn vaccineres mod hepatitis B, hvis det bliver et tilbud?*

Ja  
Nej  
Ved ikke

Hvis vaccinationen indføres som et tilbud, bliver det formentlig i 3, 5, og 12 måneders alderen samtidig med de øvrige vaccinationer.

6) *Hvad vil De foretrække for Deres barn, eller hvad ville De have foretrukket, dengang barnet var lille?*

At hepatitis B vaccinen gives særskilt som en separat indsprøjtning samtidig med de øvrige vacciner

At vaccinationen gives som en del af en kombinationsvaccine, der både indeholder de hidtidige vacciner og hepatitis vaccinen

At mit barn slet ikke skal hepatitis B-vaccineres

7) *Hvor mange indsprøjtninger(stik) kan De acceptere for Deres barn på den samme dag, hvis det i øvrigt er gode vacciner mod sygdomme, De gerne vil have deres barn beskyttet imod?/Hvor mange kunne De acceptere, da Deres barn var lille?*

1  
2  
3  
4  
Flere  
Ved ikke

8) *Tror De, at endnu en vaccine i børnevaccinationsprogrammet vil få Dem til at ændre holdning til vaccinationsprogrammet, sådan at Deres barn ikke ville få de basisvaccinationer, som det ellers får i dag?/Tror De, det ville få Dem til at ændre holdning, da Deres barn var lille?*

Ja  
Nej  
Ved ikke

## Appendix 2.

# Skøn over en række størrelser anvendt til basisberegning og følsomhedsanalyser i den sundhedsøkonomiske analyse

**TABEL A1**

Overgangssandsynligheder i Markov-modellen

Fra/til	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)
(1)	0	0,05	0,947	0,003	0	0	0	0	0	0
(2)	0	0,8325	0,165	0	0,001	0	0	0	0,0015	0
(3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
(4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
(5)	0	0	0	0	0,8875	0,0375	0	0	0,075	0
(6)	0	0	0	0	0	0,719	0,031	0	0,075	0,175
(7)	0	0	0	0	0	0	0	0,79	0	0,21
(8)	0	0	0	0	0	0	0	0,943	0	0,057
(9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0,573	0,427
(10)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

**TABEL A2**

Oversigt over anvendte skøn over direkte omkostninger

Tilstand	Medicnudgifter	DRG-takst	I alt direkte
(1) Hepatitis B infektion	1300	23.782	25.082
(2) Kronisk hepatitis	1300	23.127	24.427
(4) Fulminant hepatitis	1300	23.000	24.300
(5) Cirrose	2600	26.073	28.673
(6) Inkompeniseret cirrose	2600	34.866	37.466
(9) Hepatocellulært carcinom	2600	59.261	61.801
(7) Levertransplantation	2600	966.403	969.003
(8) Levertransplantation, efterfølgende år	2600	55.962	58.562

Kilde: DRG: Takstsystem 2002, Vejledning, Sundhedsministeriet, 2001.

**TABEL A3****Indirekte omkostninger**

Tilstand	Fravær (måneder)	Produktionstab (kr.)
(1) Hepatitis B infektion	0,5	13.695
(2) Kronisk hepatitis	1	27.791
(4) Fulminant hepatitis	2	55.582
(5) Cirrose	6	166.746
(6) Dekompenseret cirrose	12	333.492
(7) Levertransplantation	12	333.492
(8) Levertransplantation, efterfølgende år	1	27.791
(9) Hepatocellulært carcinom	12	333.492

Kilde (månedsløn i privat sektor 1999): SÅ 2001, Tabel 139.

**TABEL A4****QALY-værdier af de enkelte tilstande**

Tilstand	QALY
(1) Hepatitis B infektion	0,95
(2) Kronisk hepatitis	0,9
(3) HBV negativ	1
(4) Fulminant hepatitis	0,7
(5) Cirrose	0,78
(6) Inkompenseret cirrose	0,65
(7) Levertransplantation	0,5
(8) Levertransplantation, efterfølgende år	0,7
(9) Hepatocellulært carcinom	0,25
(10) Død	0

# Selvdeklarationer

Kim Krogsgaard: Jeg har udført ulønnet konsulentarbejde for Hepatitis for-eningen. Jeg har ingen finansielle interesser i eller tilknytningsforhold til firmaer eller institutioner, der har interesser i hepatitis B vaccination.

Jens Ole Nielsen: Jeg er Sundhedsstyrelsens rådgiver i vaccinationsspørgsmål. Jeg har ingen finansielle interesser i eller tilknytningsforhold til firmaer eller institutioner, der har interesser i hepatitis B vaccination.

Michael Stellfeld: Jeg er ansat på Statens Seruminstitut, der bl.a. producerer vaccinerne DiTeKiPol og DiTeKiPolHib.

Else Smith: Jeg er ansat på Statens Serum Institut og jeg har ingen personlige finansielle interesser i firmaer eller institutioner, der er involveret i produktion af hepatitis B vacciner. Statens Serum Institut producerer bla. vaccinerne DiTeKiPol og DiTeKiPolHib.

Anne-Marie Plesner: Jeg har ingen 'conflicts of interest', bortset fra at have været ansat på SSI (til 1. jan 2003) i vaccinesektoren. SSI har en egenproduktion af vacciner (ikke hep B vacciner) og er distributør af vacciner også fra andre producenter.

Ida Gjørup: Jeg har ingen interessekonflikter vedrørende udfærdigelse eller publikation af MTV-rapporten om Hepatitis B.

Peter Skinhøj: Jeg har ikke interessekonflikter vedr. udarbejdelse eller publikation af MTV-rapporten om Hepatitis B.

Henrik Krarup: Jeg har intet at deklare.

Hans Keiding og Mads Larsen: Ingen af os har tilknytning til organisationer eller firmaer, der i bare et eller andet omfang er involveret i denne sag.

Lene Flachs: Jeg kan oplyse at jeg ikke har nogen interessekonflikter i deltagelse i arbejdsgruppen vedr. MTV-rapport om indførelse af vaccination mod hepatitis B.

Kjeld Gade-Hansen: Jeg har i tilblivelsesperioden været ansat ved Klinisk Forskningsenhed, Hvidovre Hospital med henblik på udfærdigelsen. Jeg har ingen relation til vaccineproducerende virksomheder og har ingen økonomiske interesser i emnet.



