



Ergänzung zu den «Richtlinien und Empfehlungen Nr. 2:  
Empfehlungen zur Hepatitis-B-Impfung»  
(ersetzt Anhang 2 des ehemaligen Supplementum II)

## Empfehlungen zur Prävention der Mutter-Kind-Übertragung von Hepatitis B

Mai 2007

Bundesamt für Gesundheit

Eidgenössische Kommission für Impffragen

Arbeitsgruppe «Prävention der Mutter-Kind-Übertragung von Hepatitis B»

### Das Wichtigste in Kürze

*Die Häufigkeit der Mutter-Kind-Übertragung und die Häufigkeit chronischer Infektionen sind bei Neugeborenen von mit Hepatitis B infizierten Müttern hoch. Zur Prävention gehören ein systematischer HBs-Antigen-Test bei Schwangeren und, bei positivem Ergebnis, die Frühprophylaxe beim Neugeborenen durch gleichzeitige Verabreichung von Impfstoff und Immun-*

*globulinen, die vollständige Impfung (gegebenenfalls Anpassung des Impfschemas bei Frühgeborenen) sowie die serologische Nachkontrolle nach der Impfung. Angehörige und Bezugspersonen müssen ebenfalls untersucht und nötigenfalls geimpft werden. Falls die Mutter oder die Bezugspersonen einer Risikogruppe angehören, ist auch dann eine Impfung des Neugebore-*

*nen (und der Mutter) ab den ersten Lebensmonaten erforderlich, wenn die Mutter HBs-Antigen negativ ist. Die Impfung ist für alle Jugendlichen angezeigt; die erste gynäkologische Untersuchung stellt eine gute Gelegenheit dar, den Impfstatus zu überprüfen und gegebenenfalls eine Impfung zu veranlassen.*

### Stichworte:

Frühgeborene, Hepatitis B, Immunantwort, Immunglobuline, Impfeempfehlungen, Impfung, Kombinationsimpfstoffe, Mutter-Kind-Übertragung, Neugeborene, Prophylaxe, Schwangerschaft, Screening, Wirksamkeit

#### **Herausgeber**

© Bundesamt für Gesundheit (BAG)

#### **Aktuelle Version im Internet**

[www.bag.admin.ch/infinfo](http://www.bag.admin.ch/infinfo)

#### **Weitere Informationen**

Bundesamt für Gesundheit  
Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit  
Abteilung Übertragbare Krankheiten  
3003 Bern  
Telefon 031 323 87 06  
[epi@bag.admin.ch](mailto:epi@bag.admin.ch)

#### **Autoren**

##### **Bundesamt für Gesundheit**

##### **Eidgenössische Kommission für Impffragen**

Mitglieder: C. Aebi, R. Anderau, G. Bachmann, H. Binz, D. Desgrandchamps, M. Gallacchi, U. Heiningler, A. Marty-Nussbaumer, L. Matter, K. Mühlemann, J. Roffler, C.-A. Siegrist, R. Steffen, B. Vaudaux, Sekretariat: Bundesamt für Gesundheit, Sektion Impfungen.

##### **Arbeitsgruppe «Prävention der Mutter-Kind-Übertragung von Hepatitis B»**

Mitglieder: V. Masserey Spicher (BAG), C. Aebi, L. Matter, M. Boulvain (Gynäkologie), H.U. Bucher (Neonatologie)

#### **Referenzierung**

Bundesamt für Gesundheit, Eidgenössische Kommission für Impffragen, Arbeitsgruppe «Prävention der Mutter-Kind-Übertragung von Hepatitis B». Empfehlungen zur Prävention der Mutter-Kind-Übertragung von Hepatitis-B. Ergänzung zu den Richtlinien und Empfehlungen Nr. 2 (ehemals Supplementum II). Bern: Bundesamt für Gesundheit, 2007

Diese Publikation erscheint auch in französischer Sprache.

#### **BAG-Publikationsnummer**

BAG OeG 11.06 1500 d 1000 f 20EXT0609/20EXT06010

Gedruckt auf chlorfrei gebleichtem Papier

## Inhaltsverzeichnis

Das Wichtigste in Kürze	1
Impressum	2
Allgemeines	4
Risiko der Mutter-Kind-Übertragung	4
Folgen der perinatalen Übertragung	4
Diagnose und Screening	4
Perinatales Übertragungsrisiko in der Schweiz	5
Prävention der Übertragung: Strategien, Wirksamkeit	6
Empfehlungen für das Screening bei schwangeren Frauen	6
Empfehlungen für Neugeborene	7
Empfehlungen für Kontaktpersonen von Schwangeren	8
Präventionsempfehlungen für zukünftige Mütter	8
Indikationen für eine Hepatitis-B-Impfung in der Schweiz	8
Tabellen	
Tabelle 1: Serologische Befundkonstellationen nach Hepatitis-B-Tests	5
Tabelle 2: Zusammenfassung der Empfehlungen zur Prävention der Mutter-Kind-Übertragung von Hepatitis B	7
Tabelle 3: Impfschemata für die Hepatitis-B-Impfung	9
Literatur	10

## Allgemeines

Das Hepatitis-B-Virus wird hauptsächlich durch Blut (Stich oder Verletzung mit Gegenständen, die mit kontaminiertem Blut verschmutzt sind, Transfusionen, Transplantationen), durch sexuelle Kontakte sowie während des Geburtsvorgangs von der Mutter auf das Kind übertragen. Die Primärinfektion kann asymptomatisch verlaufen oder eine akute Hepatitis verursachen (Fieber, Gelbsucht, Müdigkeit, Übelkeit...); sie kann tödlich enden (fulminante Hepatitis), ausheilen und lebenslange Immunität verleihen oder chronisch verlaufen und somit potenziell schwerwiegende Gesundheitsfolgen verursachen: chronische Lebererkrankung, Leberzirrhose, Leberkrebs. Die Inkubationszeit ist lang (4 Wochen bis 6 Monate). Häufig verläuft die Infektion in der akuten Phase asymptomatisch (50–70% im Erwachsenenalter, 90% in der perinatalen Phase) und bleibt in der chronischen Phase ebenfalls oftmals symptomfrei, so dass viele Menschen nicht wissen, dass sie infiziert sind. Seit 1982 ist eine hoch wirksame, gut verträgliche Impfung verfügbar. Sie hat sich ebenfalls in der Postexpositionsprophylaxe, insbesondere in der postnatalen Phase, als wirksam erwiesen [1, 2].

Die gezielte Prävention der Mutter-Kind-Übertragung stellt eine besondere Herausforderung dar: Sie setzt ein generelles Screening in der Schwangerschaft, eine Frühprophylaxe beim Neugeborenen, die vollständige Einhaltung des Impfschemas (insgesamt mindestens 3 Dosen) innerhalb der ersten Lebensmonate und die serologische Nachkontrolle voraus. Aus Studien sowie aus den Daten, die aufgrund der Meldepflicht erhoben wurden, geht hervor, dass diese Massnahmen konsequenter durchgeführt werden müssen, um Behandlungslücken mit potenziell schwerwiegenden Folgen zu vermeiden.

## Risiko der Mutter-Kind-Übertragung

Die Übertragung des Virus von der Mutter auf das Kind kann bereits in utero erfolgen, geschieht aber meistens durch Kontakt mit den Körperflüssigkeiten der Mutter während der Geburt [3]. Wenn die Mutter HBe-Antigen positiv ist (HBeAg positiv) und die Pro-

phylaxe bei der Geburt unterlassen wird, beträgt das Risiko einer Übertragung 70–90%; wenn die Mutter lediglich HBs-Antigen positiv ist (HBsAg positiv), beträgt das Risiko 10–40% [4, 5]. Eine akute Hepatitis-B-Erkrankung gegen Ende der Schwangerschaft führt Schätzungen zufolge in 60–70% der Fälle zu einer Übertragung [6].

Über den Einfluss des Stillens bei fehlender postnataler Immunprophylaxe besteht mangels ausreichender Studien keine einhellige Meinung [7, 8]. Obwohl HBsAg in der Muttermilch nachgewiesen werden konnte, gilt das Risiko einer Übertragung durch die Muttermilch im Vergleich zum Risiko bei einer Exposition mit Körperflüssigkeiten der Mutter während der Geburt als vernachlässigbar [3, 8].

Auch wenn die Infektion nicht perinatal übertragen wird, besteht aufgrund des engen, anhaltenden Kontakts zwischen der chronisch infizierten Mutter und ihrem Kind weiterhin ein Übertragungsrisiko: Laut einer Studie waren 38% der Kinder, die bei der Geburt keine Infektion aufgewiesen hatten, mit 4 Jahren infiziert [9]. Personen, die mit einem chronisch infizierten Menschen zusammenleben – insbesondere Kleinkinder (< 5 Jahre) – können sich durch Exposition mit Blut oder anderen blutverschmutzten Körperflüssigkeiten infizieren (gemeinsame Benutzung von Zahnbürsten, Wundsekrete, Kontakt von verletzter Haut mit kontaminierten Flächen...) [10, 11]. Mehrere Studien ergaben in Familien mit erwachsenen HBsAg-Trägern eine höhere Prävalenz von Markern für eine Hepatitis-B-Infektion im Vergleich zu Kontrollpersonen: bis zu 60%, verglichen mit 27% (20–70% bei Ehepartnern, 10–60% bei Kindern, 30–50% unter erwachsenen Geschwistern, 25–50% bei Eltern) [12, 13].

## Folgen der perinatalen Übertragung

Meistens (90%) ist die perinatale Infektion symptomfrei [14]. Sie verursacht selten eine fulminante Hepatitis. Sehr oft (90%) verlaufen perinatale Infektionen chronisch (Infektionsdauer länger als 6 Monate); danach nimmt die Chronizitätsrate bis zum 5. Altersjahr ab und erreicht schliesslich bei über 5-Jährigen 5–10% [15]. In den USA geht man beispielsweise davon aus, dass 30–40% der chroni-

schen Infektionen perinatal oder im Kleinkindalter entstehen, während die Mehrheit der verzeichneten Neuinfektionen im Erwachsenenalter auftreten (wo sie mit 30–50% häufiger symptomatisch verlaufen, jedoch seltener ein chronisches Stadium erreichen) [16]. Ungefähr 25% der Menschen, die im Kleinkindalter chronisch infiziert wurden, sterben vorzeitig an Leberzirrhose oder -krebs (Hepatokarzinom) [17]. Die meisten von ihnen bleiben bis zum Stadium der Zirrhose oder der Leberinsuffizienz asymptomatisch. Chronisch Infizierte sind die häufigsten Verursacher der Virus-Übertragung.

## Diagnose und Screening

Der Infektionsstatus lässt sich anhand einer Reihe von serologischen Markern feststellen. Durch die Kombination von 4 Markern kann ermittelt werden, ob eine Person infiziert ist, infiziert war oder immun ist (Tabelle 1). Weitere Tests liefern nützliche Hinweise, namentlich zur Beurteilung der Ansteckungsgefahr, der Prognose oder zur Ermittlung der Wirksamkeit einer Behandlung (HBeAg, HBeAk, virale DNA). Bei Personen, bei denen HBcAk der einzige positive serologische Marker ist (HBsAg negativ und HBsAk negativ), erweist sich die Interpretation der Befunde als problematisch: Es handelt sich möglicherweise um eine unspezifische Reaktion (falsch positiv, je nach verwendetem Test bis zu 70%), um genesene (immune) Personen, bei denen die HBsAk nicht mehr nachweisbar sind, oder um Personen, die infiziert wurden, aber keine HBsAk produziert haben. Teilweise haben Personen in letzterer Gruppe ein nicht nachweisbares zirkulierendes HBsAg; bei weniger als 5% der Personen mit isolierten HBcAk wurde virale DNA gefunden [18, 19]. Eine Ansteckung durch diese Personen ist dennoch höchst unwahrscheinlich, ausgenommen in speziellen Situationen, in denen Kontakt mit einer grossen Menge Blut erfolgt (Transfusion, Transplantation) [20]. Unseres Wissens ist nur ein Fall einer Mutter-Kind-Übertragung mit isolierten HBcAk bekannt [21].

Beim Screening können je nach der verfolgten Zielsetzung zwei Strategien zur Anwendung kommen:

– HBsAg-Test: Diese Strategie empfiehlt sich für die Diagnose von Per-

Tabelle 1: Serologische Befundkonstellationen nach Hepatitis-B-Tests

HBsAg	serologischer Test		HBsAk	Interpretation
	HBcAk total	HBc-IgM		
-	-	-	-	1) Nie infiziert (empfindlich); 2) Zustand nach Impfung: Non-Responder oder HBsAk mehrere Jahre nach Impfung nicht mehr nachweisbar
+	-	-	-	1) Frühstadium der akuten Infektion; 2) transitorisch zirkulierendes Antigen nach Impfung (bis 18 Tage)
+	+	+	-	1) Akute Infektion; 2) manchmal akuter Schub einer chronischen Infektion
-	+	+	-	Akute Infektion, am Abklingen
-	+	-	+	Ausgeheilte Infektion mit Immunität
+	+	-	-	Chronische Infektion
-	+	-	-	1) Falsch positiv (empfindlich); 2) frühere, ausgeheilte Infektion; 3) chronische Infektion mit geringer Virusreplikation; 4) mütterliche Antikörper beim Neugeborenen einer positiven Mutter
-	-	-	+	1) Immunität durch Impfung ( $\geq 10$ IE/l); 2) passive Immunität durch Hyperimmunglobuline

+: positiv; -: negativ; HBsAg: Oberflächenantigen; HBcAk: Antikörper gegen das Core-Antigen; HBsAk: Antikörper gegen das Oberflächenantigen; IgM: Immunglobulin M

sonen, die die Infektion übertragen können (Blutspender, Schwangere). HBsAg ist ja der Indikator für eine aktive Infektion, und jede HBsAg positive Person muss als infektiös betrachtet werden. Bei frisch infizierten Personen ist HBsAg in den ersten 3–5 Wochen zuweilen der einzige positive Marker. Zwischen der Exposition und dem Nachweis von HBsAg vergehen im Durchschnitt 30 Tage (6–60 Tage).

- HBcAk-Test; falls positiv, gefolgt von HBsAg und anderen Markern: Diese Strategie eignet sich eher bei Personen, die einem beträchtlichen Ansteckungsrisiko ausgesetzt waren (i.v.-Drogenkonsumenten, sexuelles Risikoverhalten, Personen aus Hochendemiegebieten). In Bevölkerungsgruppen mit hoher Prävalenz ist der positive prädiktive Wert der HBcAk hoch; isolierte HBcAk (HBsAg negativ und HBsAk negativ) weisen in der Regel auf eine lang zurückliegende Infektion mit HBsAk-Verlust hin. In Bevölkerungsgruppen mit geringer Prävalenz entspricht ein isolierter positiver Befund für HBcAk häufig einer unspezifischen Reaktion (falsch positiv, je nach verwendetem Test bis zu 70%) [22], oder falsch negativen HBsAk [23].

## Perinatales Übertragungsrisiko in der Schweiz

Die Prävalenz von HBsAg wurde 1990–91 in der Schweiz bei schwangeren Frauen auf 0,5% geschätzt [24]. Auf ungefähr 80 000 Geburten pro Jahr kamen somit 400–500 Entbindungen, bei denen die Mutter HBsAg positiv war; davon waren 10–14% HBeAg positiv. Die Schätzungen ergaben eine Zahl von ca. 100 perinatalen Übertragungen pro Jahr in der Schweiz, wenn keine neonatale Prophylaxe stattfindet; davon würden mehr als die Hälfte zu einer chronischen Infektion führen [25].

Seit 1985 ist die Prophylaxe mit Impfung und Immunglobulinen für Neugeborene von HBsAg-positiven Müttern empfohlen. Das systematische Screening von Schwangeren ist seit 1996 empfohlen [25].

Seit 1997 wurden aufgrund der obligatorischen Meldepflicht für Hepatitis B jährlich noch 1–2 Fälle von Mutter-Kind-Übertragungen registriert: Meistens erfolgt die Diagnose im dritten bis fünften Lebensmonat, weil der Säugling entsprechende Symptome aufweist. Häufigste Ursache sind das Vergessen der Impfung beim Neugebore-

nen, das Fehlen eines pränatalen Tests oder eine unvollständige Impfung innerhalb der ersten Lebensmonate. In Anbetracht des Anteils der asymptomatischen Infektionen (90%) und der unterlassenen Meldungen (etwa 35%) ist zu befürchten, dass die tatsächliche Anzahl der Übertragungen bei 15–30 pro Jahr liegt.

Eine retrospektive Studie über sämtliche Geburten im Jahr 2001 an der Basler Frauenklinik [26] zeigte, dass das pränatale Screening bei 99% der Mütter stattgefunden hatte (7% bei der Geburt); 1,2% der Mütter waren HBsAg positiv (davon besaßen 72% eine ausländische Staatsangehörigkeit); 89% der exponierten Neugeborenen (17/19) waren bei der Geburt geimpft worden, 53% hatten eine vollständige Impfung erhalten (2. und 3. Impfdosis oft verspätet), eine serologische Nachkontrolle nach erfolgter Impfung war lediglich bei 36% vorgenommen worden. Ein nicht geimpftes Kind entwickelte eine chronische Infektion, über das andere konnten keine weiteren Informationen eingeholt werden. Im Entlassungsbrief aus dem Spital wurde die HBsAg-Positivität der Mutter in 89% der Fälle vermerkt; in 50% der Fälle waren Angaben zum weiteren Impfplan zu finden; die Notwen-

digkeit einer serologischen Nachkontrolle wurde in keinem Fall erwähnt.

## Prävention der Übertragung: Strategien, Wirksamkeit

Durch die Verabreichung von Hyperimmunglobulinen (Ig) und durch die Impfung gegen Hepatitis B unmittelbar nach der Geburt vermindert sich das Risiko einer Mutter-Kind-Übertragung um mehr als 90% [1, 2]. Die Impfung allein reduziert die Übertragungsraten um etwa 70% [2]. Die alleinige Gabe von Immunglobulinen senkt das Risiko lediglich um etwa 50% [2].

Eine Übertragung der Infektion trotz erfolgter Prophylaxe wurde mit einer hohen Virämie der Mutter assoziiert. Laut neuesten Daten könnte die Behandlung mit Lamivudin am Ende der Schwangerschaft das Risiko eines Impfersagens in diesen Fällen vermindern [27].

Das Stillen führt nicht zu einem erhöhten Übertragungsrisiko, sofern die postnatale Immunprophylaxe konsequent durchgeführt wird [28], und es beeinflusst die Wirksamkeit der Impfung nicht [28, 29].

Somit besteht die Präventionsstrategie darin, Neugeborene von infizierten Müttern zu identifizieren und sie so früh wie möglich anhand einer kombinierten Impfprophylaxe, bestehend aus aktiver Impfung und Immunglobulinen, zu schützen. Eine Alternative läge darin, sämtliche Neugeborenen unmittelbar nach der Geburt zu impfen: So würde man auch Säuglinge schützen, deren Mutter nicht getestet wurde oder bei der die Serokonversion erst am Ende der Schwangerschaft stattfand, beziehungsweise Säuglinge, bei denen nicht die Mutter, sondern ein anderes Familienmitglied (häufig ohne es zu wissen) Träger des Virus ist. Diese Strategie würde allerdings Neugeborenen, deren Mutter tatsächlich HBsAg positiv ist, keinen optimalen Schutz bieten – Immunglobuline und serologische Nachkontrolle. Da die Prävalenz der Infektion in der Schweiz niedrig ist und fast alle werdenden Mütter zu den Schwangerschaftsuntersuchungen gehen, scheint die Strategie eines systematischen Screenings am zweckmässigsten zu sein; dieses muss allerdings konsequent durchgeführt werden.

Neugeborene von Familien aus einer Bevölkerungsgruppe mit erhöhter Hepatitis-B-Prävalenz sollten auch dann in den ersten Lebensmonaten geimpft werden, wenn die Mutter HBsAg negativ ist, weil im Kleinkindalter ein horizontales Übertragungsrisiko durch Exposition mit nahestehenden Personen besteht.

Im Vergleich zu Termingeborenen ergaben einige Studien, dass die serologische Wirkung bei Frühgeborenen (<37 Schwangerschaftswochen) mit einem Geburtsgewicht unter 2 kg nach 3 Dosen geringer ist, wenn die Impfung gleich nach der Geburt begonnen wird, ausgedrückt in Prozenten der HBsAg-positiven Kinder (50–85%) und im geometrischen Mittel der HBsAg-Titer. Diese Studien betrafen Neugeborene von HBsAg-negativen Müttern. Demzufolge wäre für Frühgeborene ein spezifisches Impfschema angezeigt: Verabreichung einer 4. Dosis, wenn die Impfung bei der Geburt beginnt (HBsAg-positive Mutter) oder 1. Dosis mit einem Monat (HBsAg-negative Mutter [30–32]). Da bei Frühgeborenen, die zusätzlich Immunglobuline erhalten, keine Hinweise auf ein erhöhtes Infektionsrisiko vorliegen, wird die Behandlung mit 3 Impfdosen weiterhin als angemessen beurteilt, gefolgt von einer serologischen Nachuntersuchung nach einem Monat, um bei Bedarf eine weitere Dosis zu verabreichen.

Eine serologische Kontrolle ist 1 Monat nach der letzten Dosis für alle Kinder von HBsAg-positiven Müttern notwendig (spätestens 12 Monate nach der ersten Dosis): Auf diese Weise erhalten die Non-Responder (10–15%) [33] 1 bis 3 zusätzliche Dosen, die meistens zu einer ausreichenden Immunantwort führen. In einigen wenigen Fällen (<10%) kommt es trotz neonataler Prophylaxe zu einer Übertragung (transplazentare Infektion, Impfersagen). Die betreffenden Säuglinge bedürfen einer besonderen Betreuung.

Eine Hepatitis-B-Impfung bei der Geburt verleiht langfristigen, wahrscheinlich lebenslangen Schutz [33–35]. Möglicherweise ist das immunologische Gedächtnis gemäss verfügbarem Datenmaterial weniger anhaltend, wenn gleichzeitig Immunglobuline verabreicht wurden. Nach dem gegenwärtigen Erkenntnisstand wird aber keine Auffrischimpfung empfohlen.

## Empfehlungen für das Screening bei schwangeren Frauen

Alle schwangeren Frauen sollten bei jeder Schwangerschaft auf HBsAg getestet werden. Dies gilt ebenfalls für die erste Schwangerschaft von Frauen, die geimpft wurden, namentlich im Rahmen einer generellen Impfung für Jugendliche: Tatsächlich ist nicht auszuschliessen, dass ein kleiner Teil von ihnen bereits im Kleinkindalter infiziert wurde, vor allem wenn sie aus Ländern mit hoher oder mittlerer Endemie stammen. Einzige Ausnahme ist eine vorbestehende, zuverlässig dokumentierte Immunität nach Impfung (HBsAg  $\geq 100$  IE/l) oder nach Infektion (HBcAg positiv und HBsAg positiv).

Die Wahl des Zeitpunkts der serologischen Untersuchung kann dem behandelnden Arzt überlassen werden. Vorzugsweise sollte der Test im 3. Schwangerschaftsquartal stattfinden. So werden auch Infektionen erkannt, die während der Schwangerschaft erworben wurden, obwohl derartige Fälle selten sind. Um ihn sicher nicht zu vergessen, kann man den Test auch zusammen mit anderen serologischen Untersuchungen am Anfang der Schwangerschaft durchführen, darf es aber dann nicht versäumen, bei der Geburt die notwendigen Massnahmen einzuleiten.

Die Bestimmung von HBsAg ist der Test erster Wahl (siehe obenstehende Erwägungen). Ein Test in zwei Schritten, bei dem zunächst die HBcAg und bei positivem Befund anschliessend das HBsAg bestimmt wird, ist nicht gerechtfertigt. Wird dieses Vorgehen trotzdem gewählt, braucht es eine spezifische Abmachung mit dem Labor, damit das Verfahren fachgerecht durchgeführt und interpretiert wird. Ein HBeAg-Test ist nicht notwendig, da er nichts am Vorgehen ändert.

Bei HBsAg-positivem Befund ist die Patientin eingehend über die Konsequenzen für das Kind, die Notwendigkeit einer neonatalen Prophylaxe unmittelbar nach der Geburt, aber auch über die Folgen für sich selbst und ihre Umgebung zu informieren. Der Verlauf der Infektion und die Leberfunktionen bedürfen zudem weiterer Abklärung und Nachbetreuung. Gegebenenfalls kann man der Patientin ein Merkblatt mit einer Zusammenfassung der Diag-

**Tabelle 2: Zusammenfassung der Empfehlungen zur Prävention der Mutter-Kind-Übertragung von Hepatitis B**

Test (HBsAg) bei allen Schwangerschaften\*

Übermittlung des Ergebnisses an die Mutter, ans Personal im Gebärsaal, an den Kinderarzt

Notfallmässiger Test im Gebärsaal falls zuvor kein Test erfolgte oder das Ergebnis nicht verfügbar ist

Bei allen HBsAg-positiven Müttern:

- Gegebenenfalls Überweisung an Spezialisten zur Vervollständigung der serologischen Befunde und der Leberparameter, Beratung und Langzeitbegleitung
- Test (HBcAk) bei Haushaltsmitgliedern und weiteren engen Kontaktpersonen und Impfpflicht an negative Personen
- Eltern über alle für das Neugeborene zu treffenden Massnahmen informieren
- Neugeborene: Aktive Impfung und spezifische Immunglobuline innerhalb von 12 Stunden nach der Geburt (falls das HBsAg-Ergebnis der Mutter noch nicht vorliegt, Impfung innerhalb der ersten 12 Stunden beginnen und bei positivem Resultat Immunglobuline innerhalb von 7 Tagen verabreichen)
- Säuglingsimpfung innerhalb der ersten 6 Lebensmonate vervollständigen:
  - Termingeborene oder Frühgeborene mit Geburtsgewicht  $\geq 2\text{kg}$ : 0-1-6 Monate.
  - Frühgeborene (<37 Schwangerschaftswochen) mit Geburtsgewicht <2kg: 0-1-6 Monate mit zwingender serologischer Kontrolle 1 Monat nach der 3. Dosis, oder 0-1-2-6 Monate (kombinierter Impfstoff für Säuglinge zum Zeitpunkt 2 und 6 Monate).
- Serologische Kontrolle (HBsAk) beim Säugling im Alter von 7 bis 12 Monaten
- Bei fehlender oder ungenügender Immunantwort (HBsAk <100 IE/l) und HBsAg negativ, bis zu 3 zusätzliche Impfdosen verabreichen.

\*Einzige Ausnahme: vorbestehende, fachgerecht dokumentierte Immunität (nach Impfung oder nach Infektion).

nose und des Vorgehens beim Neugeborenen überreichen. So kann die Patientin selbst für die Kommunikation mit dem Personal im Gebärsaal sorgen, falls ihr Schwangerschaftsbericht nicht verfügbar sein sollte, beziehungsweise wenn die Geburt nicht zum vorgesehenen Zeitpunkt oder nicht am vorgesehenen Ort erfolgt.

Im Gebärsaal muss das (positive oder negative) Testergebnis im Dossier der Gebärenden auf jeden Fall ausgewiesen sein. Es muss zudem im Geburtsbericht vermerkt und dem Kinderarzt, der für das Neugeborene sorgt, gleich nach der Geburt zugeleitet werden. Die im Gebärsaal anwesenden Fachpersonen haben sich zu vergewissern, dass ein Test während der Schwangerschaft durchgeführt wurde. Wenn kein Test vorgenommen wurde oder das entsprechende Ergebnis nicht vorliegt, muss der Test notfallmässig während der Geburt veranlasst werden. Das medizinische Personal, das im Gebärsaal für das Neugeborene zuständig ist, und der Arzt, der das Kind nach der Geburt betreut, müssen sich über das Ergebnis informieren und es im Dossier des Kindes vermerken.

Damit die Kommunikation einwandfrei funktioniert, braucht jede Frauenklinik ein Konzept mit klaren, verbindlichen Richtlinien für die Übermittlung von serologischen Befunden der Mutter [36].

## Empfehlungen für Neugeborene

Für **Neugeborene HBsAg positiver Mütter** müssen die spezifischen Ig und der Impfstoff gegen Hepatitis B gleichzeitig (an 2 verschiedenen Injektionsstellen) innerhalb von 12 Stunden nach der Geburt verabreicht werden. Ist der Serostatus der Mutter nicht bekannt und kann innerhalb der ersten 12 Stunden nach der Geburt kein Testergebnis beschafft werden, ist unverzüglich mit der aktiven Impfung zu beginnen. Stellt sich die Mutter nach Beginn der aktiven Immunisierung als HBsAg positiv heraus, werden die Ig in den ersten 7 Tagen nach der Geburt raschestmöglich nachgeholt. Die Mutter kann das Kind sofort stillen.

Die Ig werden in einer einzigen Dosis von 200 IE i.m. verabreicht.

Die Hepatitis-B-Impfung erfolgt in drei Dosen (Kinderdosis) in den Monaten 0, 1 und 6. Für die neonatale Hepatitis-B-Impfung (1. und 2. Dosis) ist ein monovalenter Impfstoff zu verwenden. Für die 3. Dosis kann dem sechsmonatigen Kind eine kombinierte Impfung für Säuglinge (mit Diphtherie, Wundstarrkrampf, Kinderlähmung, Keuchhusten und H. influenzae Typ b) verabreicht werden.

Bei **Frühgeborenen** (<37 Schwangerschaftswochen) mit einem Geburtsgewicht unter 2 kg ist die erste Impfdosis ebenfalls innerhalb der ersten 12 Stunden nach der Geburt zu verabreichen. Allerdings kann die Induktion der Immunantwort («Priming») zu diesem Zeitpunkt unzureichend sein. Sofern ein 3-Dosen-Schema vorgesehen ist (Monate 0, 1 und 6), muss die serologische Untersuchung deshalb zwingend bereits einen Monat nach der 3. Dosis vorgenommen werden, um nötigenfalls eine oder mehrere zusätzliche Dosen verabreichen zu können. Als Alternative kann das 3-Dosen-Impfschema ungeachtet des erreichten Körpergewichts 4 Wochen nach der Geburt neu begonnen werden. In diesem Fall besteht die vollständige Impfung aus insgesamt 4 Dosen (0, 1, 2, und 6 Monate). Ab dem 2. Lebensmonat (3. und 4. Dosis) kann die kombinierte Impfung für Säuglinge (mit Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, und H. influenzae Typ b) eingesetzt werden [37], um eine zusätzliche Injektion zu vermeiden.

Eine Überprüfung des Impferfolgs durch eine **serologische Kontrolle** ist ab dem 7. Monat (1 Monat nach der letzten Dosis) und spätestens mit 12 Monaten unerlässlich. Für einen lang anhaltenden Schutz müssen HBsAk  $\geq 100$  IE/l gemessen werden. Wird

dieser Wert unterschritten, ist das Vorliegen einer Infektion durch Bestimmung des HBsAg abzuklären. Bei negativem HBsAg und HBsAk <100 IE/l ist eine vierte Dosis zu verabreichen und die Immunantwort einen Monat später zu überprüfen. Wenn die HBsAk nach insgesamt 6 Dosen immer noch nicht nachweisbar sind, sollte die Bestimmung des AgHBs bis zum Alter von 5 Jahren einmal jährlich wiederholt werden beziehungsweise mindestens im 5. Altersjahr ein Mal erfolgen. Danach ist das Risiko einer horizontalen Übertragung innerhalb der Familie sehr klein.

Die Bestimmung von HBcAk total oder IgG ist im ersten Lebensjahr nicht sinnvoll, da diese passiv transplazentar übertragen werden. Hingegen können HBc-IgM auf eine perinatale Infektion hinweisen. Die Bestimmung der HBsAk in den 4 Monaten nach Verabreichung von Ig ist nutzlos, weil ein positives Resultat auf die verabreichten Ig zurückzuführen wäre.

Ein Test gleich nach der Geburt empfiehlt sich nicht, da das Ergebnis sich in keinem Fall interpretieren liesse: ein negatives Resultat schliesst die perinatale Infektion nicht aus (zu früh), und ein positives Resultat für das HBsAg kann von einer Kontamination (durch das Antigen) durch das mütterliche Blut herrühren.

Die Dosis, die bei der Geburt verabreicht wurde, muss, wie auch die folgenden Dosen, unbedingt in den Impfausweis eingetragen werden. Zudem sind die Eltern eingehend darüber zu informieren, wie wichtig es ist, das Impfschema vollständig durchzuführen und den Impfausweis bei jedem Arztbesuch vorzulegen.

**Neugeborene HBsAg-negativer Mütter** sollten ebenfalls (ohne Immunglobuline) bei der Geburt oder im Alter von 2 Monaten (kombinierte Impfung) geschützt werden, wenn **die Mutter (oder eine nahestehende Person) einer Hochrisikogruppe angehört** (insbesondere Personen aus Ländern mit hoher Hepatitis-B-Endemie, i.v.-Drogenkonsumenten). Bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 2 kg kann die Impfung in diesen Fällen nach dem ersten Lebensmonat oder ab dem Alter von 2 Monaten (kombinierter Impfstoff für Säuglinge) beginnen und in 3 Dosen erfolgen [31]. Eine serologische Nachkontrolle nach der Impfung ist nicht notwendig.

Für **Neugeborene von Müttern mit isolierten HBcAk** kann eine Impfung unmittelbar nach der Geburt (ohne Immunglobuline) oder ab dem Alter von 2 Monaten (kombinierter Impfstoff für Säuglinge) ohne serologische Nachkontrolle ebenfalls empfohlen werden.

### Empfehlungen für Kontaktpersonen von Schwangeren

Wenn bei einer schwangeren Frau HBsAg festgestellt wird, müssen alle im gleichen Haushalt lebenden Personen sowie weitere nahestehende Personen auf HBcAk getestet und bei negativem Befund geimpft werden. Die betroffenen Personen sind über die Vorsichtsmassnahmen zur Vermeidung einer Übertragung aufzuklären [38].

### Präventionsempfehlungen für zukünftige Mütter

Hepatitis B ist eine sexuell übertragbare Infektion. Die Präventionsempfehlungen sollten Teil der Empfehlungen sein, die im Rahmen des sexualpädagogischen Unterrichts an den Schulen und insbesondere beim ersten Besuch einer jungen Frau beim Gynäkologen abgegeben werden. Die Hepatitis-B-Impfung ist seit 1998 generell für alle 11- bis 15-jährigen Jugendlichen empfohlen, das heisst vor Beginn des Expositionsrisikos durch Sexualkontakte. Der erste Besuch einer jungen Frau beim Gynäkologen bietet Gelegenheit, nachzufragen, ob die Impfung stattgefunden hat. Gegebenenfalls kann dann eine Impfung vorgeschlagen oder vervollständigt werden. Ungeachtet des Alters muss die Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe, für die eine Impfempfehlung besteht, abgeklärt werden, um wenn nötig eine Impfung vorzuschlagen. Die Frage nach der Indikation einer Impfung gegen Hepatitis B sollte insbesondere beim HBsAg-Test während der Schwangerschaft angesprochen werden. Wenn ein negatives Testergebnis vorliegt und die Indikation für die Impfung gegeben ist, kann diese sofort nach der Entbindung oder auch während der Schwangerschaft erfolgen (eventuell nach HBcAk-Test bei Angehörigen einer Risikogruppe). Die

Hepatitis-B-Impfung ist weder während der Schwangerschaft noch für stillende Mütter kontraindiziert [39, 40]. Trotz einer früher erfolgten Hepatitis-B-Impfung muss ein HBsAg-Test in der Schwangerschaft durchgeführt werden, ausser wenn die Immunantwort fachgerecht dokumentiert wurde.

### Indikationen für eine Hepatitis-B-Impfung in der Schweiz

- Alle 11- bis 15-jährigen Jugendlichen;
- Neugeborene von HBs-Antigen-positiven Müttern (HBsAg);
- Kleinkinder mit HBsAg-positiven Geschwistern oder Eltern; Personen, die mit HBsAg-Trägern im gemeinsamen Haushalt leben oder Sexualkontakte haben;
- Personen aus Endemieregionen (Afrika, Asien, Ozeanien, einige Regionen Lateinamerikas, Osteuropa);
- Reisende in Endemiegebiete, die engen Kontakt zur Bevölkerung haben (längere Aufenthalte oder risikoträchtige Aktivitäten);
- immungeschwächte Personen, Dialysepatienten, Hämophilie-Kranke oder Personen mit chronischer Lebererkrankung;
- Drogenkonsumenten;
- Personen mit häufig wechselnden Sexualpartnern; Personen, die wegen einer sexuell übertragbaren Krankheit in Behandlung sind;
- Geistig Behinderte und Mitarbeiter von Einrichtungen für geistig Behinderte;
- Medizinal- und Pflegepersonal in Kontakt mit Blut oder Gegenständen, die potenziell mit Blut oder biologischen Flüssigkeiten kontaminiert sind;
- Sozialarbeiter sowie Gefängnis- und Polizeipersonal mit häufigem Kontakt zu Drogenkonsumenten.

Die obligatorische Grundversicherung (beziehungsweise der Arbeitgeber) kommt bei allen Indikationen für die Impfkosten auf. Ausnahme: Impfung für Reisende.



Tabelle 3: Impfschemata für die Hepatitis-B-Impfung

Situation	Alter bei der 1. Dosis	Impfplan (0 = Zeitpunkt der 1. Dosis)	Dosierung	Gesamtzahl Impfdosen (Minimum-Maximum)	Impfung
<b>Frühgeborene mit Geburtsgewicht &lt;2 kg</b>	<1 Lebensmonat	0/1/6 <sup>#</sup> oder 0/1/2/6 Monate	Kinder	3–6	1) Monovalenter Impfstoff* für alle Dosen oder 2) Monovalenter Impfstoff für Dosen 1 und 2 und kombinierter Impfstoff** für Dosis 3 (und gegebenenfalls 4)
	≥1 Lebensmonat (Mutter HBsAg negativ)	0/1–2/6 oder 0/2/4/12–24 oder 0/1/2/12 Monate <sup>§</sup>	Kinder	3–6	1) Monovalenter Impfstoff* für alle Dosen oder 2) Monovalenter Impfstoff für Dosis 1 (wenn vor dem Alter von 6 Wochen) und kombiniert** (ab dem Alter von 6 Wochen) für nachfolgende Dosen, die zusammen mit den weiteren Basisimpfungen verabreicht werden <sup>§</sup>
<b>Termingeborene und Frühgeborene mit Geburtsgewicht ≥2kg</b>	<1 Lebensmonat	0/1/6 Monate	Kinder	3–6	1) Monovalenter Impfstoff* für alle Dosen oder 2) Monovalenter Impfstoff für Dosen 1 und 2 und kombiniert** für Dosis 3
<b>Säuglinge und Kleinkinder bis 24 Monate</b>	≥1 Lebensmonat (Mutter HBsAg negativ)	0/1–2/6 oder 0/2/4/12–24 oder 0/1/2/12 Monate <sup>§</sup>	Kinder	3–6	1) Monovalenter Impfstoff* für alle Dosen oder 2) Monovalenter Impfstoff für Dosis 1 (wenn vor dem Alter von 6 Wochen) und kombiniert** (ab dem Alter von 6 Wochen) für nachfolgende Dosen, die zusammen mit den weiteren Basisimpfungen verabreicht werden <sup>§</sup>
<b>Kind</b>	1–10 Jahre	0/1/6 Monate	Kinder	3–6	Monovalenter Impfstoff*
		0/6 Monate		2–3	Kombinierter Impfstoff <sup>†</sup>
<b>Jugendliche</b>	11–15 Jahre	0/1/6 Monate	Kinder	3–6	Monovalenter Impfstoff*
		0/6 Monate	Erwachsene	2–6	1) Monovalenter Impfstoff*, sofern dieses Schema den Angaben des Herstellers entspricht oder 2) kombiniert <sup>†</sup>
<b>Erwachsene</b>	≥16 Jahre	0/1/6 Monate	Erwachsene	3–6	1) Monovalenter Impfstoff* oder 2) kombiniert <sup>†</sup>

<sup>#</sup> Serologische Nachkontrolle 1 Monat nach der 3. Impfdosis zwingend;

\* Monovalenter Impfstoff: Engerix®-B, HBVAXPRO®;

\*\* Kombiniertes Impfstoff für Säuglinge (Diphtherie-Wundstarrkrampf-Keuchhusten-Kinderlähmung-Haemophilus influenzae B-Hepatitis B): Infanrix® hexa; ausschliesslich für Säuglinge und Kleinkinder (6 Wochen bis 24 Monate).

<sup>§</sup> 4 Dosen, wenn das Intervall zwischen Dosis 2 und 3 weniger als 4 Monate beträgt (Beispiel: im Alter 2, 4, 6 und 15–24 Monate);

<sup>†</sup> Kombiniertes Impfstoff gegen Hepatitis A und B: Twinrix®; ab 1 Jahr, sofern auch die Hepatitis-A-Impfung indiziert ist (keine Kostenübernahme durch die obligatorische Grundversicherung).

## Literatur

1. Wong VC, Ip HM, Reesink HW, et al. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin: double-blind randomised placebo-controlled study. *Lancet* 1984; 1:921-6.
2. Lee C, Gong Y, Brok J et al. Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2006; 332: 328-31.
3. Lee AK, Ip HM, Wong VC. Mechanisms of maternal-fetal transmission of hepatitis B virus. *J Infect Dis* 1978; 138: 668-71.
4. Okada K, Kamiyama I, Inomata M, et al. e antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. *N Engl J Med* 1976; 294: 746-9.
5. Biswas S, Gupta I, Ganguly NK, et al. Prevalence of hepatitis B surface antigen in pregnant mothers and its perinatal transmission. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989; 83: 698-700.
6. Schweitzer IL. Vertical transmission of the hepatitis B surface antigen. *Am J Med Sci* 1975; 270: 287-91.
7. Beasley RP, Stevens CE, Shiao IS, Meng HC. Evidence against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *Lancet* 1975; 2:740-1.
8. World Health Organization. Hepatitis B and breast feeding. *J Int Assoc Physicians AIDS Care* 1998; 4:20-1.
9. Beasley RP, Hwang LY. Postnatal infectivity of hepatitis B surface antigen-carrier mothers. *J Infect Dis* 1983; 147: 185-90.
10. Steinberg SC, Alter HJ, Leventhal BG. The risk of hepatitis transmission to family contacts of leukemia patients. *J Pediatr* 1975; 87:753-6.
11. Nordenfelt E, Dahlquist E. HBsAg positive adopted children as a cause of intra-familial spread of hepatitis B. *Scand J Infect Dis* 1978; 10: 161-3.
12. Lobato C, Tavares-Neto J, Rios-Leite M, et al. Intrafamilial prevalence of hepatitis B in Western Brazilian Amazon region: epidemiologic and biomolecular study. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21:863-8.
13. Erol S, Ozkurt Z, Ertek M, Tasyaran MA. Intrafamilial transmission of hepatitis B in the eastern Anatolian region of Turkey. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 345-9.
14. Mc Mahon BJ, Alward WL, Hall DB, et al. Acute hepatitis B infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis* 1985; 151: 599-603.
15. Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. *Clin Infect Dis* 1995; 20:992-1000.
16. West DJ, Margolis HS. Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: a pediatric perspective. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11:866-74.
17. McMahon BJ, Alberts SR, Wainwright RB et al. Hepatitis B-related sequelae: prospective study in 1400 hepatitis B surface antigen-positive Alaska native carriers. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1051-4.
18. Silva AE, McMahon BJ, Parkinson AJ, et al. Hepatitis B virus DNA in persons with isolated antibody to hepatitis B core antigen who subsequently received hepatitis B vaccine. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 895-7.
19. Bart PA, Jacquier P, Zuber PL, et al. Seroprevalence of HBV (anti-HBc, HBsAg and anti-HBs) and HDV infections among 9006 women at delivery. *Liver* 1996; 16: 110-6.
20. De Feo TM, Poli F, Mozzi F, et al. Risk of transmission of hepatitis B virus from anti-HBc positive cadaveric organ donors: a collaborative study. *Transplantation Proc* 2005; 37: 1238-9.
21. Lai CL, Lau JY, Yeoh EK, et al. Significance of isolated anti-HBc seropositivity by ELISA: implications and the role of radioimmunoassay. *J Med Virol* 1992; 36: 180-3.
22. Descos B, Scotto J, Fayol V et al. Anti-HBc screening for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B in France. *Infection* 1987;15:434-9.
23. Kroes AC, Quint WG, Heijtkink RA. Significance of isolated hepatitis B core antibodies detected by enzyme immunoassay in a high risk population. *J Med Virol* 1991;35:96-100.
24. Bundesamt für Gesundheit. Seroprävalenz von Hepatitis B bei 9000 Gebärenden in der Schweiz von 1990 bis 1991. *BAG Bulletin* 1996; Nr.8:3-6.
25. Bundesamt für Gesundheit, Schweizerische Kommission für Impffragen, Schweizerische Expertengruppe für virale Hepatitis. Empfehlungen zur Hepatitis-B-Impfung. Richtlinien und Empfehlungen Nr. 2 (ehemals Supplementum II). Bern: Bundesamt für Gesundheit, 1997.
26. Beckers K, Schaad UB, Heininger U. Compliance with antenatal screening for hepatitis B surface antigen carrier status in pregnant women and consecutive procedures in exposed newborns. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 654-7.
27. van Zonneveld M, van Nunen AB, Niesters HG, et al. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat*. 2003; 10:294-7.
28. Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ, et al. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 1049-52.
29. Wang JS, Zhu QR, Wang XH. Breastfeeding does not pose any additional risk of immunoprophylaxis failure on infants of HBV carrier mothers. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 100-2.
30. Losonsky GA, Wasserman SS, Stephens I, et al. Hepatitis B vaccination of premature infants: a reassessment of current recommendations for delayed immunization. *Pediatrics* 1999; 103: E14.
31. Linder N, Vishne TH, Levin E, et al. Hepatitis B vaccination: long-term follow-up of the immune response of preterm infants and comparison of two vaccination protocols. *Infection* 2002; 30: 136-9.
32. Arora NK, Ganguly S, Agadi SN et al. Hepatitis B immunization in low birth-weight infants: do they need an additional dose? *Acta Paediatr* 2002; 91:995-1001.
33. William IT, Goldstein ST, Tufa J, et al. Long-term antibody response to hepatitis B vaccination beginning at birth and to subsequent booster vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 157-63.
34. Seto D, West DJ, Ioli VA. Persistence of antibody and immunologic memory in children immunized with hepatitis B vaccine at birth. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 793-5.
35. Boxall EH, A Sira J, El-Shuhkri N, Kelly DA. Long-term persistence of immunity to hepatitis B after vaccination during infancy in a country where endemicity is low. *J Infect Dis* 2004; 190: 1264-9.
36. Rosenthal P, Wood DL, Greenspoon JS, Pereyra M. Hepatitis B virus serology in pregnant women: transmittal of results from obstetricians to pediatricians in California. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 927-31.
37. Omenaca F, Garcia-Sicilia J, Garcia-Corbeira P, et al. Response of preterm newborns to immunization with a hexa-

- valent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio and haemophilus influenzae type b vaccine: first experiences and solutions to a serious and sensitive issue. *Pediatrics* 2005; 116: 1292-8.
38. Van Steenberghe JE, Baayen D, Peerboms PG et al. Much gained by integrating contact tracing and vaccination in the hepatitis B antenatal screening program in Amsterdam, 1992-1999. *J Hepatol* 2004; 40: 979-85.
39. Levy M, Koren G. Hepatitis B vaccine in pregnancy: maternal and fetal safety. *Am J Perinatol* 1991; 8: 227-32.
40. Gupta I, Ratho RK. Immunogenicity and safety of two schedules of hepatitis B vaccination during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* 2003; 29: 84-6.