

Hepatitt C og graviditet. En litteraturgjennomgang.

Bakgrunn og sammendrag

Hepatitt C er en alvorlig kronisk sykdom. Hepatitt C overføres fra mor til barn under svangerskap eller ved fødsel hos opptil ca. 5 %. I Norge anbefales det at personer i risikogrupper for hepatitt C-smitte testes på hepatitt C i svangerskapet. Vi har gjort en litteraturgjennomgang for å vurdere nytten av generell screening for hepatitt C i svangerskapet og muligheten for å behandle hepatitt C i forbindelse med svangerskap.

Andre land med lignende epidemiologi som Norge anbefaler som oss at gravide med økt risiko for å være smittet med hepatitt C blir testet i svangerskapet. Vi fant ingen land som anbefalte undersøkelse av alle gravide. Et par artikler påpekte at innføring av generell screening av gravide blir billig i forhold til andre former for utvidet screening, fordi gravide allerede undersøkes for syfilis og hepatitt B. Det var også en artikkel som konkluderte med moderate kostnader per QALY ved generell screening og behandling av kvinner som trenger det. Det kan være aktuelt å gjennomføre en tilsvarende kostnadsanalyse basert på norske tall og dagens priser for hepatitt C behandling.

De legemidler som i dag benyttes til behandling av hepatitt C er kontraindisert i svangerskapet. Vi fant ingen artikler som beskriver kliniske studier eller utprøvende behandling av gravide.

De norske anbefalingene beholdes uendret, men beregning av kostnad-nytte ved å gjennomføre generell screening anbefales vurdert.

Litteratursøk

1. HCV hos gravide og screening

Hva er spørsmålet som litteratursøket er ment å besvare?	Spørsmålet i PICO format				Kjente relevante studier
	Population (pasient)	Intervention (iltak)	Comparison (sammenligning)	Outcome (utfall)	
«Hva finnes om HCV og screening hos gravide?»	Svangerskap Gravide Nyfødte	Screening for hepatitt C virus			

Et søk etter systematiske oversikter med stikkordene svangerskap (forskjellige former), nyfødt (forskjellige former), hepatitt C (forskjellige former) avgrenset til perioden 2010 til 2017 i Ovid MEDLINE, Embase, Cinahl, Epistemonikos og Cochrane Library ga 239 treff etter fjerning av dubletter.

Etter gjennomgang av titler og sammendrag ble 8 artikler vurdert som relevante og lest i sin helhet. Siden ingen av artiklene sa noe om eventuell behandling i svangerskapet, valgte vi å gjøre et nytt søk spesielt rettet mot det.

2. HVC hos gravide og behandling

Behandling av hepatitt C er i løpet av de siste årene er blitt bedre, med høy grad av helbredelse og moderate bivirkninger. Vårt opprinnelig litteratursøk ga ingen artikler om behandling av gravide, men flere kommenterte at de legemidlene som brukes mot hepatitt C ikke kan brukes til gravide. Siden vi var usikre på i hvilken grad det også gjaldt de nyeste legemidlene, supplerte vi med et søk etter enkeltartikler spesielt rettet mot denne problemstillingen.

Hva er spørsmålet som litteratursøket er ment å besvare?	Spørsmålet i PICO format				kjente relevante studier
	Population (pasient)	Intervention (tiltak)	Comparison (sammenligning)	Outcome (utfall)	
<p>Effekt av behandling i svangerskapet på smitte i forbindelse med fødsel</p> <p>Effekt av behandling på risiko for smitte fra mor til barn</p> <p><i>Kan behandling for hepatitt C i svangerskapet redusere vertikal smitte (mor-barn)?</i></p>	Svangerskap/ Gravid	Behandling av hepatitt C	Ingen behandling?	Smitteoverføring	
			[IKKE SØKT]	[IKKE SØKT]	

Søket ble gjennomført med stikkordene svangerskap (forskjellige former), HCV (forskjellige former), nyfødte (forskjellige former) og medikamentell behandling (forskjellige former) i Ovid MEDLINE, Embase, Cinahl og Epistemonikos avgrenset til periodene 2013 til 2017. Søket ga 727 treff etter fjerning av dubletter. Noe av grunnen til det høye antallet, var at mange artikler, som omhandler behandling av andre infeksjoner i svangerskapet, så vidt nevner hepatitt C. Gjennomgang av titler og sammendrag viste at ingen av artiklene var relevante, siden ingen omtalte forsøk på medikamentell behandling av gravide med hepatitt C.

Artikler

Av de 7 artiklene fra søk 1 var 3 ikke relevante. En omhandlet infeksjoner som risikofaktor for abort/dødfødsel (6) og to risiko for smitte underfødselen i et høyprevalensland (Egypt) (5, 7). De fire andre vurderte nytte og kostnadseffektivitet basert på screening av forskjellige utvalg.

En fransk ekspertgruppe anbefaler at man går over fra testing av risikogrupper til generell screening bl.a. fordi mange av dem som ble funnet positive ikke var klar over det fra før (1).

En oversiktsartikkel fra USA anbefaler ikke generell screening, med begrunnelse at man ikke har identifisert smittereduserende tiltak (2). Artikkelen er imidlertid fra 2012, da utviklingen av HCV-behandling ikke var kommet så langt som nå.

En systematisk litteraturgjennomgang fra 2016 vurderte kostnadseffektivitet av screening i forskjellige grupper og konkluderte med at screening av gravide ikke var kostnadseffektivt (3). Tre av de fire studiene hos gravide var imidlertid fra 2013 eller tidligere, så behandlingsmulighetene var begrenset. Den fjerde studien er vurdert separat (8).

En retrospektiv sammenligning av selektiv og generell screening ved en fødeavdeling i Wien konkluderte med at de ville fortsette med generell screening (4). Begrunnelsen var etiske og juridiske forhold ved eventuell smitte til helsepersonell eller nosokomialt.

Den siste artikkelen vurderer kostnadseffektivitet basert på generell testing gjennom 10 år fra en svangerskapsklinikk i London (8). Det er gjort modellering av forventet behandlingseffekt ut fra kvinnens grad av leveraffeksjon og dagens behandlingsmulighet. Studien konkluderte med at generell screening er kostnadseffektivt.

Av fem relevante artikler konkluderer 3 med å anbefale generell screening. Begrunnelsene i de to mest aktuelle studiene (1, 8) er at dette koster lite når det likevel gjøres screening for hepatitt B og hiv, at mange av de tilfellene som oppdages var ukjent før svangerskapet og at behandlingsmulighetene og sannsynligheten for helbredelse er gode.

Artikkel/forfatter	Undersøkelse	Resultat	Kommentarer
Bottero J. et al. French guidelines for hepatitis B and C screening: a combined targeted and mass testing strategy of chronic viruses namely HBV, HCV and HIV. <i>Liver Int</i> 2016;36(10):1442-9.	Ekspertgruppe samlet for å lage nye franske anbefalinger basert på eksisterende epidemiologisk informasjon	Hep C RNA i den voksne befolkningen i 2004 var 0,53 %, noe høyere hos kvinner enn hos menn, og stigende med alder. Ca. 65 % visste at de hadde kroniske hepatitt C. Mange er ikke testet. Ekspertgruppen anbefaler at testing av gravide endres fra gravide i spesielle risikogrupper til alle, og gjennomføres samme med hiv- og hepatitt B-testing.	Nasjonalt utkast til anbefaling basert på franske data.
Chou R. et al. Screening for Hepatitis C Virus Infection in Adults. <i>AHRQ Comparative Effectiveness Reviews</i> 2012.	Oversiktsartikkel som fokuserer på manglende kunnskap indentifisert ved United States Preventive Services Task Force (USPSTF) gjennomgang i 2004 og nye studier publisert etter det. Spørsmålet er om håndtering av fødsel og perioden etter fødselen påvirker smitterisikoen fra mor til barn.	Det slås fast at mange ikke kjenner sin HCV-status. Verdien av eventuell generell screening avhenger av om spesielle tiltak vil redusere risikoen for smitteoverføring. I deres litteraturgjennomgang ble det ikke funnet signifikant forskjell i risiko for smitte mellom keisersnitt og vaginal fødsel. To studier fant økt risiko for smitte ved langvarig vannavgang. Ingen studier fant sammenheng mellom amming og smitteoverføring. De fleste studiene betegnes som lav kvalitet.	Hvis man ikke kjenner tiltak som reduserer smitteoverføringen, vil screening være av begrenset verdi.
Coward S et al. Cost-effectiveness of screening for hepatitis C virus: a systematic review of economic evaluations. <i>BMJ Open</i> 2016;6(9):e011821.	Systematisk litteraturgjennomgang med tema kostnadseffektivitet av hepatitt C screening i utvalgte grupper	De fleste studiene inkluderte behandling av personer med infeksjon. Valgt behandlingsregime fikk derfor betydning for kostnadene. Generelt lavere kostnad per	Generell screening av gravide ble ikke funnet kostnadseffektivt.

		utfall jo høyere prevalens det var i gruppen.	
Diab-Elschahawi M et al. Evaluation of a universal vs a targeted hepatitis C virus screening strategy among pregnant women at the Vienna University Hospital. <i>Am J Infect Control</i> 2013;41(5):459-60.	Retrospektiv kohort-studie fra fødeavdeling i Wien: 22 måneder med selektiv screening sammenlignet med 22 måneder med generell screening. Generell screening ble iverksatt etter at det var dokumentert ett tilfelle av smitte til helsearbeider.	Etnisitet og forekomst av risikofaktorer var lik i de to periodene. Prevalens i totalgruppen var også lik, men 14 av 67 positive i annen periode hadde ingen kjente risikofaktorer.	Konkluderer med at på dette sykehuset velger de å fortsette testing av alle gravide pga. konsekvensene av smitte til helsepersonell eller nosokomial smitte.
Elrazek A et al. Prediction of HCV vertical transmission: What are factors should be optimized using data mining computational analysis. <i>Liver International</i> 2016.	Prospektiv testing av gravide og deres barn for å se på risiko for HCV-smitte i forbindelse med fødselen i et høyprevalensland (Egypt).	3000 gravide ble testet. 46 (1,53 %) var HCV positive. 8 barn (17,4 %) var positive. 6 av dem av forløst med sectio. Høy viruskonsentrasjon var korrelert med smitte.	Interessant, men mest relevant for lang med høy prevalens.
Giakoumelou S et al. The role of infection in miscarriage. <i>Hum Reprod Update</i> 2016;22(1):116-33.	Vurdering av risiko for abort/dødfødsel ved forskjellig infeksjoner	HCV ikke vurdert.	Ikke relevant
Jhaveri B et al. Hepatitis C Virus (HCV) Vertical Transmission in 12-Month-Old Infants Born to HCV-Infected Women and Assessment of Maternal Risk Factors. <i>Open forum infect</i> 2015;2(2):ofv089.	HCV-screening etter samtykke av vel 2500 gravide kvinner i Kairo. Barna ble fulgt opp og testet for HCV etter 12 måneder.	98 kvinner (3,9 %) var anti-HCV-positive, av dem 54 (2,1 %) HCV RNA positive. Av 51 barn født av 49 kvinner var 7 (14,3 %) HCV RNA positive. De fant ingen korrelasjon med forlønsmåte eller HCV-titer.	Ikke relevant
Selvapatt N et al. Audit of a universal antenatal hepatitis C virus screening programme at a London hospital. <i>Hepatology</i> 2014;60:934A.	Screening av alle gravide gjennom 10 år (2003 – 2013) ved svangerskapsklinikk i London. Kostnadseffektivitet inkludert behandling av HCV positive kvinner ble beregnet ved modellering	35 335 kvinner ble testet. 136 (0,44 %) var anti-HCV positive. 78 var HCV RNA positive, av dem 44 ikke kjent fra før. 12 av dem hadde risikofaktorer (stoffbruk, transfusjon). 5 barn var anti-HCV positive, men bare 3 var smittet ved oppfølging etter 1 år (6,9 %). Screening ble vurdert som kostnadseffektiv i denne pasientgruppen.	Anbefaler generell screening. Begrunnelse: koster lite å henge på HCV når det likevel screenes for hepatitt B og hiv, og behandlingen er effektiv.

Anbefalinger i andre land

I de nordiske landene, andre europeiske land som Storbritannia og Tyskland og i USA anbefales det at personer i risikogrupper testes for hepatitt C. Det gjelder også i svangerskapet. Ingen land det er naturlig å sammenligne seg med har innført generell screening av alle gravide.

Oppsummering og konklusjon

Hepatitt C er en relativt sjelden infeksjon i vår del av verden. De fleste pasientene med kronisk hepatitt C er smittet gjennom rusmiddelbruk, i noen land også ved nosokomial smitte. Takket være nye og effektive legemidler har fokus på oppsporing og behandling av pasienter økt mye de siste årene. De aller fleste land retter imidlertid sin testaktivitet mot personer i risikogrupper. Det gjelder også i landenes retningslinjer for testing av gravide.

I litteraturgjennomgangen fant vi to artikler som vurderte nytten av generell screening av gravide med utgangspunkt i at det nå foreligger effektiv behandling (1, 8). Begge konkluderte med at generell screening var kostnadseffektiv. Begrunnelsen var først og fremst at det allerede rutinemessig tas blodprøver av alle gravide for testing på hepatitt B, hiv og syfilis. Kostnadene ved å legge til hepatitt C vil derfor bare utgjøre selve analysekostnaden. Siden alle andre former for bredere screening vil

kreve at det bygges opp et system for identifikasjon, innkalling og prøvetaking av dem som skal prøvetas, vil generell screening av gravide derfor være mer kostnadseffektivt per behandlingstrengende pasient som blir identifisert.

En av artiklene (8) har beregnet kostnad per QALY vunnet ved screening og behandling av gravide til knapt £ 10 000 i 2013. Siden den gang er behandlingen av hepatitt C blitt bedre, og kostnadene er redusert. Vi har ikke funnet noen kostnad-nytteundersøkelser som tar utgangspunkt dagens kostnader. Det bør vurderes å gjøre en slik studie med norske tall, eventuelt forenklet ved å ta utgangspunkt i modellen benyttet i (8).

Ingen av de medikamentene som benyttes til hepatitt C-behandling er godkjent for bruk i svangerskapet. Vår litteraturgjennomgang fant heller ikke noen undersøkelser av utprøvende behandling eller rapporter om utfall hvis slik behandling likevel hadde skjedd. Behandling i svangerskapet er derfor foreløpig ikke aktuelt. Derimot kan kunnskap om mors smittestatus påvirke oppfølging av mor og barn på andre måter. Det kan føre til økt årvåkenhet for å finne eventuell smitte hos barnet, og mindre bruk av invasive metoder under fødsel. For eksempel viser Chou et al (2) til to studier der det er funnet høyere smitteoverføring ved tidlig vannavgang, hvilket skulle tilsi tilbakeholdenhet med å anlegge amniotomi (fosterhinnesprenning) for å framskynde fødsel. I studiene var det ellers ikke funnet sammenheng mellom forløsningsmetode og smitteoverføring.

I dagens situasjon er det rimelig å holde fast ved gjeldende anbefaling i Norge: kvinner med økt risiko for å være smittet med hepatitt C, bør testes i svangerskapet med tanke på behandling etter avsluttet graviditet. Hvis Norge som et ledd i arbeidet med å eliminere hepatitt C-smitte velger å utvide hepatitt C-undersøkelsene til større grupper, bør det imidlertid vurderes å innføre generell screening av gravide som et av tiltakene.

Referanser:

1. Bottero J. et al. French guidelines for hepatitis B and C screening: a combined targeted and mass testing strategy of chronic viruses namely HBV, HCV and HIV. *Liver Int* 2016;36(10):1442-9
2. Chou R. et al. Screening for Hepatitis C Virus Infection in Adults. *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews* 2012
3. Coward S et al. Cost-effectiveness of screening for hepatitis C virus: a systematic review of economic evaluations. *BMJ Open* 2016;6(9):e011821
4. Diab-Elschahawi M et al. Evaluation of a universal vs a targeted hepatitis C virus screening strategy among pregnant women at the Vienna University Hospital. *Am J Infect Control* 2013;41(5):459-60.
5. Elrazek A et al. Prediction of HCV vertical transmission: What are factors should be optimized using data mining computational analysis. *Liver International* 2016.
6. Giakoumelou S et al. The role of infection in miscarriage. *Hum Reprod Update* 2016;22(1):116-33.
7. Jhaveri B et al. Hepatitis C Virus (HCV) Vertical Transmission in 12-Month-Old Infants Born to HCV-Infected Women and Assessment of Maternal Risk Factors. *Open forum infect* 2015;2(2):ofv089.
8. Selvapatt N et al. Audit of a universal antenatal hepatitis C virus screening programme at a London hospital. *Hepatology* 2014;60:934A.

Folkehelseinstituttet 25. Mai 2018

Litteraturgjennomgangen er utført av Trude Arnesen og Hanne Nøkleby.