

Notat til Bestillerforum

Vedrørende forslag med identifikasjonsnummer: ID2017_083 Hepatitt B-screening av gravide

Bestillerforum RHF behandlet i sitt møte 23. oktober 2017 behandlet følgende forslag: ID2017_083 Hepatitt B-screening av gravide

I referatet fra møtet fremgår følgende beslutning:

Bestillerforum ser i utgangspunktet positivt på Hepatitt-B screening av alle gravide, og er i tvil om det er behov for en metodevurdering før saken går videre til beslutning. Saken vil bli drøftet videre på neste møte i Bestillerforum RHF. Som underlag for drøftingen kommer Folkehelseinstituttet med en vurdering av hvilke problemstillinger knyttet til hepatitt B-screening av gravide som det eventuelt er behov for å få nærmere belyst, for eksempel spørsmål om spesifisitet/sensitivitet av diagnostiske tester etc.

Bakgrunn

Helsedirektoratet v/prosjektleder for retningslinjearbeid Brit Roland har foreslått å innføre populasjonsbasert screening av alle gravide for hepatitt B, i stedet for risikobasert screening som tilbys i dag. Her er en kort beskrivelse av metoden fra forslagsstiller:

Testen er en utvidelse av blodprøven som tilbys alle gravide i første trimester for å screene for HIV og syfilis. I dagens praksis kartlegges 20 – 30 prosent av gravide (13 – 20 000) for hepatitt B-virus etter en risikovurdering/på indikasjon.

Hepatitt B-virus kan smitte fra mor til barn under fødselen eller i nyfødtp perioden. Det fødes om lag 500 barn av mødre med kronisk hepatitt B infeksjon. Disse barna har høy risiko for å bli smittet og utvikle en kronisk infeksjon dersom de ikke får vaksine og spesifikt immunglobulin så raskt som mulig etter fødselen, såkalt posteksponeringsbehandling. Barna følges deretter opp ved et vaksinasjonsprogram for hepatitt B og testes etter gjennomført vaksineringsprogram. Dette følges opp i kommunehelse-tjenesten ved helsestasjonen/fastlegen.

I dag anbefales testing av gravide med økt risiko for å ha kronisk hepatitt B-infeksjon. Indikasjoner på risiko kan være opprinnelse fra land med høyere forekomst av hepatitt B-infeksjon enn Vest-Europa, personer som tar/har tatt stoff med sprøyter etc.

En test (blodprøve) er eneste måten å påvise smitte. De fleste med kronisk hepatitt B-infeksjon har ingen symptomer. Blodet undersøkes for HBsAg, anti-HBs og anti HBc. Metoden/testen vil utvides til å gjelde alle gravide. Den vil forebygge smitteoverføring fra mor til barn ved at kvinner som har kronisk hepatitt B-infeksjon vil være kjent for fødeavdelingen når hun skal føde, slik at smitteforebyggende tiltak kan iverksettes. Helsepersonell vil gi vaksine og immunglobulin til barnet kort tid etter fødselen og derved hindre smitte og utvikling av kronisk hepatitt B-infeksjon. Vaksinen er gratis til denne målgruppen.

Det er anslått at 20 – 30 prosent av hepatitt B-positive gravide ikke blir testet med dagens tilbud. Manglende testing kan skyldes at helsepersonell i svangerskapsomsorgen ikke tenker på /ikke vet at den gravide kan tilhøre en risikogruppe. Ved å innføre metoden vil en avdekke nye 90 – 100 tilfeller

årlig. Det vil si at minst samme antall barn vil bli beskyttet og unngå utvikling av en kronisk infeksjon som ville gjøre dem til smittebærere resten av livet.

Testingen vil også føre til at gravide med kronisk hepatitt B kan henvises til spesialist for oppfølging og behandling. Gravide med høy viremi kan tilbys behandling i 3. trimester. Det reduserer risikoen for utvikling av leverkreft/leversvikt og reduserer risikoen for smitte til barnet. Samtidig kan kvinner ved å bli klar over sin bærertilstand ta forholdsregler så hun ikke smitter andre.

Metode

I arbeidet med dette notatet har vi gjennomgått retningslinjer fra flere europeiske land, USA og Canada. Vi refererer også til HTA og andre dokumenter fremkommet i disse retningslinjene.

Vi har kontaktet kolleger ved nasjonalt referanselaboratorium for virale hepatitter på FHI for nærmere informasjon om prøvene som brukes i Norge, og sensitivitet og spesifisitet på disse. Vi har undersøkt tilgjengelig informasjon om diagnostiske egenskaper fra leverandørene av relevante tester som brukes i Norge.

Andre lands retningslinjer

ECDC har gjennomgått retningslinjer hepatitt B-profylakse i Europa og funnet at 24 av 29 land anbefaler hepatitt B-screening av alle gravide (1).

Vi har gått gjennom retningslinjene til de nevnte landene, og omtaler kort noen av retningslinjene nedenfor.

Storbritannia

NICE anbefaler screening av alle gravide for Hepatitt B (2). UK National Screening Committee har gjennomført en «triage review» av dette screeningprogrammet, dvs. de har gjort en scanning av litteraturen for å lete etter varsler som kunne tyde på at nærmere vurdering av programmet var nødvendig. Denne litteraturgjennomgangen identifiserte ingen studier som rapporterte skader knyttet til hepatitt B screening av gravide. Konklusjonen var at man ikke fant noen dokumentasjon til støtte for å eventuelt avslutte screeningprogrammet av Hepatitt B blant gravide. Vurderingen er publisert i januar 2017 (3).

Sverige

Folkhälsomyndigheten anbefaler at alle gravide testes for alle tre, basert på Socialstyrelsens forskrift SOSFS 2004:13 Infektionsscreening av gravida (4,5).

Danmark

Sundhedsstyrelsen i Danmark pålegger den praktiserende lege ved første graviditetsundersøkelse å tilby en valgfri undersøkelse om Hepatitt B sammen med andre blodprøver som skal tas (6). Videre opplyser de at dette har rutinemessig vært gjennomført siden 2005. Deltagerprosenten blant gravide er høy, i 2014 var den 99,9. Samme år ble det identifisert 185 hepatitt B-positive, hvorav 103 ble identifisert for første gang.

En dansk studie fra 2011 fant at vaksinasjonsdekningen blant nyfødte med hepatitt B positive mødre økte fra ca. 50 % til 96 % etter at det ble innført universell screening av gravide i Danmark i 2005 (7). Studien viste at av 140 376 HBsAg tester av gravide var 371 (0.26 %) positive (7).

I tillegg omtaler vi følgende retningslinjer fra USA og Canada:

USA

AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality) og USPSTF (U.S. Preventive Services Task Force) slår fast at den forskningsmessige dokumentasjonen er god og konsistent for å tilby alle gravide screening for Hepatitt B (8).

USPSTF (U.S. Preventive Services Task Force) rapporterte i siste oppdatering av retningslinjer for hepatitt B screening av gravide fra 2009 at sensitivitet og spesifisitet av HBs Ag er større enn 98 % (8, 9). USPSTF konstaterte i 2009 at standard serologiske markører er nøyaktige nok for diagnostikk av HBV infeksjon hos gravide (9).

USPSTF fant ingen publiserte studier som beskrev skader ved screening for Hepatitt B hos gravide. USPSTF konkluderte at eventuelle skader av screening må være små (8,9).

USPSTF arbeider med å oppdatere retningslinjene, og avsluttet i august 2017 en høring om en plan for dette arbeidet. Planen er å undersøke både fordeler og skader ved screeningen (10).

Canada

Et canadisk forskerteam fra har gjennomført en systematisk oversikt over litteratur for å vurdere effekten av screening av gravide for Hepatitt B. Arbeidet er en del av vurderingen av nødvendigheten for å endre retningslinjene utarbeidet av Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada.. Rapporten er publisert i mars 2016. De finner det dokumentert på nivå 1-A (høyeste nivå av forskningsdokumentasjon og anbefaling) at screening av Hepatitt B bør tilbys alle gravide (11).

Om sensitivitet og spesifisitet for prøver som brukes i hepatitt B screening

Tilleggssøk

Vi gjennomførte 27. oktober 2017 et søk i PubMed etter litteratur om sensitivitet og spesifisitet for screening av gravide for Hepatitt B. Ingen av de identifiserte referansene ble vurdert til å inneholde nyere informasjon som kunne belyse problemstillingen og være relevant for norske forhold.

USPSTF rapportert i siste oppdatering av retningslinjer for hepatitt B screening av gravide fra 2009 at sensitivitet og spesifisitet av HBsAg er større enn 98 % (9).

Informasjon fra nasjonalt referanselaboratorium for virale hepatitter ved FHI

Vi har valgt å oppgi informasjon som vi fikk fra overlege Regine Barlinn ved nasjonalt referanselaboratorium for virale hepatitter på FHI i e-post 7.11.17:

Det brukes ulike metoder rundt om i Norge. Vi har ikke oversikt over sensitivitet og spesifisitet på alle som brukes, men generelt gjelder at de har god og sensitivitet og spesifisitet! Ringtestene vi sender ut gir bla holdepunkter for dette.

HBsAg testen vår: MONOLISA HBsAg ULTRA (BIORAD) har en sensitivitet på 100 % ved testing av 428 akutte eller kroniske HBV infeksjoner. I tillegg er den testet på serokonversjons paneler og på rekombinante antigener som etterlikner kjente HBsAg mutasjoner. Den analytiske sensitiviteten ligger på 0.050 ng/ml for WHO-standard. For HBsAg har vi gode konfirmasjonstester (HbsAg nøytralisasjon) som vil redusere de få falske positive ytterligere før endelig konklusjon på prøven.

Spesifisiteten er angitt til 99.94 % etter testing av 9894 blodgivere.

Anti-HBc testen vår: Monolisa Anti-HBc PLUS (BIORAD) Angitt diagnostisk sensitivitet (prøver fra pasienter som nylig eller tidligere har gjennomgått /kronisk infeksjon) var på 99.53 %.

Spesifisiteten ble angitt å være 99.9 % etter testing av 5071 blodgivere. Spesifisiteten etter testing på 439 pasienter på sykehus lå på 99.5 %.

Av 220 pasienter med tilstander ikke relatert til Hepatitt B infeksjon (gravide, rheumatoid faktor, anti-nucleær Ig og andre virale infeksjoner) var 16 positive med Monolisa anti-HBc plus. 15 av disse var også positive med en eller to andre tester.

Fra overlege Dorenberg ved FHI fikk vi følgende informasjon i e-post 2.11.2017

Det er ingen indikasjon på å bruke andre tester til gravid-screening for hepatitt B enn de vi allerede bruker i dag for å screene gravide i risikogrupper, eller ved en annen type for screening (blodtransfusjon, transplantasjon, preoperativ screening).

Testene for dette er brukt i mange år i hele verden. De er anerkjente gode sensitive og spesifikke tester. De fleste helseforetak bruker Abbott Diagnostics (Architect), Roche (COBAS), BioMérieux (VIDAS), Biorad og Diasorin (Liasion) for å nevne de viktigste. Der det er usikkerhet rundt ett testresultat, gjøres det andre tester som kan avklare usikkerheter. FHI har referansefunksjon for hepatitter og har flere tester å supplere med.

Det er ingen bekymring for at denne screeningen skal være dårligere enn ved for eksempel blodtransfusjon.

Leverandørenes informasjon om spesifisitet og sensitivitet

Vi har følgende informasjon (tre av de fire HBsAg prøvene som er nevnt over):

Abbott Diagnostics ARCHITECT HBsAg Qualitative	Sensitivity: 99.80 % (95 % KI 98.90 %-99.99 %) Specificity: 99,7 %-100 %	http://www.illexmedical.com/files/PDF/HBsAgQul_ARC.pdf
Roche COBAS	Clinical sensitivity 99.9 % (n = 1025 confirmed HBsAg positive samples); 1 sample negative in all HBsAg assays tested Clinical specificity 99.98 % (n = 6360 blood donors)	http://www.cobas.com/home/product/clinical-and-immunochemistry-testing/electsys-hbsag-ii-assay.html
Diasorin LIAISON	HBsAG Diagnostic sensitivity: 5059 blood donors: 99,88% 1040 hospitalised samples: 99,51% Diagnostic specificity 516 selected samples: 100% Anti HBc Diagnostic specificity 5002 Blood donors 99.86 % 701 Hospitalised samples 99.99% 618 selected samples 100%	http://www.diasorin.com/sites/default/files/allegati_prodotti/M0870004055-D%200512%20Liaison%20Hepatitis_low.pdf

Konklusjon

Det er god dokumentasjon for at screening av gravide for hepatitt B-infeksjon bidrar til redusert smitteoverføring til nyfødte ved at det kan gis vaksiner og spesifikt immunglobulin mot hepatitt B så snart som mulig etter fødselen. Screening av alle gravide versus screening basert på risikovurdering vil i Norge sannsynligvis føre til at 90-100 flere tilfeller blir påvist årlig.

Vi har ikke identifisert studier som har beskrevet negative effekter av screening av gravide for hepatitt B-infeksjon. Negative effekter kunne være konsekvenser av falske positive prøvesvar, og mulige skadelige effekter av behandlingen. Spesifisiteten og sensitivitet for HBsAg er svært høy. Informasjon fra produsenter av HBsAg tester og bruk i Norge tilsier at det er svært få falske positive prøvesvar.

Referanser:

- (1) *Antenatal screening for HIV, hepatitis B, syphilis and rubella susceptibility in the EU/EEA – addressing the vulnerable populations*. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC); 2017. ECDC Scientific Advice. Tilgjengelig fra: <http://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antenatal-screening-sci-advice-2017.pdf>
- (2) *Infectious diseases in pregnancy screening: programme overview*. London: Public Health England [lest 09.11.2017]. Tilgjengelig fra: <http://www.gov.uk/guidance/infectious-diseases-in-pregnancy-screening-programme-overview>
- (3) Bevan D. *A pilot of the triage approach to assess whether existing population screening programmes should be continued: Screening Topic - Antenatal screening for hepatitis B: V. Final consultation*. London: UK National Screening Committee; 2017. Tilgjengelig fra: http://legacyscreening.phe.org.uk/policydb_download.php?doc=752
- (4) *Gravida kvinner*. Solna: Folkhälsomyndigheten [oppdatert 03.11.2014; lest 09.11.2017]. Tilgjengelig fra: <http://www.folkhalsomyndigheten.se/livsvillkor-levnadsvanor/hiv-och-sti-prevention/preventionsgrupper/gravida-kvinnor>
- (5) *Infektionsscreening av gravida*. Stockholm: Socialstyrelsen; 2004. SOSFS 2004:13 (M) Föreskrifter. Tilgjengelig fra: http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/10257/2004-10-13_2004_13.pdf
- (6) *Screening af gravide for infektion med hepatitis B virus, hiv og syfilis*. København: Sundhedsstyrelsen [oppdatert 03.11.2015; lest 09.11.2017]. Tilgjengelig fra: <http://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/smitsomme-sygdomme/hepatitis-leverbetaendelse/screening-af-gravide>
- (7) Harder KM, Cowan S, Eriksen MB, Krarup HB, Christensen PB. Universal screening for hepatitis B among pregnant women led to 96% vaccination coverage among newborns of HBsAg positive mothers in Denmark. *Vaccine* 2011;29(50):9303-9307.
- (8) *Guide to Clinical Preventive Services, 2014: Section 2. Recommendations for adults*. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality [09.11.2017]. Tilgjengelig fra: <https://www.ahrq.gov/professionals/clinicians-providers/guidelines-recommendations/guide/section2b.html#HepBPreg>
- (9) U. S. Preventive Services Task Force. Screening for hepatitis B virus infection in pregnancy: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009;150(12):869-873.

(10) *Draft Research Plan: Draft Research Plan for Hepatitis B Virus Infection in Pregnant Women: Screening*. Rockville, MD: U.S. Preventive Services Task Force [oppdatert juli 2017; lest 09.11.2017]. Tilgjengelig fra: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/draft-research-plan/hepatitis-b-virus-infection-in-pregnant-women-screening>

(11) Castillo E, Murphy K, van Schalkwyk J. No. 342-Hepatitis B and Pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 39(3):181-190.

Oslo, 9. november 2017

Utarbeidet fra FHI

Hilde H. Holte

Elisabet Hafstad

Medarbeidere fra område for smittevern FHI

Lene Juvet

Signe Flottorp