

Kunnskapsoppsummering: Hepatitt B-undersøkelser i svangerskapet

Sammendrag

Kronisk hepatitt B er en vanlig infeksjon på verdensbasis. I Norge regner vi med av 25 000 – 30 000 personer lever med kronisk infeksjon. Kronisk hepatitt B kan holdes i sjakk med behandling, men kan sjelden helbredes.

Et viktig tiltak for å hindre at det oppstår nye kroniske bærere, er behandling av barn med hepatitt B positive mødre. Risikoen for å utvikle kronisk infeksjon hvis man smittes som nyfødt er over 90 %. Det er vist at behandling med hepatitt B spesifikt immunglobulin (HBIg) og vaksine rett etter fødselen reduserer risikoen med over 90 % (1). Norge er blant de få land i vår del av verden som ikke tester alle gravide kvinner for kronisk hepatitt B-infeksjon. I forbindelse med revisjon av svangerskapsretningslinjene ble spørsmålet om behovet for slik testing gjennomgått på nytt.

Et systematisk litteratursøk viste at de fleste artiklene om nytte eller kostnadseffektivitet av undersøkelse av alle gravide var fra 1990-tallet. En dansk studie fra 2003 viste at bare ca. to tredeler av HBsAg-positive kvinner fanges opp gjennom screening av risikogrupper. Anbefalinger for generell testing i USA (2009) beskriver kunnskapsgrunnlaget som GRADE A. Nyere artikler legger til grunn at alle kvinner blir testet. Artiklene beskriver generell forekomst og tiltak for å hindre smitte til nyfødte, inkludert indikasjoner og regimer for å behandle mor med antivirale midler i svangerskapet.

I Norge anbefales det lik behandling av barn av HBs Ag og anti-HBc alene positive mødre. Gravide bør derfor undersøkes både på HBsAg og anti-HBc. HELFO-takst for hver av undersøkelsene er kr. 22 (ifølge laboratoriene er de reelle kostnadene noe høyere). Testingen anslås å kunne oppdage 90 – 100 hepatitt B positive kvinner. Behandling av barna i nyfødtperioden vil hindre smitte og derved hindre at barna får kronisk infeksjon og blir smittekilder gjennom livet. Det vil også gi mulighet til å behandle kvinnen for kronisk infeksjon når det blir aktuelt.

Litteratursøk

Behovet for og nytten av hepatitt B-undersøkelser av gravide har vært gjennomgått i forbindelse med oppdatering av svangerskapsretningslinjene. Det er utført en litteraturgjennomgang med fokus på nytte og kostnad-nytte. Det systematiske litteratursøket ble startet etter at det var foretatt undersøkelser av retningslinjer for svangerskapsomsorgen fra sammenliknbare land.

Den 30. mars og 1. april ble det foretatt søk i Medline, Embase, The Cochrane library (Cochrane Database of systematic reviews; NHS Economic Evaluation Database; Health Technology Assessment Database), CRD database, Cinahl, Epistemonikos, PubMed a head of print.

Søkene ga tilsammen 333 treff. Etter fjerning av 63 duplikater ble 270 referanser gjennomgått av arbeidsgruppa.

Pico-skjema

Hva er spørsmålet som litteratursøket er ment å besvare?	Spørsmålet i PICO format				Kjente relevante studier
	Population (pasient)	Intervention (tiltak)	Comparison (sammenligning)	Outcome (utfall)	
	Gravide og nyfødte	Screening for Hepatitt B-infeksjon			

Etter gjennomgang av titler og abstrakt gjensto 17 artikler som er lest i fulltekst. I tillegg er det tatt med to artikler (2, 3) som ble funnet i referanselistene til de utvalgte artiklene.

To artikler var ikke mulige å finne i fulltekst (4, 16). Den første er en kostnad-nytte-vurdering fra England fra 1996, men temaet dekkes av flere andre artikler som beskriver lignende studier fra samme land og periode. Den andre artikkelen ser ut til å være en beskrivelse av anbefalinger og vil derfor neppe gi nevneverdig tilleggsinformasjon.

Oversiktsartikler over sykdomsforekomst, testaktivitet og strategier for å hindre smitte

Flere oversiktsartikler beskriver praksis i forskjellige land og fra forskjellige deler av verden med noe forskjellig fokus (2, 3, 6, 9, 11, 12, 15, 17, 18, 20, 21). Geeta et al. (2) tar utgangspunkt i indiske retningslinjer (generell hepatitt B- screening) og understreker behovet for at de implementeres bedre. UpToDate (3) refererer forskjellige oversiktsartikler og påpeker hvordan risikoen for hepatitt B-smitte er redusert etter innføring av generell screening. ECDC har gjennomgått retningslinjer hepatitt B-profylakse i Europa og funnet at 24 av 29 land anbefaler hepatitt B-screening av alle gravide (6). Gentile et al. (9) har gjort en litteraturgjennomgang for å fastslå hva som kan gjøres for å hindre smitte til foster med fokus på behandling av den gravide i svangerskapet. Undersøkelse av alle gravide regnes som en forutsetning. Hahne et al. (11) beskriver på grunnlag av en systematisk litteraturgjennomgang, forekomsten av hepatitt B i den generelle befolkningen og i utvalgte risikogrupper i Europa. Artikkelen trekker frem 5 artikler med kostnad-nyttevurderinger som konkluderer med at generell screening av gravide er kostnadseffektivt med de valgte terskelnivåer. Ho et al. (12) har gjort en litteraturgjennomgang som ser på screening, betydningen av behandling (av den gravide), perinatale smitemekanismer og aktiv og passiv immunprofylakse hos den nyfødte Artikkelen tar utgangspunkt i situasjonen i Australia, der alle gravide blir testet for hepatitt B. Lin et al. (15) har gjort en litteraturgjennomgang for evt. å oppdatere anbefalingene i USA. Testing av alle gravide var imidlertid allerede innført, og gjennomgangen førte ikke til endringer. Nelson et al (17) har gjennomført en litteraturgjennomgang med mål å identifisere strategier for å redusere den totale byrden av hepatitt B-infeksjoner. Artikkelen tar som utgangspunkt at alle gravide bør screenes, men uten å begrunne det. En oversiktsartikkel av Rac et al. (18) tar for seg en rekke perspektiver på forskjellige typer hepatitter (A, B, C, D og E) i svangerskapet og beskriver smittemåter, smitterisiko og behandling. Whittaker et al. (20) gjennomgår litteratur med fokus på optimal håndtering av hepatitt B i svangerskapet og bedre implementering av generell

screening av gravide. I en artikkel fra Kina har Zhang et al. (21) fokus på hvordan hepatitt B positive kvinner, med forskjellige grad av sykdom, og deres barn bør behandles for å hindre hepatitt B-smitte.

Artikler om kostnadseffektivitet

Fem artikler beskriver kostnad-nyttevurderinger av å teste alle gravide for hepatitt B, til dels i forhold til andre, mer selektive teststrategier (5, 7, 10, 14, 19). Dwyer et al. (5) sammenligner forventede kostnader i ett område i England med kostnadene i et annet område der generell testing allerede er implementert. De konkluderer med at kostnadene per sparte leveår ville være i underkant av £ 2500. Da er kostnader til behandling av kronisk hepatitt B ikke regnet inn, siden slik behandling ikke var tilgjengelig da artikkelen ble publisert (1996). Fan et al. (7) sammenligner kostnadseffektivitet av gjeldende strategi i USA (testing av alle gravide og behandling av nyfødte med vaksine og HBIg) med forskjellige alternativer (ingen testing eller oppfølging, vaksinasjon av alle ved fødselen uten testing eller trinnvis oppfølging). Artikkelen konkluderer med at dagens regime er klart kostnadssparende i forhold til å ikke gjøre noe eller å vaksinere alle ved fødselen uten testing av den gravide. Det mest kostnadseffektive ville være å teste de HBsAg positive gravide på flere hepatitt B-markører og gi tilbud om behandling der det er indikasjon for det. I (7) er kostnader for behandling av leversvikt og leverkreft regnet med. Geue et al. (10) har gjort en litteraturgjennomgang som omfatter kostnadseffektivitet ved alle former for screening av hepatitt B og C, men uten vekt på gravide. Studien til Jordan et al. fra 1997 (14) sammenligner generell screening av gravide i England med undersøkelse av kvinner i definerte risikogrupper. De konkluderer med at selektiv screening koster mindre, men gjennomføring av denne seleksjonen er ressurskrevende og risikoen for at pasienter som burde vært testet glipper, er stor. Kostnadene per vunnet leveår for generell screening er beregnet til £ 1300. Tormans et al. har i en studie fra 1993 beskrevet hva de ville vente å finne av kostnader ved generell screening av gravide sammenlignet med å la være å undersøke gravide i Belgia (19). De konkluderer med at kostnadene per vunnet leveår ville være ca. \$18 800. Kostnadene knyttet til risiko for smitte fra nyfødte som ble kroniske bærere ble ikke beregnet. De beregnet heller ikke kostnader til behandling siden dette heller ikke var tilgjengelig i 1993.

Grunnlaget for å anbefale generell screening i USA

Artikkelen fra Force USPST (8) oppsummerer kunnskapsgrunnlaget som gjør at USA holder fast ved sin anbefaling om testing av alle gravide for hepatitt B. Kunnskapsgrunnlaget beskrives som GRADE A.

Hva mister man ved selektiv screening i en befolkning med lav bærerforekomst?

Danmark innførte hepatitt B-screening av alle gravide i 2005. En artikkel av Jensen et al. (13) fra 2003 utgjorde noe av grunnlaget for beslutningen. 4000 gravide kvinner ble testet for hepatitt B i forbindelse med rutinemessig ultralydundersøkelse. Danmark hadde på det tidspunkt anbefaling om hepatitt B-testing av gravide som tilhørte definerte risikogrupper (høyendemisk fødeland, stoffmisbruk etc.) Kvinner som ble oppfattet å tilhøre en risikogruppe, hadde derfor tatt blodprøver for hepatitt B-undersøkelse hos egen lege tidligere i svangerskapet. Gravide med kjent stoffmisbruk ble ikke inkludert i den aktuelle studien.

Kun 13 av 18 HBsAg positive kvinner som alle hadde risikofaktorer for kronisk hepatitt B-infeksjon, ble oppdaget gjennom hepatitt B-testing hos egen lege. Av 115 gravide kvinner med positiv anti-HBc tilhørte 95 risikogrupper, men bare 72 av dem var blitt testet tidligere.

Artikkelen bekrefter at screening rettet mot personer i risikogrupper bare fanger opp mellom 65 og 75 % av dem som reelt tilhører risikogrupper.

Oppsummering og diskusjon av litteraturgjennomgangen

Svært mange land med en epidemiologi og økonomi som ligner Norge, innførte testing av alle gravide i løpet av 1990-tallet. Det er derfor vanskelig å finne nyere litteratur som tar opp problemstillingen om generell screening bør innføres, eller ser på kostnadene med utgangspunkt i dagens situasjon når det gjelder behandlingsmuligheter etc. Nyere artikler var enten oversiktsartikler eller enkeltstudier om hepatitt B: forekomst hos gravide og i andre grupper, generelle anbefalinger om testing, generelle beskrivelser av hvordan man hindret smitte til nyfødte (inkludert testing og behandling av hepatitt B hos mor). Artiklene tok enten utgangspunkt i at testing av alle gravide allerede var etablert eller anbefalte slik testing av alle gravide uten nærmere begrunnelse. Nyere artikler hadde derfor begrenset relevans for vår problemstilling.

Den mest aktuelle artikkelen vi fant, var fra en studie i Danmark (13) som ble utført før generell screening ble innført i 2005. Artikkelen beskriver hvordan en betydelig andel av dem som burde ha vært undersøkt for hepatitt B glipper ved selektiv screening av risikogrupper.

Vi har funnet tre europeiske kostnad-nytteundersøkelser fra 1990-tallet, én fra Belgia og to fra England (19, 5, 14). Alle artiklene konkluderer med en moderat kostnad per vunnet leveår ved generelle screening i området £ 1300 til \$ 18 800. Kostnader knyttet til behandling av kronisk hepatitt B / leverkreft forårsaket av hepatitt B (inkludert levertransplantasjon) er ikke tatt med, da behandlingsmulighetene var begrensede for 20 år siden, men man må regne med at antall tapte leveår gjennom infeksjon er høyere enn vi ville beregnet i dag. Det er derfor vanskelig å sammenligne disse beløpene med dagens kostnadsnivå. Det er grunn til å tro at konklusjonen også i dag vil bli at hepatitt-B-screening av gravide er kostnadseffektivt ved bruk av vanlige terskelverdier.

Vi fant bare en nyere artikkel som vurderte kostnadseffektivitet i USA (7). Den konkluderte med økt lønnsomhet ved sekvensiell testing av supplerende hepatitt B –markører for videre vurdering av indikasjon for behandling. Alle ble undersøkt for HBsAg forut for denne vurderingen, og studien er dermed lite relevant for vår problemstilling.

Kostnader ved generell testing

Det forutsettes at en hepatitt B-undersøkelse av alle gravide utføres på blodprøve til annen type screening (HIV- og syfilistesting) som tas av alle gravide i første trimester. Det anbefales å undersøke HBsAg og anti-HBc for å kunne tilby optimal behandling av den nyfødte. HELFO-takst for hver prøve er kr. 22. (Ifølge sykehusene er reelle kostnader noe høyere). Antall gravide i ett år anslås til ca. 65 000, siden ikke alle svangerskap fører frem til fødsel. Med utgangspunkt i HELFO-takster beregnes utgiftene per år til ca. 2,9 mill. kroner

Mange gravide oppfattes som risikopasienter og testes allerede i dagens system. Ved Oslo Universitetssykehus (OUS) undersøkes ca. 70 % av alle blodprøver fra gravide på HBsAg, anti-HBs og anti-HBc, men ved de fleste andre sykehus testes det noe mindre. Vi anslår at 20 – 30 % av gravide kvinner testes i svangerskapet i dag, svarende til 13 – 20 000. Merkostnadene ved å teste resten vil derfor bli mellom 2 og 2,5 mill. kroner.

Forekomsten av kronisk hepatitt i Norge er i dag ca. 0,5 %. En norsk studie fra 2009 viste en forekomst hos gravide i Nord-Norge på 0,1 %. En stor del av kvinner med høy risiko for kronisk hepatitt blir allerede blir testet etter dagens retningslinjer. Samtidig er forekomsten av kronisk hepatitt B-infeksjon økt siden 2009, og den er sannsynligvis noe høyere i en del andre områder enn i Nord-Norge. Derfor anslår vi andelen hepatitt B positive gravide blant dem som i dag ikke testes til 0,2 %. På bakgrunn av dette estimatet vil generell hepatitt B-screening kunne avdekke 90 – 100 hepatitt B positive fødende per år. Dermed kan de gravide kan tilbys behandling i 3. trimester ved høy viremi, og de nyfødte kan få tilbud om spesifikt immunglobulin og hepatitt B-vaksine etter gjeldene regime for barn født av mødre med kronisk hepatitt B-infeksjon. Slik reduseres risikoen for at barna blir smittet og utvikler kronisk infeksjon med de kostnadene dette vil innebære. I tillegg vil det redusere videre smittespredning av hepatitt B i samfunnet. Samtidig blir kvinnene klar over sin hepatittstatus, og får mulighet til å søke nødvendig oppfølging og behandling hvis de utvikler symptomer senere.

Vurdering og konklusjon

Kostnadene ved å teste alle gravide for kronisk hepatitt B er moderate. Generell testing vil sannsynligvis føre til at ytterligere 90 – 100 kvinner med kroniske hepatitt B oppdages i forhold til dagens praksis. De gravide kan få nødvendig oppfølging og evt. tilbud om behandling, og nødvendig passiv og aktiv immunisering av de nyfødte kan ivaretas. Dette sikres ved å revidere retningslinjene for svangerskapsomsorgen slik at testing for hepatitt B blir standard for alle gravide

Referanser

1. Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Hepatitis B immunisation for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr 19;(2): CD004790
2. Geeta MG and Riyaz A. Prevention og Mother to Child Transmission of Hepatitis B Infection. *Indian Pediatrics Vol.50 February 16, 2013*
3. UpToDate Hepatitis B and pregnancy
4. Best L. Screening for hepatitis B in pregnancy. Southhampton: Wessex Institute for Health Research and Development (WIHRD); 1996.
5. Dwyer MJ, McIntyre PG. Ante-natal screening for hepatitis B surface antigen: an appraisal of its value in a low prevalence area. *Epidemiology and Infection* 1996;117(1):121-31.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance and prevention of hepatitis B and C in Europe. Stockholm: ECDC; 2010
7. Fan L, Owusu-Edusei KJ, Schillie SF, Murphy TV. Cost-effectiveness of testing hepatitis B-positive pregnant women for Hepatitis B e antigen or viral load. *Obstetrics and Gynecology* 2014;123(5):929-37.
8. Force USPST. Screening for hepatitis B virus infection in pregnancy: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement.[Summary for patients in *Ann Intern Med.* 2009 Jun 16;150(12):136; PMID: 19528547]. *Ann Intern Med* 2009;150(12):869-73, W154.
9. Gentile I, Borgia G. Vertical transmission of hepatitis B virus: Challenges and solutions. *Int J Women Health* 2014;6(1):605-11
10. Geue C, Wu O, Xin Y, Heggie R, Hutchinson S, Martin NK, et al. Cost-effectiveness of HBV and HCV screening strategies - A systematic review of existing modelling techniques. *PLoS ONE* 2015;10(12)
11. Hahne SJM, Veldhuijzen IK, Wiessing L, Lim TA, Salminen M, Laar MVD. Infection with hepatitis B and C virus in Europe: A systematic review of prevalence and cost-effectiveness of screening. *BMC Infect Dis* 2013;13

12. Ho V. and Ho W. Hepatitis B in Pregnancy: Specific Issues and Considerations. *J Antiviral Antiretroviral* Volume 4(3); 051-059 (2012)
13. Jensen L, Heilmann C, Smith E, Wantzin P, Peitersen B, Weber T, et al. Efficacy of selective antenatal screening for hepatitis B among pregnant women in Denmark: is selective screening still an acceptable strategy in a low-endemicity country? *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 2003;35(6/7):378-82 5p
14. Jordan R, Law M. An appraisal of the efficacy and cost effectiveness of antenatal screening for hepatitis B. *J Med Screen* 1997;4(3):117-27
15. Lin K et al, Screening for hepatitis B virus infection in pregnant women: evidence for the U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009;150(12):874-6
16. Nair IS. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B infection. *Perinatology* 2013;14(3):114-8
17. Nelson N., Jamieson D.J. and Murphy T.V.. Prevention of Perinatal Hepatitis B Virus Transmission. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, Vol. 3, Suppl 1, pp.S7-S12, 2014.
18. Rac M. and Sheffield J. Prevention and Management of Viral Hepatitis in Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 41 (2014) 573-592.
19. Tormans G, Van Damme P, Carrin G, Clara R, Eylenbosch W: Cost-effectiveness analysis of prenatal screening and vaccination of hepatitis B virus - the case of Belgium. *Soc Sci Med.* 1993, 37: 173-181. 10.1016/0277-9536(93)90453-B
20. Whittaker G. and Herrera, Jorge L. Hepatitis B in Pregnancy. *South Med J.*2014; 107(3):195-200.
21. Zhang Z., Chen C., Li Z et al. Individualized management of pregnant women with high hepatitis B virus DNA levels. *WJG* 2014 September 14; 20(34): 12056-12061
22. Kristiansen MG, Eriksen BO, Maltau JM et al. Prevalence of viremic hepatitis C and viremic hepatitis B in pregnant women I Northern Norway. *Hepatogastroenterology* 2009; 56 (93); 1141-5

Kunnskapsoppsummeringen er utarbeidet av Dagny Haug Dorenberg, Margrethe Greve-Isdahl og Hanne Nøkleby.