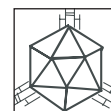


Strategimøte 2007:
Hepatitt B-virus

Program
Oppsummering
Abstrakter

Redaktører:
Inger Sofie Samdal Vik
Svein Arne Nordbø
Anita Kanestrøm
Elisebeth Haar
Ingeborg Aaberge
Gunnar Hoddevik



STRATEGIMØTE

HEPATITT B-VIRUS

1. NOVEMBER 2007

Mor Guldbergstuen

Diakonissehuset

PROGRAM

OPPSUMMERING

ABSTRAKTER

Programkomité

Inger Sofie Samdal Vik,
Svein Arne Nordbø, Anita Kanestrøm, Elisebeth Haar

Referansegruppe for ekstern kvalitetssikring i virologi og serologi

ISBN: 978-82-8082-275-8 trykt utgave

ISBN: 978-82-8082-276-5 elektronisk utgave

INNHold:	side
Program	5
Oppsummering	7
Abstrakter	13
Oppfølging og behandling av pasienter med hepatitt B-virus infeksjon <i>Bent von der Lippe</i> , Infeksjonsmedisinsk avdeling, Ullevål sykehus	15
Hepatitt B virus infeksjon i Norge. En oppdatering av epidemiologi <i>Hans Blystad</i> , Nasjonalt folkehelseinstitutt, Oslo	17
Immunpatologi ved hepatitt B-virus infeksjon relatert til forskjellige ytringsformer <i>Elling Ulvestad</i> , Gades institutt, Universitetet i Bergen	19
Immunologiske tester for diagnostikk av hepatitt B virus infeksjon <i>Ellen Holter</i> , Mikrobiologisk institutt, Rikshospitalet, Oslo <i>Gunnar Hoddevik</i> , Nasjonalt folkehelseinstitutt, Oslo	21
Genteknologiske tester for diagnostikk av Hepatitt B-virus infeksjon <i>Katrine Stene-Johansen</i> , Nasjonalt folkehelseinstitutt, Oslo	25
Analysestrategier ved hepatitt B-virus infeksjon <i>Svein Arne Nordbø</i> , Mikrobiologisk avdeling. St. Olavs Hospital, Trondheim	27
Anti-HBc alene positive prøver og NAT-testing. Hva bør vi gjøre? <i>Kjell Skaug</i> , Nasjonalt folkehelseinstitutt, Oslo	29
Hepatitt B screening: Blodgivere, gravide, mor/barn, innvandrere, intravenøse stoffmisbrukere. <i>Anne Grethe Skar</i> , Avdeling for mikrobiologi, Ullevål universitetssykehus	31
Vaksinasjonsstrategier <i>Synne Sandbu</i> Nasjonalt folkehelseinstitutt, Oslo	35
Deltakere	37

PROGRAM

10.00 - 10.05 Åpning ved referansegruppens leder, Hanne Husom Haukeland

Møteleder del I: Tore Jarl Gutteberg

10.05 - 10.35 Oppfølging og behandling av pasienter med hepatitt B-virus infeksjon.
Bent von der Lippe.

10.35 - 10.50 Diskusjon

10.50 - 11.10 Hepatitt B virus infeksjon i Norge. En oppdatering av epidemiologi.
Hans Blystad

11.10 - 11.40 Immunpatologi ved hepatitt B-virus infeksjon relatert til forskjellige kliniske
ytringsformer. Elling Ulvestad

11.40 - 11.50 Pause

11.50 - 12.20 Immunologiske tester for diagnostikk av hepatitt B virus infeksjon.
Ellen Holter/Gunnar Hoddevik

12.20 - 12.50 Genteknologiske tester for diagnostikk av Hepatitt B-virus infeksjon.
Kathrine Stene-Johansen

12.50 - 13.10 Diskusjon, konklusjoner v/møteleder

13.10 - 13.55 Lunsj

Møteleder del II: Inger Sofie Samdal Vik

13.55 - 14.50 Analysestrategier ved hepatitt B-virus infeksjon.
Svein Arne Nordbø

14.50 - 15.10 Anti-HBc alene positive prøver og NAT-testing. Hva bør vi gjøre?
Kjell Skaug

15.10 - 15.30 Hepatitt B screening:
Blodgivere, gravide, mor/barn, innvandrere, intravenøse stoffmisbrukere.
Anne Grethe Skar

15.30 - 15.40 Pause

15.40 - 16.00 Vaksinasjonsstrategier.
Synne Sandbu

16.00 - 16.20 Diskusjon, konklusjoner v/ møteleder.

OPPSUMMERING

Innledning:

Det første strategimøte om hepatitt B ble holdt i 1995. Denne rapporten fra hepatitt B strategimøtet 2007 er en videreføring og oppdatering av første rapport. Den går direkte inn i de problemstillinger som ble omtalt på siste strategimøte og må sees i sammenheng med rapporten fra strategimøtet 1995.

Bakgrunnen for at strategimøtet 2007 ble holdt var at det siden 1995 har kommet en rekke nye genteknologiske tester, og en har fått nye kunnskaper om viruset, dets mutasjoner og om sykdomsforløpet. Det har også blitt stadig mer aktuelt å behandle disse pasientene med antivirale midler, og mikrobiologisk oppfølging under behandling er et viktig område.

Resymé av foredragene:

Varianter av virus og mutasjoner har betydning for det kliniske forløpet. En har kunnskap om mutasjoner knyttet til de forskjellige genotypene, og for de pasientene som skal behandles, er det derfor viktig å kartlegge genotype. Erfaring relatert til behandling viser også at det utvikles resistens under behandlingen og klinisk og virologisk overvåking av pasienter som er under behandling blir et viktig område.

Fra midten av 1990-tallet har det vært en betydelig økning av meldte tilfeller av hepatitt B sammenlignet med 1980-tallet og begynnelsen av 90-tallet. Dette skyldes i all hovedsak en økning blant injiserende stoffmisbrukere. MSIS-data viser at i perioden 1992-2005 var ca. 70 % av meldte akutt hepatitt B tilfeller hos injiserende stoffmisbrukere, men en har sett en reduksjon de siste årene. Imidlertid er det en økning av seksuell smitte særlig til kvinner med forbindelser i misbrukermiljøene.

Det har i Norge i perioden 1992-2006 ikke vært påvist smitte i barnehager eller skolemiljøer. Forekomst av smitte ved transfusjon og aksidentell smitte i helsevesenet er også lav. Antall årlig meldte kroniske HBV-bærere er i stor grad asylsøkere, flyktninger og andre innvandrere fra høy- og mellomendemiske områder.

Etter horisontal smitte hos friske voksne vil HBV-infeksjonen i ca. 90 % av tilfellene tilhele ved at vertens immunforsvar nøytraliserer virusets reproduksjonsevne, mens ca. 10 % utvikler kronisk infeksjon.

Etter vertikal/perinatal smitte vil ca. 90 % av barna få kronisk infeksjon. En av årsakene til dette er sannsynligvis et umodent immunapparat.

Ved svekket immunforsvar er det større risiko for å utvikle kronisk infeksjon.

Leveren har en del karakteristika som gir leverinfeksjoner et egenartet forløp. Leveren har en "tolerogen" effekt på immunforsvaret. Det innebærer at til tross for høy frekvens av immunceller er immunresponser med utgangspunkt i leveren langsommere enn tilsvarende responser med utgangspunkt i andre organer.

Det er immunsystemets respons, ikke selve virusets effekter som avgjør graden av leverskade.

Immunologiske tester for diagnostikk av HBV er mest utbredt og har vært lengst i bruk. De påviser infeksjonsspesifikke antigener og antistoffer som dannes som humoral respons på infeksjonen. Disse testene danner basis i diagnostikken.

Siden 1995 har det åpnet seg nye diagnostiske muligheter p.g.a utvikling av genteknologiske tester. De brukes for å påvise virus i blodet, både kvalitativt og kvantitativt, påvisning av genotype og forskjellige mutanter og varianter. Dette har gitt ny kunnskap om f.eks. precore-

mutanter, som nedregulerer produksjonen av HBeAg slik at pasienten serokonverterer til HBeAg-/anti-HBe + til tross for høy virusproduksjon.

I forbindelse med behandling kan en også påvise resistensutvikling ved å overvåke virusmengden og sekvensere viruset for å påvise spesielle mutasjoner.

Kvantitering av virus er også viktig for å kartlegge sykdomsstatus hos pasienter som faller utenom det klassiske serologiske mønsteret.

Tilstedeværelse av hepatitt B diagnostiseres vanligvis med en kommersiell EIA-test for HBsAg og konfirmeres med nøytralisasjonstest.

Den store genetiske variasjon av villtyper og mutanter byr imidlertid på mange diagnostiske utfordringer.

En spesiell utfordring som krever mye ressurser, er anti-HBc alene positive pasienter.

Antallet anti-HBc alene positive prøver varierer avhengig av forekomsten av HBV i befolkningen. Opp til 10 % av disse er virusbærere, og det er rapportert at opp til 25 % av disse bærerne har patologiske leverprøver.

Hos immunsupprimerte og transplanterte pasienter kan en gammel HBV-infeksjon reaktiveres. Både donor og pasient bør utredes grundig serologisk, inklusiv PCR før transplantasjonen, det samme bør pasienter som skal ha immunsupprimerende behandling eller har en sykdom som fører til nedsatt immunitet. Pasienten bør følges nøye opp over lengre tid hvis noen av HBV-markørene påvises.

I smittevernlovens paragraf 3 står det at departementet kan bestemme at befolkningen eller grupper av den skal gjennomgå blodprøvetaking for å forebygge smittsom sykdom. Lovverket påbyr HBV-screening kun for givere av blod/blodprodukter og av celler og vev.

I andre sammenhenger utføres screening etter faglige vurderinger og smittevernlovens generelle anbefalinger.

En arbeidsgruppe nedsatt av Folkehelseinstituttet har vurdert alle sider ved vaksinasjon mot hepatitt B i Norge og rapporten ble levert i 2007. Endring i vaksinasjonsprogrammet vurderes på grunnlag av denne rapporten.

Anbefalinger basert på forslag fra innlederne og diskusjonsinnlegg i debatten.

Diagnostikk av hepatitt B infeksjon.

HBsAg og anti-HBc undersøkelse anbefales alltid ved mistanke om hepatitt B infeksjon.

Hvis HBsAg er positiv anbefales nøytralisasjon. Hvis nøytralisasjon og anti-HBc også er positiv, gjøres HBeAg/anti-HBe undersøkelse.

Både ved HBeAg positivt og negativt resultat utføres kvantitativ PCR.

Det er viktig med kommentar til rekvirenten at dette er en utgangsverdi for videre oppfølging og at pasientene må følges med jevnlig kontroll.

I foredraget til Bent von der Lippe skisseres et opplegg for oppfølging, men dette vil sannsynligvis stadig endres etter som en vinner mer erfaring.

Det anbefales ny prøve for å utelukke prøveforbyting. Det er da tilstrekkelig å gjøre HBsAg-undersøkelse.

Hvis det dreier seg om akutt hepatitt B, kan en vente med å gjøre PCR f. eks ca. 6 måneder.

Med dagens utvalg av tester spiller antiHBc- IgM en mindre rolle enn tidligere ved diagnostikk av hepatitt B og er ved kronisk hepatitt B erstattet av genteknologiske tester. Det var under diskusjonen delte meninger om testens verdi.

Det var enighet om å rapportere virusmengde som IU/ml. Det er litt forskjellig omregningsfaktor fra kopier til IU avhengig av hvilken test som brukes, og en bør derfor oppgi denne omregningsfaktoren eller angi begge verdiene i svaret.

Spesielle problemstillinger:

Repetierbar svak positiv HBsAg-test:

Ved repetierbar svak positiv HBsAg-test anbefales nøytralisasjon, men det er viktig å være klar over at resultatet ved nøytralisasjon når det foreligger svake resultater er usikkert og avhengig av testens reproducerbarhet. Falsk positive resultater kan forekomme.

For å utrede dette videre anbefales alternativ HBsAg-test med tilsvarende sensitivitet og helst bedre spesifisitet enn primært testen og PCR, både ved anti-HBc positivt og negativt resultat.

Ny prøve anbefales om ca. 3 uker for å sikre resultatet.

Vaksinerte kan en tid etter vaksinasjonen ha positiv HBsAg og nøytralisasjonstest. Disse er negative på HBV-PCR.

Anti-HBc-alene positive prøver:

Dette foreligger når HBsAg og anti-HBs er negative, men anti-HBc er positiv.

For videre avklaring anbefales undersøkelse med alternativ anti-HBc test med tilsvarende sensitivitet og bedre spesifisitet.

Dersom denne også er positiv utføres alltid HBeAg, anti-HBe og PCR.

Hvis både alternativ anti-HBc test og HBe/anti-HBe undersøkelsene er negative, anbefales ny prøve eller retrospektiv undersøkelse av serum som er lagret fra tidligere undersøkelser.

Hvis undersøkelsen gjelder en blodgiver, gjøres alltid PCR.

Ved positiv PCR sendes melding til MSIS.

Dersom det foreligger > 1000 kopier/ml, anbefales det at pasienten henvises til indremedisiner eller infeksjonsmedisiner.

Se kommentar tidligere i dokumentet med anbefaling av svarrutine for PCR.

Dersom det foreligger positiv alternativ anti-HBc test, negativ PCR og normale transaminaser hos en immunologisk kompetent pasient anbefales ikke videre kontroll av virusmengden.

Undersøkelse på deltavirus:

Undersøkelsen anbefales ved klinisk reaktivering av hepatitt når HBsAg er positiv.

Virologisk undersøkelse av pasienter før behandling:

Alle som vurderes med tanke på behandling anbefales genotypet.

Ved behandlingsindikasjon anbefales ny viruskvantitering.

HBeAg negative med kopitall over eller lik 10 000 kopier/ml skal undersøkes på precore-mutanter.

Virologisk kontroll under behandling:

HBV-kvantitering utføres 3 og 6 måneder etter oppstart av behandling og deretter hver 3.-6. måned avhengig av tilstanden.

Dersom det blir >1 log økning eller manglende reduksjon av virusmengde er det indikasjon for å utføre resistensundersøkelse.

Etter avsluttet behandling anbefales HBsAg utført årlig og HBV-kvantitering etter klinisk vurdering.

Screeningundersøkelser

Det henvises til oversikt over valg av parametre i foredraget til Anne Grethe Skar og redaksjonskomiteen slutter seg til det som foreslås der.

Når det gjelder screeningundersøkelse av blodgivere henvises til Veiledning for transfusjonstjenesten, for stikkskader henvises til Smittevernhandboken og for oppfølging av vaksinasjon til Vaksinasjonshåndboken.

ABSTRAKTER

Oppfølging og behandling av KHB (kronisk hepatitt B)

Bent von der Lippe

Infeksjonsmedisinsk avdeling, Ullevål sykehus

Behandlingen av kronisk hepatitt B (KHB) har 2 primære mål: å hindre (evt. forsinke) utvikling til dekompensert cirrhose og tidlig påvisning av hepatocellulært carcinom (HCC). Overbevisende studier fra Asia (der majoriteten av pasientene er smittet perinatalt eller i tidlig barnealder) viser at virusmengden i blod over tid er relatert til leverdød og død forårsaket av HCC.

Precore mutasjoner assosiert til HBeAg-negativ KHB (hyppigste : G1896A,G1897A) påvises hovedsakelig hos genotypene D,B og C ; meget sjeldnere hos genotype A.

Basic core promoter (BCP) mutasjoner nedregulerer syntesen av HBeAg (men fører ikke alltid til full syntesestopp som ved precore mutasjoner). BCP kan således være assosiert både med HBeAg-neg KHB og HbeAg+ KHB (da med dobbeltmutasjoner) i fravær av vill-virus. Visse dobbeltmutasjoner er assosiert med rask utvikling til cirrhose og HCC (spesielt ved genotype C).

Viruspåvisning med lav deteksjonsgrense og god dynamisk bredde for kvantitering av HBV DNA har fått økende betydning i diagnostikk og behandling av KHB. Deteksjon av virusmengder ned til < 300 kopier/ml er anbefalt under antiviral behandling av KHB og et godt dynamisk spektrum opp til 100 mill kopier/ml nødvendig for god diagnostikk og kontroll av virusmengden over tid.

Godkjente midler for behandling av KHB omfatter interferoner (IFN) (parenterale midler) og nukleotid- og nukleosidanaloger (perorale midler). Behandlingen kan ha 3 formål: komplett serologisk suksess (negativ HBsAg), HBe- serokonversjon eller kontinuerlig virussuppresjon. De perorale midlene tilhører 3 forskjellige kjemiske klasser, men mutasjoner ved bruk av et middel kan trigge utviklingen av ytterligere mutasjon(-er) ved bruk av et middel i en annen klasse og således føre til resistens også for dette. Per idag er 7 forskjellige midler i bruk, og nye midler vil stadig komme.

Det er svært viktig for klinikerer å være klar over styrke og svakheter ved hvert enkelt medikament og enda viktigere å ha innsikt i kryssresistens og risiko for mutasjoner med resistensutvikling på tvers av gruppene. FHI vil kunne påvise genotypisk resistens. For klinikerer er det da oftest grunnlag for å endre behandling før virusmengden tiltar, som kan føre til biokjemisk gjennombrudd med uttalt immunreaksjon med dekompensasjon og eventuelt død til følge.

Ingen pasient med KHB er garantert suksess med noen av de eksisterende midler, både primær og sekundær resistens kan forekomme ved alle. Det er også viktig å være klar over medikamentelle bivirkninger og teratogene effekter.

Tidlig virologisk respons overfor nukleosidanalogene er definert som > 50 kopier/ml virusreduksjon ved uke 12, hvis ikke foreligger primær non-respons.

Komplett virus respons er definert som HBV DNA < 300 kopier/ml ved uke 24.

Partiell virus respons er definert som < 10 000 kopier/ml ved uke 24.

Non-respons: > 10 000 kopier/ml ved uke 24.

Sekundær behandlingssvikt: > 1 log økning av HBV DNA fra nadir ved 2 målinger med 1 måneds intervall.

Det er sjeldent aktuelt å starte kontinuerlig virussuppresjon hos personer under 30 år. Det er ikke vist signifikant forskjell i behandlingsrespons mellom pasienter i tidlig eller sent histologisk stadium.

Virologisk oppfølging av HBeAg+ KHB:

HBV DNA kvantitering er vanligvis bare aktuelt dersom det foreligger behandlingsindikasjon eller ved mistanke om cirrhose.

Genotyping er ønskelig hos alle.

HBeAg status bør foreligge hver (6)-12 måned, også etter oppnådd serokonversjon (for å fange opp eventuell seroreversjon.

Årlig HBsAg hos dem som har oppnådd HBe-serokonversjon.

Virologisk oppfølging av HBe-neg KHB:

Uten pågående behandling:

HBV DNA kvantitering som ”utgangsverdi” uansett ALAT-status.

Dersom > 10 000 kopier/ml følges viremien hver 3. måned det første året, deretter når forhøyet ALAT påvises og under antiviral behandling (se denne).

Mutasjonspåvisning intet krav, men ønskelig (spes. for non-A genotyper).

Virologisk diagnostikk ved KHB (HBsAg +) under og etter antiviral behandling:

HBV DNA kvantitert før behandlingsstart hos alle og etter 3 og 6 måneders behandling.

Under den videre behandling skal viremien kvantiteres hver (3)-6 måned, eller umiddelbart dersom akutt dekompensasjon eller transaminasestigning inntre.

Dersom > 1 logs økning påvises eller manglende virusreduksjon, bør resistensmutasjoner undersøkes.

Ved HBeAg-neg KHB bør viremien kontrolleres med skjønnsmessige intervaller etter behandlingsslutt.

HBsAg bør utføres årlig.

Rådgivning til personer med isolert antiHBc:

Disse bør testes med kvantitert HBV DNA og med positiv PCR retestes etter 6 måneder.

De aller fleste vil ha negativ PCR eller < 1000 kopier/ml og trenger ingen videre utredning eller kontroll dersom normale transaminaser.

Hos dem med > 1000 kopier/ml, vil ytterligere kontroll og eventuell utredning være adekvat.

Hos uvaksinerte vil man anbefale vaksine, fordi anti-HBs-respons ved lav titrert anti-HBc ligger opp mot 50-60%.

Seksualpartnere til antiHBc -positive med påviselig viremi anbefales vaksine.

Litteratur:

Anna S.F.Lok and Brian J. McMahon: Chronic Hepatitis B. Hepatol 2007; 45(2):507-39

E.B.Keeffe et al.: Report of an International Workshop. Clin.gastroenter.hepat. 2007;5:890-97

M.J.ter Borg et al.: Pattern of Viral Decline. Hepatol. 2006; 44 (3):721-7

T.J.Harrison: Molecular Virology and Common Mutants. Sem Liver Dis. 2006;26(2):87-96

A.Bartholomeusz et al: Antiviral Drug Resistance. Sem Liver Dis.2006;26(2):162-70

F.Zoulim: New Nucleic Acid Diagnostic Tests. Sem Liver Dis.2006 ;26(4):309-317

S.J.Hadziyannis et al.: Hep.BeAntigen-negative CHB. Hepatol 2001; 34(4):617-24

Hepatitt B i Norge. En oppdatering av epidemiologi

Hans Blystad

Nasjonalt folkehelseinstitutt, Oslo

Hepatitt B har vært nominativt meldingspliktig i Meldingssystemet for smittsomme sykdommer (MSIS) siden 1975. Fra 1992 ble meldte tilfeller bedre skilt mellom akutte tilfeller og kronisk hepatitt B. Fra midten av 1990-tallet har det vært en betydelig økning av meldte akutte tilfeller av hepatitt B sammenliknet med 1980- og tidlig på 1990-tallet. Den høye insidensen av akutt hepatitt B skyldes i all hovedsak at sykdommen igjen er endemisk blant injiserende stoffmisbrukere. I 14-årsperioden 1992-2005 utgjorde injiserende stoffmisbrukere 71 % av alle meldte akutte hepatitt B-tilfeller (Kilde: MSIS). Den samme utviklingen er sett i Sverige og Finland, men utviklingen har vært særlig tydelig i Norge. De siste fire årene har antall hepatitt B-diagnostiserte misbrukere, og dermed det totale antallet tilfeller av hepatitt B, minsket hvert år. Parallelt med økningen blant injiserende misbrukere er det meldt en klar økning blant heteroseksuelle, særlig kvinner med forbindelse til misbrukermiljøer. Meldte tilfeller blant homoseksuelle menn har holdt seg lavt helt siden midten av 1980-tallet. MSIS-data fra perioden 1992-2006 viser at det sjelden forekommer hepatitt B-smitte i Norge unntatt smitte ved bruk av urene sprøyter og ved sex (tab 1). Det er aldri meldt tilfeller smittet i barnehager eller skolemiljøer.

Tabell 1.

**Akutt hepatitt B i Norge etter antatt smitemåte og diagnoseår.
Meldt MSIS 1992 - 13.09.2007**

Antatt smitemåte	92	93	94	95	96	97	98	99	00	01	02	03	04	05	06	07	Tot.	%
Sprøytemisbruk	2	10	10	39	55	132	385	374	176	135	120	130	108	84	74	38	1872	75,3
Heteroseksuelt	10	25	5	24	17	19	52	55	48	35	25	33	27	25	35	17	452	18,2
Homoseksuelt	6	3	10	7	5	1	5	5	6	2	2	4	6	5	9	2	78	3,1
Seksuelt, uspesifisert			1	6	5	9	12	14	17	12	15	16	22	12	14	2	157	6,3
Mottatt blodtransfusjon	1	1		1		1	1										5	0,2
Blodeksposisjon i yrke	1			1				2	2	1	4	4			1		16	0,6
Annen blodeksposisjon	2	1		1	3	5	2		1	1	2	1	4		1	1	25	1,0
Hustandskontakt	1			3		1		4	1	1	1	3	1	2			18	0,7
Perinatal							2			1					2		5	0,2
Ukjent	9	14	15	17	11	14	10	18	11	14	14	14	20	11	13	6	211	8,5
Total	32	54	41	99	96	182	469	472	262	202	183	205	188	139	149	66	2485	100,0

NB ! Mottatt blodtransfusjon og annen blodeksposisjon hovedsakelig smittet i utlandet

Kilde: Meldingssystemet for smittsomme sykdommer (MSIS)

Kroniske HBV-bærere

Antall årlige meldte tilfeller av diagnostiserte kroniske bærere av HBV avspeiler i stor grad antall asylsøkere, flyktninger og andre innvandrere som ankommer landet fra høy- og mellomendemiske områder. Disse er vanligvis smittet med HBV ved fødsel eller tidlig i barndommen, og blir diagnostisert ved rutineundersøkelser etter ankomst til Norge. De landene flest innvandrere har kommet fra de siste årene er Somalia, Vietnam, tidl. Jugoslavia Tyrkia, Pakistan, Thailand og Kina. Ved rutineundersøkelser diagnostiseres hvert år også et mindre antall utenlandsadopterte barn som er kroniske bærere. Det er sjeldent at bærere fra høyendemiske områder fører til sekundært tilfeller i Norge. Situasjonen er annerledes for bærere som er smittet ved injiserende stoffmisbruk. Disse utgjør en reell risiko for videre smitteoverføring til andre misbrukere og seksualpartnere, spesielt unge jenter som ferdes i misbrukermiljøer. Det har ikke vært noen klar økning av antall nye bærere av norsk herkomst de senere årene (tab 2). Dette er noe overraskende på bakgrunn av den betydelige økningen av akutt hepatitt B som er observert siden midten av 1990-tallet.

Tabell 2: Kronisk hepatitt B- bærere i Norge meldt MSIS 1992 - 2006 etter herkomst og diagnoseår).

Herkomst	92	93	94	95	96	97	98	99	00	01	02	03	04	05	06
Norsk	75	76	51	86	81	88	78	73	69	72	78	82	63	49	52
Utenlandsk	408	312	271	241	261	243	359	530	467	443	621	717	609	503	478
Adoptivbarn	1	10	12	12	11	12	8	15	10	8	4	5	12	6	9
Ukjent	44	1	3	8	8	5	6	4	8	8	10	7	22	14	9
Totalt	528	399	337	347	361	348	451	622	554	531	713	811	706	572	548

Kilde: Meldingssystemet for smittsomme sykdommer (MSIS)

Immunpatologi ved hepatitt B-virus infeksjon

Elling Ulvestad

Avdeling for mikrobiologi og immunologi, Haukeland Universitetssykehus,
Gades institutt, Universitetet i Bergen

Leveren har en del anatomiske og fysiologiske karakteristika som gir leverinfeksjoner et egenartet forløp. Ca 60 % av leverens celler er hepatocytter, resten er endotelceller, makrofager og lymfocytter. Til tross for høy frekvens av immunceller er immunresponser med utgangspunkt i leveren mer langsomme enn tilsvarende responser med utgangspunkt i andre organer, tydende på at leveren har en "tolerogen" effekt på immunsvaret. Dette kan være en av grunnene til at infeksjon med hepatitt B virus (HBV) har en latenstid på mellom 45 og 120 dager.

Etter horisontal smitte med HBV vil ca 90 % av infeksjoner hos voksne tilhele ved at vertens immunforsvar nøytraliserer virusets reproduksjonsevne. I de øvrige tilfeller overvinnes HBV vertens forsvar og etablerer en kronisk leverinfeksjon. Ca 90 % av barn som smittes fra mor (vertikal infeksjon) etablerer en kronisk leverinfeksjon. Også pasienter med svekket immunitet tenderer til å etablere kronisk HBV-infeksjon.

HBV regnes vanligvis ikke som et cytopatogent agens. Men dersom vertens immunstatus svekkes vil det tilkomme økt HBV replikasjon i hepatocytene, noe som gir en direkte cytopatisk effekt. For lav immunaktivitet gir dermed opphav til leverpatologi etter HBV smitte.

Men også normal eller forøkt immunaktivitet vil gi leverpatologi. Immunsystemet er ansvarlig for å nøytraliserer produksjon av HBV, dels ved at immunsystemets cytotoksiske CD8 T-celler og NK-celler lyserer HBV-infiserte hepatocytter (vises ved serum ALAT økning), dels ved at CD8 T-celler og NK-celler skiller ut signalstoffer som interferoner og cytokiner.

Effekten av løselige signalstoff er tosidig – de påvirker hepatocytene til å produsere hemmende substanser som motvirker HBV produksjon, men bidrar samtidig til rekruttering av betennesceller. Akutt leverskade blir mest framtrædende når leveren blir infiltrert av store mengder nøytrofile granulocytter.

Hos immunologisk friske personer kan det derfor argumenteres for at det er immunsystemets respons, ikke selve virusets effekter, som avgjør grad av leverskade ved akutt hepatitt.

Kronisk hepatitt etableres dersom immunsystemet ikke makter å kontrollere virusreplikasjon. Dette forekommer hos ca 10% immunologisk kompetente personer, men også etter immunsuppressiv behandling og hos barn som fødes med et umodent immunsystem. Også ved kronisk hepatitt skyldes patologien immunsystemets virkemåte.

Framvekst av B-celle respons og produksjon av antistoff mot HBs-antigen anses vanligvis som et signal på at HBV infeksjonen er under kontroll. Men hos nærmere 20 % av infiserte pasienter vil det dannes immunkomplekser i serum mellom anti-HBsAg og HbsAg. Nedslag av slike komplekser i glomeruli vil kunne føre til hepatitt-B-assosiert glomerulonephritt, med påfølgende utvikling av nefrotisk syndrom.

Immunologiske tester for diagnostikk av hepatitt B infeksjon

Ellen Holter, Mikrobiologisk institutt, Rikshospitalet

Gunnar Hoddevik, Avdeling for virologi, Folkehelseinstituttet

De serologiske HBV-testene som er i rutinemessig bruk i Norge påviser infeksjonsspesifikke antigener som produseres i hepatocytene og frigis til sirkulasjonen, og antistoff som det humorale immunsystemet produserer som respons på infeksjonen. Det cellulære immunsystemet er minst like viktig for kontroll av HBV-infeksjonen som det humorale, men tester for måling av spesifikk cellulær immunitet er ikke kommersielt tilgjengelige.

HBsAg finnes fritt og på overflaten av intakt virus i serum. HBeAg (e står for extra-particular/"utenfor viruspartikkelen") finnes fritt i serum og er ikke en del av viruspartikkelen. HBcAg er en del av helt virus og finnes ikke fritt i serum. De serologiske testene av ulike fabrikat som er i bruk i Norge i dag påviser følgende markører: HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBc og anti-HBe. Testene brukes både til diagnostikk, screening av blodgivere og organdonorer, kontroll av immunstatus/beskyttelse i forbindelse med vaksinasjon og kontroll av kronisk infiserte og tilsvarende levertransplanterte som behandles med antivirale midler.

Utfallet av en HBV-infeksjon er avhengig av immunsystemets funksjonstilstand og virusets egenskaper. Immunsystemet reagerer ulikt ved HBV-infeksjon hos nyfødte, unge friske og gamle, og responsen kan påvirkes direkte eller indirekte når det foreligger en dobbelinfeksjon med for eksempel HIV eller HCV eller når pasienten behandles med immunosuppressive medikamenter. Det er viktig å ta hensyn til slike forhold når en tolker resultatene og velger supplerings tester og strategi for videre oppfølging.

Ved behandling av kronisk HBV-infiserte (med interferon og nukleotid- og nukleosid-analoger enkeltvis eller i ulike kombinasjoner) er det ultimate mål serokonversjon av både HBeAg til anti-HBe og HBsAg til anti-HBs uten påvisbart virus i serum. Full immunologisk kontroll av infeksjonen er den beste sikring mot utvikling av cirrhose og hepatocellulært karsinom (HCC). Slik total serokonversjon oppnås ved behandling kun i en brøkdel av tilfellene. Avhengig av stadium i forløpet, genotype og mutasjoner av viruset og pasientens alder, må en som oftest nøye seg med å holde viruskonsentrasjonen lavest råd og derved utsette tidspunktet for komplikasjoner.

Ved valg av serologisk test må en vurdere sensitivitet og spesifisitet generelt og spesielt i forhold til gruppen den skal brukes på med tanke på positiv og negativ prediktiv verdi.

I det følgende gir vi noen betraktninger om de ulike markørene.

HBsAg:

I testene fanges antigenet med antistoff rettet mot relevante epitoper. Kravet til analytisk følsomhet er internasjonalt satt til 0,05 nanogram/ml. Dette avspeiler også høy diagnostisk følsomhet. Ved valg av test er det viktig å be leverandøren om dokumentasjon på at kravet til følsomhet er oppfylt for alle genotyper og subtyper også med kjente mutasjoner i epitoper som en vet påvirker fange-antistoffenes bindingsstyrke. Slik sikres påvisning av lave konsentrasjoner av HBsAg, enten det skyldes lav produksjon eller nøytralisasjon/kompleksdannelse med pasientens egenproduserte anti-HBs. Positiv reaksjon konfirmeres med nøytralisasjonstest.

HBsAg-testenes følsomhet er så høy at de ofte kan påvise antigen i serum i ukene etter vaksinasjon. Dette ser en særlig når vaksinen er blitt deponert i fettvev hvor avgift av antigen

til sirkulasjonen er langsommere enn fra muskulatur. Etter 1. dose vaksine anbefales det derfor å vente 3-4 uker før det eventuelt analyseres på HBsAg.

Såkalt okkult eller kryptisk HBV-infeksjon (HBsAg negativ og anti-HBc positiv som eneste positive markør, eller at alle serologiske markører er negative, hvor virus vedvarende kan påvises i lave konsentrasjoner i lever eller blod) har en vært oppmerksom på helt siden tidlig i 1980-åra. Tilstanden forekommer hyppigst hos kronisk HCV-infiserte. Økende følsomhet på HBV-PCR testene har aktualisert problemstillingen. Mye tyder nå på at kroppen aldri eller meget sjelden kvitter seg med HBV etter gjennomgått infeksjon.

Av naturlige grunner er okkult HBV-infeksjon et hett tema i alle aktuelle problemstillinger hvor HBV er involvert; blodtransfusjon, organtransplantasjon, hemodialyse, reaktivering etter immunosuppressiv behandling, smitterisiko og utvikling av leversykdom og HCC.

Anti-HBs:

Analysen utføres hovedsakelig for å kontrollere om HBV-vaksinasjon har vært vellykket, dvs. om titeret er høyt nok til å gi varig beskyttelse og for å konfirmere serokonversjon i forløpet av akutt hepatitt B-infeksjon hvor immunapparatet kontrollerer infeksjonen.

I behandlingen av kronisk HBV-infeksjon er omslag til anti-HBs positiv det best oppnåelige resultat.

På det forrige strategimøtet om HBV i 1995, ble det advart mot utvikling av vaksineescape-mutanter. Problemet eksisterer men har ikke vokst slik en fryktet og foreløpig har det ikke blitt utviklet alternative vaksiner basert på escape-mutanter.

Oppnådd antistofftiter på ≥ 100 IU regnes å gi tilnærmet livslang beskyttelse. Det er imidlertid rapportert tilfeller av HBV-infeksjon etter forutgående adekvat vaksinerespons uten at de typiske escape-mutasjonene ble påvist. Det antas at dette kan skyldes mutasjoner med betydning som vi i dag ikke kjenner som eventuelt sammen med stor smittedose fører til gjennombrudd. Vaksinasjonen synes å ha gitt delvis beskyttelse siden alle de rapporterte tilfellene har hatt svake symptomer med serokonversjon og ingen har fått kronisk infeksjon.

HBeAg/anti-HBe

Positiv HBeAg med negativ anti-HBe reaksjon er normalt forbundet med høy viruskonsentrasjon. Ved spontant omslag til anti-HBe positiv/HBeAg negativ reaksjon i forløpet av akutt eller kronisk infeksjon eller etter behandling av kronisk infeksjon, forsvinner vanligvis virus fra blod eller synker til svært lave verdier. Hos noen pasienter vil viruskonsentrasjon etter forskjellig tid igjen øke på tross av fortsatt negativ HBeAg reaksjon. Tilstanden er ofte forbundet med alvorlig sykdom, av noen kalt "kronisk aktiv hepatitt" og viruskonsentrasjonen må undersøkes for å følge tilstanden.

HBeAg og anti-HBe danner komplekser når de opptrer samtidig. Testene påviser den av de to som er i overskudd. Dette kan observeres i omslagsfasen, spesielt i forløpet av behandling hvor omslaget kan ta lang tid og en får flere prøver fra det aktuelle tidsrom.

Produksjonen av HBeAg i infiserte hepatocytter kan også skrues av når det oppstår mutasjoner i precore-genet, som regel med øket virusproduksjon og "kronisk aktiv hepatitt" til følge. HBeAg har en rekke immunmodulerende effekter. Anti-HBe positive med høye viruskonsentrasjoner av precoremutanter må skyldes en form for "immune-escape".

Anti-HBc

Antistoffene (totalantistoff, IgG og IgM) kan påvises tidlig i infeksjonen og IgG holder seg som regel livet ut, hos noen som eneste positive markør på gjennomgått HBV-infeksjon. At antistoffene holder seg, er et tegn på vedvarende antigen stimulering og flere heller som nevnt til den oppfatning at også hos de som har serokonvertert foreligger viruset i praksis alltid latent (episomalt eller integrert) i hepatocytene. Hos noen synker antistofftiteret over tid og

noen kan også bli seronegative, kanskje som tegn på at noen kan kvitte seg med viruset. Imidlertid må en ha muligheten for okkult infeksjon in mente.

Anti-HBc testene har fått bedret spesifisitet sammenlignet med noen år tilbake, men fortsatt er det ofte aktuelt å avkrefte/bekreft et lavtitret resultat med en alternativ test og avhengig av omstendighetene også supplert med HBV-PCR.

Anti-HBc IgM-tester er relevant å bruke for å påvise akutt eller nylig infeksjon. Typisk stiger antistofftiteret da til høye verdier. Tidligere ble testene også benyttet i forbindelse med klinisk forverring i forløpet av den kroniske infeksjonen, men denne anvendelsen er nå erstattet av måling av viruskonsentrasjonen med kvantitativ PCR.

Noen velger å analysere på anti-HBc før vaksinasjon. Det er ikke skadelig å vaksinere de som har gjennomgått HBV-infeksjon, men bidrar ikke til bedre beskyttelse.

Genteknologiske tester for diagnostikk av Hepatitt B

Kathrine Stene-Johansen

Avdeling for virologi, Folkehelseinstituttet

Det er en høy genetisk variasjon blant HBV. Pasienter fra ulike geografiske områder er infiserte med ulike genotyper (A-H). Virus innen en genotype har en sekvensvariasjon opp til 15%. Hos den enkelte pasient utvikler varianter av viruset (quasispecies) seg under forløpet av en kronisk infeksjon, og selekteres under ulike stadier av infeksjonen i respons mot pasientens immunsystem og medikamentell behandling.

Genteknologiske tester for diagnostikk av HBV benyttes til bestemmelse av mengden HBV DNA i blod og for å identifisere virus mutanter/varianter hos pasienten for å kartlegge og overvåke hepatitt B status. I forbindelse med behandling av kronisk hepatitt B vil det i tillegg være aktuelt å bestemme HBV genotype, og verifisere core promoter/core mutanter og mutanter som er resistente mot medikamentell behandling.

Mengden virus i blod (HBV DNA) gjenspeiler aktiv replikasjon av virus hos pasienten. HBV DNA mengden har en prognostisk betydning for utfallet av infeksjon og er en viktig markør for å overvåke effekten av behandling ved å se på fall i virus mengden. Den vil også indikere gjennombrudd av resistente virus varianter dersom HBV DNA mengden stiger etter et fall i virus mengden som følge av behandling. Utvikling av resistens fører til aminosyreforandringer i polymerase genet karakteristisk for de ulike medikamenter, som kan påvises ved genteknologiske metoder. Behandlingseffekten av ulike medikamenter synes å være forskjellig for ulike genotyper, slik at bestemmelse av genotype vil være av betydning for behandlingsstrategi.

Kvantitering av virus i blod er også nødvendig for kartlegging av sykdomsstatus hos pasienter som faller utenfor det klassiske serologiske mønsteret. Dette gjelder i særdeleshet core promoter/core mutanter, der enkelt mutasjoner i core promoter region nedregulerer produksjonen av HBeAg slik at pasienten serokonverterer til HBeAg-/anti-HBe+ til tross for høy virus produksjon. Precore mutanter er assosiert med forlenget sykdomsforløp og en mer aktiv kronisk infeksjon.

”In-house” real-time PCR baserte metoder er svært utbredd for kvantitering av HBV DNA, men det har etter hvert kommet flere kommersielle tester; HBV trender (Affigene), artus HBV PCR Kit (QIAGEN), COBAS Amplicor/TaqMan (Roche), Abbott RealTime HBV (Abbott) og VERSANT HBV DNA (Simens). Alle metodene baserer seg på target amplifisering (PCR) foruten branched DNA (Simens), som er basert på signal amplifisering. HBV trender og artus HBV PCR Kit er tester som kan benyttes på ulike real-time PCR maskiner, mens de øvrige testene er knyttet til bestemte instrumenter. Real-time baserte metoder har høyest sensitivitet og størst kvantitativt målområde. Videre vil valg av metode være avhengig av laboratoriets instrumentering/ bruksområde. For å kunne sammenlikne ulike tester er de kalibrere opp mot en felles standard, WHO's internasjonale standard 97/750, angitt i internasjonale enheter (IU). Variasjon mellom ulike tester gjør at omregningen mellom IU og kopier varierer og det er derfor hensiktsmessig å oppgi denne for de ulike testene. I hvilken grad virus mengden skal svares ut som IU eller kopier er diskutert.

Når det gjelder påvisning av genotype og HBV mutanter er det kun noen få kommersielle tester på markedet, INNO-LiPA HBV (Innogenetics) og TRUGENE® HBV Genotyping (Simens), slik at ”in-house” metoder basert på sekvensering eller multi-plex PCR er svært utbredd. INNO-LiPA HBV testene er basert på hybridisering av PCR produkter til spesifikke membran-bundede prober (strips) og har kit for resistens påvisning (INNO-LiPA HBV DR), genotyping (INNO-LiPA HBV Genotyping) og PreCore mutanter (INNO-LiPA HBV

PreCore). INNO-LiPA testene er ikke knyttet opp mot bestemt instrumentering. TRUGENE systemet er basert på sekvensering av PCR produkter, hvor man i tillegg til genotype får informasjon om mutasjoner innenfor S-genet og P-genet (mutasjoner assosiert med resistens). Testen er knyttet opp mot produsentens instrumentering. Kun INNO-LiPA HBV DR og INNO-LiPA HBV Genotyping testene er CE-merket. Sekvensering gir mulighet for å påvise flere ulike mutanter i samme test, men det krever molekylærbiologisk kompetanse. INNO-LiPa testene krever ikke molekylærbiologisk kompetanse og har en høyere sensitivitet for påvisning av varianter/mutanter som utgjør mindre enn 20 % av virus populasjonen, samt koinfeksjoner.

Analysestrategier ved hepatitt B-virus infeksjon

Svein Arne Nordbø

Avdeling for medisinsk mikrobiologi, St. Olavs Hospital

Tilstedeværelse av hepatitt B virus (HBV) diagnostiseres vanligvis med en kommersiell EIA-test for HBsAg. Konfirmasjon av en positiv screeningtest gjøres rutinemessig ved hjelp av en nøytralisasjonstest. Den store genetiske variasjonen blant villtyper og mutanter av HBV byr imidlertid på mange diagnostiske utfordringer¹.

Svake positive reaksjoner i screeningtesten for HBsAg kan være vanskelig å confirmere med nøytralisasjonstest, og kan gi falske positive resultater. Disse prøvene bør kjøres på en alternativ HBsAg test med tilsvarende eller bedre sensitivitet samt en HBV-PCR. Det kan også være aktuelt å undersøke på andre HBV-markører (anti-HBc, HBeAg, anti-HBe og evt. anti-HBs) for å komme til en endelig konklusjon. Falske positive HBsAg resultater kan skyldes egenskaper ved prøven, kvaliteten på reagensene eller problemer med instrumentet som testen blir kjørt på.

Falske negative HBsAg resultater kan oppstå ved svært små antigenmengder (under deteksjonsgrensen), mutasjoner i S-genet eller pre-S genet, kompleksdannelse, suppresjon av HBV-produksjon ved andre infeksjoner (spesielt de som er HCV og HDV positive) eller nedsatt testsensitivitet for enkelte genetiske varianter¹. Disse prøvene er ofte ”anti-HBc alene positive”, og denne problemstillingen vil bli spesielt omtalt på strategimøtet. Det er derfor tilrådelig at anti-HBc alltid kjøres sammen med HBsAg i en hepatittutredning og at det utføres HBV-PCR dersom anti-HBc er den eneste påviste markøren. Spesifisitetsproblemer med enkelte anti-HBc tester aktualiserer bruk av alternative tester for denne markøren. Etter at HBV-vaksine ble tatt i alminnelig bruk, er det blitt observert en økende forekomst av ”escape-mutanter”. Denne type HBV-mutanter har en mutasjon/delesjon i eller i nærheten av genskvensene som koder for ”a”-determinanten på overflateantigenet som dermed endrer karakter slik man risikerer at enkelte HBsAg tester ikke gjenkjenner dette antigenet. Siste generasjons HBsAg tester vil imidlertid gjenkjenne de fleste vanligste HBV-mutasjoner, og pasienter som er vaksinert og som blir smittet med en ”escape-mutant” vil derfor kunne fremstå med positiv test både for HBsAg og anti-HBs.

Tidligere ble en HBeAg negativ test hos pasienter med påvist HBsAg tatt til inntekt for en meget lav virusreplikasjon og liten smittefare. Precore-mutanter mangler syntese av HBeAg og kan over tid medføre en betydelig virusproduksjon som kan være behandlingstrengende. HBeAg negative bærere bør derfor undersøkes med en semikvantitativ/kvantitativ PCR for å vurdere graden av viremi. Dette gjelder spesielt pasienter fra høyendemisk område. Dersom det er mistanke om at pasienten har en precore-mutant eller en annen type mutant, kan dette utredes ved referanselaboratorium.

En positiv anti-HBc IgM test kan være uttrykk for en aktiv virusreplikasjon, men kan være negativ selv ved høye HBV-DNA nivåer. Denne testen kan med fordel erstattes av en kvantitativ HBV-PCR.

Anti-HBs gir et kvantitativt mål på beskyttende antistoffer og benyttes til monitorering av vaksinasjonsrespons. Etter gjennomgått HBV-infeksjon vil anti-HBs nivået vanligvis svekkes raskere enn anti-HBc responsen, og et ”anti-HBc alene positivt” resultat kan derfor være uttrykk for en tidligere gjennomgått infeksjon. Gjennomgang av evt. tidligere historikk/serumarkiv og testing for anti-HBe vil kunne gi nyttig tilleggsinformasjon.

Sensitiviteten til de ulike anti-HBs testene kan variere noe for enkelt subgrupper, og noen ”anti-HBc alene positive” sera vil derfor kunne være anti-HBs positive med en alternativ test¹.

Hos immunsupprimerte og transplanterte pasienter kan en gammel HBV-infeksjon reaktiveres. Både donor og pasient bør utredes grundig serologisk inklusiv PCR, før transplantasjonen. Pasienten må følges nøye opp over lengre tid hvis noen av HBV-markørene påvises². Transfusjoner og tilførte immunglobuliner vanskeliggjør ofte tolkningen. Vaksinasjon av donor før transplantasjonen kan være tilrådelig i enkelte situasjoner².

Referanser

1. Weber B. Genetic variability of the S gene of hepatitis B virus: clinical and diagnostic impact. *Journal of Clinical Virology* 2005; 32:102–112.
2. Kempinska A et al. Reactivation of Hepatitis B Infection following Allogeneic Bone Marrow Transplantation in a Hepatitis B–Immune Patient:

“Anti-HBc alene” positive – valg av analysestrategi

Kjell Skaug

Avdeling for virologi, Folkehelseinstituttet

”Anti-HBc alene” positive (HBsAg og anti-HBs negative prøver) analyseresultater, især blant HIV-positive og blant de som har en kronisk HCV-infeksjon, er ofte rapportert

Undersøkelser viser at antallet av ”anti-HBc alene” positive varierer avhengig av om forekomsten av hepatitt B i befolkningen er lav eller høy og hvilke grupper av pasienter som er undersøkt. I områder av verden med lav forekomst av hepatitt B (1-4% av befolkningen) som i Europa og i USA, er ”anti-HBc alene” påvist i ca. 10-20% av de med serologiske markører på hepatitt B infeksjon. I ca. 10% av disse tilfellene kan HBV-DNA påvises med PCR. En som er ”anti-HBc alene” positiv kan være smitteførende og bør utredes videre på mulig bærertilstand og leverskade. Virusmengden hos den enkelte kan fluktuere og en må gi informasjon om smittemåter og personlig beskyttelse og at de ikke skal være blodgivere og at hvert enkelt tilfelle vurderes i transplantasjons-sammenheng.

Ved en akutt hepatitt B infeksjon kan antistoff mot hepatitt B-core, anti-HBc, påvises om trent ved symptomdebut. Det er det første antistoffet som kan påvises og vanligvis vedvarer det livet ut. Ved en akutt og en kronisk infeksjon påvises det også vanligvis sammen med HBsAg og ved en gjennomgått infeksjon sammen med antistoff mot HBsAg, anti-HBs. I tillegg vil det være flere som er ”anti-HBc alene” positive, men bare enkelte av de ”anti-HBc alene” positive er i den såkalte vindusfasen ved en akutt infeksjon. De fleste av disse har ingen symptomer på hepatitt eller påvisbart virus, men flere (ca. 10%) kan ha en uavklart, lavgradig, kronisk hepatitt B infeksjon. Flesteparten av disse synes å være friske med normale leverfunksjonsprøver og ingen utvikling av leversykdom. Nye undersøkelser viser imidlertid at ca ¼ -part av de ”anti-HBc alene” og HBV-DNA positive hadde forhøyede leverfunksjonsprøver.

De ”anti-HBc alene” positive er potensielt infeksjøs og kan smitte via blod og blodprodukter (transfusjon) og enkelte tilfeller av seksuell- og mor/barn-smitte er også rapportert.

HBV DNA mengden kan fluktuere over tid, og flere kryptiske bærere kan påvises etter gjentatte undersøkelser. Hvilken undersøkelses-strategi og oppfølging vi skal anbefale for de ”anti-HBc alene” positive vil bli tatt opp til diskusjon på møtet.

Litteratur:

Larsen J, Hetland G, Skaug K. 1990. Posttransfusjon hepatitt B transmitted by blood from a hepatitis B surface antigen-negativ hepatitis B virus carrier. *Transfusion* 30:431-2.

Grob P, Jilg W, Bornhak H et al. 2000. Serological Pattern ”anti-HBc” alone: Report on a workshop. *J Med Virol* 62:450-455.

Bréchet C, Thiers V, Kremsdorf D, et al. 2001. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: Clinical significant or purely ”occult”. *Hepatology* 34:194-203.

Comanor L & Holland B. 2006. Hepatitis B virus blood screening: unfinished agendas. *Vox Sang* 91:1-12.

Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I & Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection. Review article. *J Hepatol* 46:160-170, 2007.

Hepatitt B screening:

Blodgivere, gravide, mor/barn, innvandrere, intravenøse stoffmisbrukere.

Anne Grete Skar

Avdeling for mikrobiologi, Ullevål sykehus

I Smittevernloven § 3(1) står det bl.a. at departementet kan bestemme at befolkningen eller grupper av den skal gjennomgå blodprøvetaking for å forebygge overføring av smittsom sykdom.

Forhåndsundersøkelse (screening) av arbeids- og utdanningssøkere, av pasienter og gravide nevnes spesielt, men det brukes generelle formuleringer uten spesifisering av aktuelle agens.

Lovverket påbyr Hepatitt B virus (HBV) screening kun i to sammenhenger:

1. Givere av blod/blodkomponenter: Forskrift om tapping, testing, prosessering, oppbevaring, distribusjon og utlevering av humant blod og blodkomponenter og behandling av helseopplysninger i blodgiverregistre (blodforskriften)(2). Blodgiverscreeningen er nøye spesifisert i Veileder for transfusjonstjenesten i Norge (3).

2. Givere av celler og vev: Forskrift om krav til kvalitet og sikkerhet ved håndtering av humane celler og vev.(4)

I alle andre sammenhenger er hepatitt B screening utført etter faglig vurdering innenfor ulike spesialiteter og med bakgrunn i smittevernlovens generelle anbefalinger.

Strategirapport etter Strategimøtet 2003: Diagnostikk av virusinfeksjoner hos gravide og nyfødte, anbefaler HBV testing av gravide i risikogrupper(5). Kriterier for HBV testing av gravide er nedfelt i Faglige retningslinjer for svangerskapsomsorgen 2005(6). Risikogruppene som nevnes her, er sammenfallende med risikogruppene som er definert i Strategirapporten fra 2003.

En økende pasientgruppe som HBV screenes er pasienter som skal behandles med immunosupprimerende medikamenter eller hvor sykdommen i seg selv gir nedsatt immunforsvar.

Til tross for prosedyrer som skal hindre smitteoverføring, utføres det HBV screening av store pasientgrupper preoperativt og før enkelte invasive prosedyrer.

I Veileder – helsetjenestetilbud til flyktninger og asylsøkere(7), under punktet smittevern står hepatitt B undersøkelse nevnt som en av flere aktuelle undersøkelser.

Man screener dessuten grupper med høy forekomst av HBV for å kartlegge HBV-status slik at man kan tilbyrådgivning mhp. å unngå smitte og kunne tilby vaksine til utsatte personer.

Pre-vaksine screening gjøres også i store grupper med lav HBV forekomst for eks elever innenfor helse/sosialektoren.

Oversikt over aktuelle grupper for HBV screening:

Aktuelle grupper:	HBV markører:		
Friske givere:			
Blodgivere	HBsAg		antiHBc
Givere av celler/vev/organer	HBsAg		anti-HBc
Pasienter:			
Preoperativt	HBsAg		anti-HBc
Før invasive prosedyrer	HBsAg		anti-HBc
Før immunosuppresjon	HBsAg	anti-HBs	anti-HBc
Før immunmodulering	HBsAg	anti-HBs	anti-HBc
Før invitro fertilisering	HBsAg		anti-HBc
HIV-positiv	HBsAg	anti-HBs	anti-HBc
Hemodialysepasienter: før oppstart:	HBsAg	anti-HBs	anti-HBc
Hemodialysepasienter: kontroll:	HBsAg		anti-HBc
Risikogrupper:			
Gravide med definert risiko	HBsAg	(anti-HBs)	anti-HBc
Innvandrere fra endemisk område	HBsAg	anti-HBs	anti-HBc
Adopsjonsbarn fra endemisk område	HBsAg	anti-HBs	anti-HBc
Rusmisbrukere	HBsAg	anti-HBs	anti-HBc
Innsatte i fengsel	HBsAg	anti-HBs	anti-HBc
MSM	HBsAg	anti-HBs	anti-HBc
Før HBV vaksinasjon:			
Studenter innen helsesektoren	HBsAg	anti-HBs	anti-HBc
Studenter ved politihøyskoler	HBsAg	anti-HBs	anti-HBc
Smitteutsatte:			
Familiekontakter til HBsAg positiv person	HBsAg	anti-HBs	anti-HBc

Diskusjonstemaer: Hvilke markører skal undersøkes?

Bør all HBV- screening være lik?

Er det like kriterier for screening over hele landet?

Gjøres det unødvendig HBV-screening i lavprevalente grupper, for eks. før vaksinasjon?

Vil innføring av HBV-vaksine i barneprogrammet gi gevinst i form av mindre behov for og/eller enklere screening?

Referanser:

1. Smittevernloven, Helse og omsorgsdepartementet, 1994, LOV-1994-08-05-55
www.lovdatab.no/all/tl-19940805-055-003.html
2. Blodforskriften, Helse og omsorgsdepartementet, 2005
www.lovdatab.no/for/sf/ho/ho-20050204-0080.html

3. Veileder for transfusjonstjenesten i Norge, Sosial og helsedirektoratet, 2005
[www.Shdir.no/publikasjoner/veileder/veileder_for_transfusjonstjenesten i Norge_2603](http://www.Shdir.no/publikasjoner/veileder/veileder_for_transfusjonstjenesten_i_Norge_2603)
4. Forskrift om krav til kvalitet og sikkerhet ved håndtering av humane celler og vev, Helse og omsorgsdepartementet, 2006, hefte 5 (Merknader)
www.lovdata.no/for/sf/ho/to-20060407-0391-007.html
5. Strategimøte 2003: Diagnostikk av virusinfeksjoner hos gravide og nyfødte. Nasjonalt folkehelseinstitutt ISSN: 1504-0976
www.fhi.no
6. Nasjonale retningslinjer for svangerskapsomsorgen, Sosial og helsedirektoratet, 2005.
www.Shdir.no/publikasjoner/retningslinjer/retningslinjer_for_svangerskapsomsorgen_19103
7. Veileder- helsetjenestetilbud til flyktning og asylsøkere, Sosial og helsedirektoratet, 2003.
www.Shdir.no/vp/multimedia/archive/00004/1S-1022_4100a.pdf

Vaksinasjonsstrategier

Synne Sandbu

Avdeling for vaksine, Folkehelseinstituttet

En arbeidsgruppe nedsatt av Nasjonalt folkehelseinstitutt fikk i oppdrag å vurdere alle sider ved bruken av hepatitt B-vaksine i Norge og leverte sin innstilling sommeren 2007.

Det er flere mulige strategier for hepatitt B-vaksinasjon. Majoriteten av verdens land har hepatitt B-vaksine i barnevaksinasjonsprogrammet. De fleste har spedbarnsvaksinasjonsprogram, der vaksinasjon begynner enten i nyfødtperioden eller ved i 6-12-ukersalder. Noen land har tenåringsvaksinasjonsprogram og enkelte har kombinasjon av spedbarns- og tenåringsvaksinasjon. Vaksinen gis vanligvis i et tredoseprogram. Vanligste skjema er 0-1-6 måneder. De nordiske land, Storbritannia og Nederland har ikke generelt barnevaksinasjonsprogram, men vaksinerer risikogrupper. Hvert land har sine definerte risikogrupper og strategier for å få vaksinert disse.

På bakgrunn av endrete epidemiologiske forhold i Norge er nye tiltak nødvendig for å sikre et fortsatt godt og effektivt smittevern mot hepatitt B. Arbeidsgruppen anbefaler som viktigste tiltak at det innføres rutinemessig undersøkelse for hepatitt B av alle gravide kvinner. Videre anbefales at Folketrygden dekker utgiftene til hepatitt B-vaksinasjon for flere nye målgrupper: seksualpartnere til stoffmisbrukere, innsatte i fengsel, HIV-smittede, ofre for overfallsvoldtekt, sykepleiestudenter under utdanning i Norge.

Arbeidsgruppen anbefaler at hepatitt B-vaksine innføres i det allmenne barnevaksinasjonsprogrammet. Selv om det ikke er sterke medisinske og epidemiologiske grunner til å innføre hepatitt B-vaksinasjon for alle barn i Norge, er det flere forhold som til sammen taler for at et generelt vaksinasjonsprogram kan forebygge økende forekomst av akutt og kronisk hepatitt B i den delen av norsk befolkning som ikke tilhører definerte risikogrupper. Det selektive vaksinasjonsprogrammet dekker i praksis ikke alle i risikogruppene, forekomsten av hepatitt B i Norge har vært økende både pga. utbrudd blant injiserende stoffmisbrukere og økning av heteroseksuelt smittede, vellykket integrering av ungdom med innvandrerbakgrunn fra familier med høyere forekomst av kronisk bærerskap gir økt smittepress i den generelle befolkningen, og Osloundersøkelsen har vist at andelen seropositive etter gjennomgått hepatitt B i norskfødt befolkning er høyere enn forventet. Erfaringene har vist at dagens ordning med hepatitt B-vaksinasjon for barn av foreldre fra utenom lavendemiske områder kan oppfattes som stigmatiserende og vaksinasjon i barnehageavdeling med hepatitt B-smittebærer under 3 år kan lett føre til brudd på personvernet. Arbeidsgruppen anbefaler primært vaksinasjon av alle spedbarn på helsestasjonen, ved helsestasjonsbesøk som allerede er i den vanlige rutinen. Dette vil ikke overflødiggjøre screening av gravide.

Arbeidsgruppen anbefaler at spesifikt immunglobulin mot hepatitt B (HBIG) brukt som posteksponeringsprofylakse ved stikkskader, slimhinneeksponering og seksuell eksponering bare bør benyttes i de tilfellene der kilden er kjent smittebærer med hepatitt B-virus. Hurtigvaksinasjon (0, 1, 2 og 12 evt. måneder) med hepatitt B-vaksine bør fortsatt brukes som posteksponeringsprofylakse både i slike tilfeller og i tilfeller der kildens hepatitt B-status er ukjent.

Arbeidsgruppen anbefaler antistoffundersøkelse 1 måned etter fullført vaksinasjon mot hepatitt B for nyfødte barn av hepatitt B-smitteførende mødr, personer som vaksineres i yrkessammenheng (inkludert helsearbeidere), personer med spesiell risiko for hepatitt B-smitte (stoffmisbrukere, menn som har sex med menn, prostituerte, husstandsmedlemmer og seksualpartnere til kroniske smittebærere) og personer med sykdommer som gjør dem mer usatt for hepatitt B-smitte eller uheldige konsekvenser av hepatitt B-infeksjon. Personer utenfor disse risikogruppene skal vanligvis ikke testes etter vaksinasjon.

I tillegg anbefaler arbeidsgruppen noen mindre organisatoriske justeringer.

Deltakere

Navn	Adresse	E-post adresse
Regine Barlinn	Akershus Universitetssykehus	regine.barlinn@ahus.no
Trygve Tjade	Akershus Universitetssykehus	trygve.tjade@ahus.no
Hanne Nøkleby	Folkehelseinstituttet	hanne.nokleby@fhi.no
Ingeborg Aaberge	Folkehelseinstituttet	ingeborg.aaberge@fhi.no
Kathrine Stene-Johansen	Folkehelseinstituttet	kasj@fhi.no
Susanne Gjeruldsen Dudman	Folkehelseinstituttet	susanne.gjeruldsen.dudmann@fhi.no
Synne Sandbu	Folkehelseinstituttet	synne.sandbu@fhi.no
Synnøve Ljones	Furst Medisinske Laboratorium	sljones@furst.no
Liv Jorunn Sønstebø	Haugesund sjukehus Fonna	liv-jorun.sonsteby@helse-fonna.no
Elling Ulvestad	Haukeland Universitetssykehus	elling.ulvestad@helse-bergen.no
Gro Njølstad	Haukeland Universitetssykehus	gro.njoelstad@helse-bergen.no
Einar Vik	Molde Sjukehus	einar.vik@helsenr.no
Karl Wesenberg	Molde Sjukehus	karl.wesenberg@helsenr.no
Bjørn Odd Johnsen	Rikshospitalet	bjorn.odd.johnsen@rikshospitalet.no
Ellen Holter	Rikshospitalet	ellen.holter@rikshospitalet.no
Reidar Hjetland	Førde Sentralsjukehus	reidar.hjetland@helse-forde.no
Svein Arne Nordbø	St. Olavs Hospital, Trondheim	svein.nordbo@stolav.no
Elisebeth Harr	Stavanger universitetssjukehus	hael@sus.no
Pål Jenum	Sykehuset Asker og Bærum	pal.jenum@sabh.no
Helvi Holm Samdal	Sykehuset Buskerud, Drammen	sahe@sb-hf.no
Krisztina Papp	Sykehuset Buskerud, Drammen	
Angela Kuemmel	Sykehuset i Levanger	
Anne-Lise Bruu	Sykehuset i Vestfold	anne-lise.bruu@siv.no
Carola Grub	Sykehuset Innlandet, Lillehammer	carola.grub@sykehuset-innlandet.no
Anita Kanestrøm	Sykehuset Østfold, Fredrikstad	anikan@so-hf.no
Ståle Tofteland	Telelab	staale.tofteland@sshf.no
Dagfinn Skaare	Telelab	dagfinn.skaare@telelab.no
Dag Hvidsten	Universitetssykehuset Nord-Norge	dag.hvidsten@unn.no
Hanne Husom Haukland	Universitetssykehuset Nord-Norge	mlabh@rito.no
Ivar Ørstavik	Furst Medisinske Laboratorium	
Didrik F. Vestrheim	Folkehelseinstituttet	didrik.frimann.vestrheim@fhi.no
Inger Sofie Samdal Vik	Folkehelseinstituttet	inger.sofie.samdal.vik@fhi.no
Gunnar Hoddevik	Folkehelseinstituttet	hoddevik.gunnar@fhio.no
Liisa Mortensen	Nordlandssykehuset	Liisa.mortensen@nlsh.no
Tore J. Gutteberg	Universitetssykehuset Nord-Norge	tore.gutteberg@unn.no
Anne Grete Skar	Ullevål universitetssykehus	AnneGrete.Skar@ulleva.no
Kjell Skaug	Folkehelseinstituttet	kjell.skaug@fhi.no

Utgitt av Nasjonalt folkehelseinstitutt
Divisjon for smittevern

Bestilling:
Nasjonalt folkehelseinstitutt
Postboks 4404 Nydalen
0403 Oslo
Telefon: 21 07 82 00
Telefaks: 21 07 81 05

ISBN 978- 82-8082-275-8 trykt utgave
ISBN 978- 82-8082-276-5 elektronisk utgave
Opplag: 100