

Effektiviteten af selektiv antenatal screening for hepatitis B blandt gravide kvinder i Danmark

1. reservelæge Lise Jensen, overlæge Carsten J. Heilmann, overlæge Else Smith, overlæge Per S. Wantzin, overlæge Birgit Peitersen, overlæge Tom Weber & forskningschef Kim Krosgaard

H:S Hvidovre Hospital, Klinisk Forskningsenhed, Børneafdelingen, Gynækologisk-obstetriske Afdeling, H:S Rigshospitalet, Pædiatrisk Klinik II, Statens Serum Institut, Epidemiologisk Afdeling, og Hillerød Sygehus, Klinisk Immunologisk Afdeling

Resumé

Introduktion: Prævalensen af hepatitis B-virus (HBV)-infektion i Danmark er ikke kendt, men forventes at være lav (omkring 0,1%) baseret på tidligere undersøgelser. Perinatal smitte resulterer oftest i kronisk HBV-infektion. Smitteoverførsel kan forhindres effektivt ved vaccination umiddelbart efter fødslen. Screening af gravide for HBV-infektion foregår ved selektiv screening af kvinder med særlig risiko for HBV-infektion i forbindelse med første svangreundersøgelse. Formålet med denne undersøgelse var at evaluere effekten af den selektive antenatale screening og at studere forekomsten af HBV og hepatitis C-virus (HCV) blandt gravide kvinder.

Materiale og metoder: I alt 4.098 gravide kvinder fra Københavnsområdet blev inkluderet i studiet. Blodprøver blev undersøgt for HBsAg, anti-HBc og anti-HCV. Ved journalgennemgang blev det undersøgt, om der var screenet for HBV-infektion ved egen læge.

Resultater: Blandt de 4.098 kvinder fandtes 18 (0,4%, 95% konfidensinterval (CI) 0,3-0,7) HBsAg-positive. Kun 13 (72%) af disse blev identificeret som HBsAg-positive ved den selektive screening. Yderligere 115 (2,8%, 95% CI 2,3-3,4) var anti-HBc-positive. Femoghalvfems (83%) af disse havde en kendt risiko for hepatitis B. Kun 72 (63%) af de 115 var screenet for HBsAg.

Diskussion: Screeningsstrategien resulterede således i, at kun to tredjedele af kvinderne med positive markører var blevet undersøgt. Selv med en optimal selektiv screeningsprocedure ville nogle af kvinderne med positive markører ikke være blevet identificeret før fødslen.

Hepatitis B-virus (HBV) spiller en vigtig rolle for sundhedstilstanden i verden. Det vurderes, at 350-400 mio. mennesker er kroniske bærere, og at 2 mia. globalt har haft infektionen [1, 2]. I nogle områder er bærerfrekvensen op til 20%. I Vesteuropa er bærerfrekvensen lav (<2%) [3-6]. Kronisk HBV-infektion kan medføre cirrose og hepatocellulært karcinom og vurderes at medføre 1-2 mio. dødsfald om året verden over [7].

Blandt de hyppigste smitemåder er vertikal transmission.

Risikoen for transmission fra en HBeAg-positiv mor til hendes barn er på omkring 90%. Hvis et barn smittes i forbindelse med fødslen, er der omkring 90% risiko for, at det får kronisk infektion [8, 9]. Perinatal transmission kan forebygges ved immunisering af det nyfødte barn [10]. Identifikation af gravide med kronisk HBV-infektion og immunisering af deres børn er en vigtig del af den danske forebyggelsesstrategi.

Prævalensen af HBV-infektion i Danmark er ukendt, men forventes at være lav (0,1%) [11, 12, 13]. De sidste større epidemiologiske studier blev udført for 30 år siden [13, 14]. Siden har eksponeringen for HBV formentlig ændret sig på grund af ændret demografi og øget mobilitet i befolkningen.

Screening for HBV af gravide kvinder i Danmark er selektiv og tilbydes kun til kvinder, som vurderes at have en risiko i henhold til retningslinjer fra Sundhedsstyrelsen [15]. Siden 1998 har de praktiserende læger haft ansvaret for at udføre denne screening i forbindelse med første svangreundersøgelse. Før 1998 var det den gynækologisk-obstetriske afdelings ansvar. Studier fra andre lande har vist, at selektiv screening ofte svigter [16-18].

Dette studies formål var at evaluere effekten af den nuværende selektive screeningsstrategi for HBV-infektion blandt gravide i Danmark.

Materiale og metoder

Alle gravide på Hvidovre Hospital blev i en etårsperiode (oktober 2000 til oktober 2001) tilbudt undersøgelse for hepatitis i forbindelse med, at de kom til rutinemæssig ultralydskanning omkring 18. gestationsuge. Kvinder med risiko for HBV-infektion skulle være identificeret ved første svangreundersøgelse. Således interfererede studiet ikke med det selektive screeningsprogram. Gravide med kendt intravenøst stofmisbrug indgik ikke i studiet.

I forbindelse med blodprøvetagningen udfyldte kvinderne et enkelt spørgeskema omhandlende risikofaktorer. En blodprøve blev undersøgt for HBsAg, anti-HBc og anti-HCV. HBsAg-positive prøver blev yderligere undersøgt for HBeAg/anti-HBe og HBV-DNA. Anti-HCV-positive prøver blev konfirmeret med recombinant immunoblot assay (RIBA). RIBA-positive og -inkonklusive prøver blev testet for HCV-RNA [19].

Journalerne for kvinder med positive markører blev gennemgået, og oplysninger om screening hos egen læge blev indhentet.

Resultater

I alt 4.503 kvinder kom til den rutinemæssige profylaktiske ul-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Tabel 1. Gravide kvinder fordelt på risikofaktorer for hepatitis-B-infektion og resultater af HBsAg- og anti-HBc-screening.

| Risiko | Inkluderet i studiet n (%) | HBsAg-positive kvinder n (%) | Anti-HBc-positive og HBsAg-negative kvinder n (%) |
|--|-------------------------------|---------------------------------|---|
| Mor fra højendemisk område | 209 (5,1) | 11 (0,3) | 48 (1,2) |
| Mor fra område med intermediaær forekomst | 600 (14,6) | 7 (0,2) | 42 (1,0) |
| Far fra højendemisk og mor fra lavendemisk område | 42 (1,0) | – | 1 (0,0) |
| Far fra område med intermediaær forekomst og mor fra lavendemisk område | 222 (5,4) | – | 4 (0,0) |
| Mor og far fra lavendemisk område | 3.012 (73,5) | – | 20 (0,5) |
| Ukendt oprindelsesland | 13 (0,3) | – | – |
| Total | 4.098 (100) | 18 (0,4) (95 % CI 0,3-0,7) | 115 (2,8) (95% CI 2,3-3,4%) |

95% CI: 95% sikkerhedsintervaller.

Tabel 2. Gravide kvinder, der var positive for HBsAg og anti-HBc fordelt på risiko og screening.

| | HBsAg-positive gravide kvinder n = 18 (%) | Anti-HBc-positive og HBsAg-negative gravide kvinder n = 115 (%) |
|--|---|--|
| Risiko for HBV ifølge de nationale retningslinjer | 18 (100) | 95 (83) |
| Kvinder med risiko, der blev screenet efter retningslinjerne | 15 (83) | 72 (63) |
| Screenet, men resultatet blev mistolket eller manglede | 3 (17) | 13 (11) |
| HBV-infektion identificeret gennem screeningen | 12 (67) | – |

HBV: hepatitis B-virus

tralydskanning. Af disse kvinder deltog 4.098 (91%) i studiet. 20% var fra lande med højere prævalens af HBsAg end i Danmark.

Af de 4.098 kvinder var i alt 18 HBsAg-positive (0,4%, 95% konfidensinterval (CI) 0,3-0,7%) (Tabel 1). Sytten var født i områder med en højere prævalens af HBV-infektion end i Danmark og en var født i Danmark af forældre fra et endemisk område. Femten (83%) kvinder var testede for HBsAg i det selektive screeningsprogram (Tabel 2). For to af disse kvinder blev resultaterne forkert tolket af gynækologen eller den praktiserende læge, således at det ikke fremgik af journalerne, at kvinderne havde kronisk HBV-infektion.

Af de 4.098 kvinder var i alt 115 (2,8%, 95% CI 2,3-3,4%) anti-HBc-positive (og HBsAg-negative) som tegn på tidligere HBV-infektion. Femoghalvfems af de 115 (83%) var ifølge Sundhedsstyrelsens retningslinjer i risiko for at få HBV-infektion, idet 90 af kvinderne var fra områder med øget forekomst af HBV-infektion, og fem af kvinderne havde en partner fra et sådant område. Blandt de 115 kvinder var 37% ikke screenet via egen læge. For 19 (17%) af kvinderne med positiv anti-HBc blev der ikke fundet nogen umiddelbar risikofaktor for HBV-infektion.

Tre kvinder var anti-HCV- og HCV-RIBA-positive. Alle tre var negative for HCV-RNA. En var tidligere behandlet for kronisk hepatitis C. De andre havde formentlig tidligere haft en selvlimiterende HCV-infektion, da de flere gange blev fundet HCV-RNA-negative. To af de tre havde kendt tidligere eksposition fra et sygehus i udlandet.

Diskussion

Dette er det første større danske studie i over 30 år af forekom-

sten af markører for HBV-infektion i en yngre rask population. Studiet viser, at blandt gravide kvinder i Storkøbenhavn er prævalensen af HBsAg-bærere fire gange højere end antaget. Gravide kvinder med kendt intravenøst stofbrug var ikke inkluderet i studiet, hvorfor den reelle prævalens i området kan være højere. I studiet havde i alt 133 (3,2%) kvinder positive HBV-markører og var således tidligere smittet med hepatitis B. De fleste af kvinderne havde en kendt risiko for HBV-infektion, men 19 kvinder (14%, 95% CI 9-21%) havde ikke nogen kendt risiko. Således kunne disse kvinder selv i et optimalt fungerende selektivt screeningsprogram have haft risiko for vertikal overførsel af HBV.

Den høje deltagelse (91%) indikerer, at gravide kvinder i Danmark er motiverede for screeningen.

Kommunikationen af screeningsresultaterne fra den praktiserende læge til den obstetriske afdeling udgjorde et problem. Generelt blev blodprøverne taget samtidig med første svangreundersøgelse, således kom svaret først senere og blev ofte ikke kommunikeret videre til den obstetriske afdeling. Endvidere var svaret fra den praktiserende læge, når det forelå, ikke altid entydigt. I området for dette studie har praktiserende læger, jordemødre, obstetrikere og pædiatere i de senere år haft meget fokus på hepatitis B. I et mindre, retrospektivt studie havde man et år forinden antydnet, at screeningsprogrammet ikke fungerede optimalt, og at proceduren burde evalueres [20].

Studiet blev udført i et storbyområde med en høj andel af immigranter og en formodet højere prævalens af HBV-infektion end i de fleste andre egne af Danmark. Omkring 5% af kvinderne kom således fra højendemiske områder og 15% fra områder med intermediaær forekomst af HBV-infektion. Der

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

er imidlertid ingen grund til at tro, at den selektive screening fungerer bedre andre steder i Danmark, hvor opmærksomheden på HBV-infektion formentlig er mindre. Selv om antallet af HBsAg-positive er lavt, vil det kunne stige i fremtiden på grund af øget globalisering. Forebyggelse af perinatal transmission spiller en vigtig rolle for den globale eliminering af kronisk HBV-infektion. Universel screening blandt gravide, som udføres i en lang række andre lande, ville gøre det muligt helt at undgå perinatal smitteoverførsel. HBV-vaccination som del af børnevaccinationsprogrammet ville minimere risikoen for horisontal smitte, men det ville tage mindst en generation, før den perinatale transmission ville blive reduceret.

Prævalensen af HCV-infektion blandt gravide var meget lav i dette studie, hvilket tyder på, at screening for HCV blandt gravide ikke er nødvendig.

Korrespondance: Lise Jensen, Klinisk Forskningsenhed, H:S Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre. E-mail: lise@dadlnet.dk

Antaget: 27. april 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

This article is based on a study first reported in the Scandinavian Journal of Infectious Diseases 2003;35:378-82

Litteratur

1. Kane MA. Global programme for control of hepatitis B infection. *Vaccine* 1995;13 (suppl 1):S47-9.
2. <http://www.who.int/vaccines-surveillance/graphics/htmls/hepbprev.htm/> feb 2003
3. Krogsgaard K, Christiansen CB, Smith E. Akut og kronisk hepatitis B og C infektion, del 1. *EPI-NYT* 2001, nr. 5.
4. Lemcke A, Smith E. Kronisk hepatitis B 2000-2001. *EPI-NYT* 2002, nr. 34.
5. Lemcke A. Akut hepatitis B 2000-2001. *EPI-NYT* 2002, nr. 42.
6. Christenson B, Böttiger M, Grillner L. The prevalence of hepatitis B in Sweden; a statistical serosurvey of 3381 Swedish inhabitants. *Epidemiol Infect* 1997;119:221-5.
7. Yang H-I, Lu S-N, Liaw Y-F et al. Hepatitis Be antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002;347:168-74.
8. Beasley RP, Trepo C, Stevens CE et al. The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *Am J Epidemiol* 1977;105:94-8.
9. Edmunds WJ, Medley GF, Nokes DJ et al. The influence of age on the development of the hepatitis B carrier state. *Proc R Soc Lond B* 1993;253:197-201.
10. Beasley RP, Hwang L-Y, Lee GC-Y et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infection with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983;ii:1099-102.
11. Krogsgaard K. Screening for hepatitis B. *Ugeskr Læger* 2002;164:159-62.
12. Dickmeiss E, Christiansen AH, Smith E. Screening af donorblod for virale markører. *Ugeskr Læger* 2001;163:2623-8.
13. Skinhøj P, Olesen H, Cohn J et al. Hepatitis-associated antigen in pregnant women. *Acta Pathol Microbiol Scand Sect B* 1972;80:362-6.
14. Skinhøj P. Epidemiology of hepatitis B and antibody in hospital patients in Copenhagen. *Scand J Infect Dis* 1975;7:85-9.
15. Svangreomsorg. Retningslinier og redegørelse. København: Sundhedsstyrelsen, 1998.
16. Sweet LE, Brown MG, Lee SH et al. Hepatitis B prenatal screening survey, Nova Scotia, 1990-1991. *Can J Public Health* 1993;84:279-82.
17. Boxall E. Screening of pregnant women for hepatitis B. *Vaccine* 1998;16:S30-3.
18. Grosheide PM, Klokman-Houweling JM, Conyn-van Spaendonck MAE. National Hepatitis B Steering Committee. Programme for preventing perinatal hepatitis B infection through screening of pregnant women and immunizing infants of infected mothers in the Netherlands, 1989-1992. *BMJ* 1995;311:1200-2.
19. Krarup HB. A quantitative HCV-PCR test for routine diagnostics. *Scand J Lab Invest* 1998;58:415-22.
20. Juil MN, Weber T, Høgh B. Hepatitis B-screening af gravide kvinder og opfølgende vaccination af HBsAg-positive mødre. *Ugeskr Læger* 2001;163:2482-4.

POEMS-syndrom

Reservelæge Laima Sadauskiene & overlæge Jørgen Lindholm

Holstebro Centralsygehus, Medicinsk Afdeling

Polyneuropati, organomegali, endokrinopati, M-komponent, *skin disorder* (POEMS)-syndrom er et karakteristisk sygdomsbillede, først beskrevet i 1956 [1]. Det er ikke tidligere omtalt i dansk litteratur, hvorfor der her gives en kort oversigt på basis af en sygehistorie.

Sygehistorie

En 50-årig kvinde fik omkring 1995 symptomer på motorisk og sensorisk polyneuropati. En elektromyografi bekræftede tilstedeværelsen af en demyeliniserende neuropati. Spinalproteinkoncentrationen var forhøjet (1,53 g/l) uden pleocytose. Årsagen kunne ikke fastslås. Behandling med carbamazepin,

amitriptylin, plasmaferese, glukokortikoid, gabapentin og immunoglobulin blev forsøgt uden virkning.

Cirka fire år efter sygdommens debut blev der på en medicinsk afdeling konstateret pleuraeksudat, perifere ødemer og hepatosplenomegali. Plasmakoncentrationen af thyroideastimulerende hormon var forhøjet, og plasmakoncentrationen af frit-T4 var nedsat. Patienten blev udskrevet med levothyroxin.

Nogle måneder senere blev patienten indlagt her i kummerlig tilstand med minutter varende spastiske kramper, bevidsthedstab, urinafgang og apnø. Blodtrykket var omkring 80/60 mmHg. Huden var af læderagtig konsistens, mørkpigmenteret med akrocyanose. Elektroencefalogram (eeg), CT og MR-skanning af cerebrum viste normale forhold. Biokemisk forelå der hyponatriæmi (126 mmol/l). Diagnosen Addisons sygdom kunne bekræftes ved en kort adrenokortikotrop hormon (ACTH)-test og en høj spontan plasmakoncentration