

Selektiv hepatitis B-screening af gravide i Danmark

Reservelæge Charlotte Myrup,
reservelæge Charlotte C. Thim Hansen, overlæge Else Andersen
& afdelingslæge Ellinor A. Hellmuth

Hillerød Sygehus, Pædiatrisk Afdeling og Gynækologisk-obstetrisk Afdeling

Resume

Introduktion: Formålet med undersøgelsen var at evaluere implementeringen af den nuværende selektive screening for hepatitis B-infektion hos gravide kvinder, der selv eller hvis partnere har oprindelse i intermediaer- eller højendemiske hepatitis B-områder. Samt at undersøge om børn født af Hepatitis B-bærere får behandling med immunglobulin og vaccination.

Materiale og metoder: Der blev foretaget et retrospektivt studie af 1.924 fødselsanmeldelser fra kvinder, der havde født i perioden mellem den 1. januar og den 30. juni 2000 i Frederiksborg Amt. Kvinder med fremmedklingende navne blev inkluderet. Primært blev hospitalets journaler inklusive fødejournalerne gennemgået for at finde kvindernes oprindelsesland og deres hepatitis B-screeningsstatus. Dernæst blev hospitalets klinisk immunologiske afdeling og Statens Serum Institut kontaktet for at dobbelttjekke kvindernes screeningsstatus.

Resultater: I alt 210 kvinder blev inkluderet. Kvinderne udgjorde næsten 11% af denne fødselskohorte. Otteogtres (32%) af kvinderne var blevet testet ifølge retningslinjerne. En kvinde var hepatitis B-bærer. Hendes barn havde fået immunglobulin og vaccination inden for 12 timer efter fødslen.

Konklusion: Resultaterne af studiet indikerer, at et antenatalt selektivt screeningsprogram for hepatitis B er vanskeligt at implementere i den daglige klinik. Det faktum, at kun en tredjedel af denne veldefinerede gruppe er testet for hepatitis B, understreger behovet for i Danmark at gennemføre en generel screening af alle gravide for hepatitis B.

Verdens Sundheds Organisation (WHO) har siden 1997 anbefalet, at man selv i lande med en lav forekomst af hepatitis B inkluderer en hepatitis B-vaccination i sit nationale immuniseringsprogram [1].

I Danmark er der en lav forekomst af Hepatitis B. Prævalensen af HbsAg-positive er anslået til at være 0,1-0,5%, og der anmeldes hvert år omkring 50 nye tilfælde af hepatitis B [2]. Sundhedsstyrelsens strategi har hidtil været at screene risikogrupper, der har en forventet højere prævalens af hepatitis B-positive end baggrundsbefolkningen, i stedet for at følge WHO's anbefalinger [3].

Der lever i Danmark omkring 150.000 immigranter, efterkommere af immigranter og en mindre gruppe asylansøgere

fra høj- og intermediaerendemiske hepatitis B-områder [4]. Under antagelse af at første generation af immigranter bringer deres oprindelseslands prævalens af hepatitis B-bærertilstand med sig [5, 6], har anden generation den samme risiko for perinatal transmission som deres forældregeneration, medmindre de bliver vaccineret ved fødslen.

En HbeAg-positiv mor vil med 70-95% sandsynlighed smitte sit barn perinatalt [7, 8], medmindre barnet gives immunprofylakse ved fødsel, mens omkring 5-20% af børn, der fødes af HbsAg-positive, HbeAg-negative mødre smittes perinatalt [9,10]. Den perinatale infektion er ofte asymptomatisk, men tæt ved 90% af de børn, der er smittet perinatalt, vil blive kroniske smittebærere [7, 8].

Risikoen for kronisk infektion efter perinatal infektion kan reduceres til mindre end 7%, ved at man giver barnet hepatitis B-immunglobulin og den første af fire hepatitisvaccinationer umiddelbart efter fødslen [11].

Den kroniske hepatitis B-infektion er associeret med en svært øget risiko for levercirrose og primært hepatocellulært karcinom [12]. Desuden udgør den kroniske bærertilstand en infektionsrisiko for den øvrige befolkning [13]. Smitterisikoen er primært vertikal ved intrauterin og perinatal smitte, men desuden horisontal ved smitte i og uden for familien.

I følge Sundhedsstyrelsens vejledende retningslinjer for svangre skal praktiserende læger tilbyde en gravid kvinde en test for hepatitis B, hvis hun eller hendes seksualpartner er født, opvokset eller har levet i en længere periode i et af følgende lande: Grønland, Middelhavslandene, Østeuropa, Det tidligere USSR, Asien, Central- og Sydamerika og Afrika. Hvis den gravide er HbsAg-positiv, anbefales det at behandle hendes barn umiddelbart efter fødslen med immunglobulin og vaccination [3].

Undersøgelsen blev gennemført for at evaluere implementeringen af Sundhedsstyrelsens retningslinjer vedrørende diagnosticering af mulig hepatitis B-infektion hos gravide kvinder, der selv eller hvis partnere kommer fra intermediaer- eller højendemiske hepatitis B-områder. Endvidere for at undersøge om børn født af HbsAg-positive mødre fik immunglobulin og vaccination som anbefalet.

Materiale og metoder

Fødselsanmeldelser fra alle kvinder, der havde født i Frederiksborg Amt i perioden fra den 1. januar til den 30. juni 2000 (1.924 kvinder) blev gennemgået. Alle kvinder med udenlandskklingende for- eller efternavne (dvs. ikke skandinavisk, vesteuropæisk eller nordamerikansk) blev inkluderet i undersøgelsen, i alt 273 kvinder. Alle inkluderede kvinder havde

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

født på en af de to fødeafdelinger i amtet. Hospitalsjournalerne inklusive svangrejournalerne blev gennemgået for information vedrørende oprindelsesland og hepatitis B-screeningsstatus.

Informationerne i svangrejournalen og i hospitalsjournalen var hyppigt tvetydige eller manglende. Vi indhentede supplerende oplysninger for perioden 1990 frem fra Klinisk Immunologisk Afdeling, Hillerød Sygehus, og Statens Serum Institut (SSI). I tvivlstilfælde om oprindelsesland blev kvindens praktiserende læge kontaktet.

Ud af de 273 kvinder blev 63 ekskluderet, 61 fordi de ikke tilhørte målgruppen ifølge Sundhedsstyrelsens retningslinjer for selektiv hepatitis B-screening, og de sidste to fordi de var vaccineret mod hepatitis B.

Journalerne for børn født af HbsAg-positive mødre blev gennemgået for oplysning om, hvorvidt barnet havde fået immunoglobulin og var blevet vaccineret ved fødslen. Børnenes praktiserende læge blev kontaktet vedrørende status for vaccinationerne ved 1-, 2- og 12-måneders-alderen.

Studiet, der er et kvalitetssikringsprojekt, er godkendt af Datatilsynet j.nr. 2002-41-1956.

Resultater

I alt 210 kvinder blev inkluderet i undersøgelsen grundet deres eget (207) eller deres seksualpartners (3) oprindelsesland. De 210 kvinder udgjorde omtrent 11% af de kvinder, der fødte i Frederiksborg Amt i de første seks måneder af 2000. **Tabel 1** viser kvindernes fordeling efter HbsAg-prævalensen i deres oprindelsesland.

Otteogtres (32%) af kvinderne var testet for HbsAg i deres nuværende graviditet i henhold til retningslinjerne fra Sundhedsstyrelsen, en (1,5%) af de testede kvinder var HbsAg-positiv.

Barnet, der blev født af en HbsAg-positiv mor, fik immunoglobulin og den første vaccination inden for 12 timer efter fødslen, mens den anden vaccination blev givet to uger forsinket, den tredje vaccination blev givet fire måneder forsinket, og den fjerde vaccination havde barnet ikke fået.

Ni (6,3%) af de 142 kvinder, der ikke blev testet i denne graviditet, var blevet testet for hepatitis B tidligere og var fundet HbsAg-negative. I alt 77 (37%) af de 210 kvinder var blevet testet før eller i løbet af den aktuelle graviditet.

Diskussion

I Frederiksborg Amt, der både geografisk og administrativt udgør en veldefineret enhed, lykkedes det praktiserende læger, konsulterende jordemødre og øvrigt hospitalspersonale at få testet 32% af de gravide kvinder, der alene ud fra deres navne kunne formodes at have tilknytning til et land med intermediaær eller høj prævalens af hepatitis B. Ud af denne veldefinerede og nemt identificerbare risikogruppe blev 68% ikke testet ifølge Sundhedsstyrelsens vejledende retningslinjer. Det faktum, at 64% af kvinderne fra højendemiske områder var testet (Tabel 1), viser, at der har været nogen fokus på hepatitis B-screening. På den anden side blev kun 29% af kvinderne fra intermediaærendemiske områder testet, hvilket tyder på, at risikopopulationen er vanskelig at identificere.

I et tidligere studie af gravide kvinder tilknyttet Hvidovre Hospital blev 71% af de kvinder, der tilhørte en risikogruppe, testet for HbsAg under graviditeten [14], og i en senere undersøgelse i samme område blev en ud af tre kvinder, der tilhørte målgruppen for selektiv screening ikke testet [15].

Problemer med identificering af risikogrupper

Kvinder, der blev inkluderet i studiet, blev fundet på grund af deres navns fremmede klang. Dernæst blev information om deres oprindelsesland indhentet. Denne metode blev valgt, fordi journaler og svangrejournaler ikke generelt indeholder information om personens oprindelsesland. Ulempen ved denne metode er, at kvinder, der ved ægteskab eller adoption har fået nordiske navne, men tilhører målgruppen for hepatitis B-screening, ikke blev fundet. Endvidere tager man med inklusionskriterierne ikke højde for de kvinder, der grundet profession, seksualpraksis, misbrug eller rejser er i risiko for at være bærere af hepatitis B, og som indgår i Sundhedsstyrelsens målgruppe for selektiv hepatitis B-screening [3]. Ifølge vores undersøgelse skulle mindst 11% af populationen have været testet. Grundet ovenstående forhold må de 11% betragtes som et minimumstal.

I Danmark har man indtil nu foretrukket at følge er højrisikostategien i stedet for WHO's anbefalinger [3]. Fordelen ved højrisikostategien er, at indsatsen koncentrerer sig om en gruppe af befolkningen, der har en højere prævalens end baggrundsbefolkningen. Højrisikostategien synes at være den logiske løsning i en befolkning som den danske med en lav prævalens af hepatitis B, men højrisikogruppestrategien er i virkeligheden en meget resursekrævende strategi. Strategiens succes afhænger af sundhedspersonalets evne til at identificere en risikopatient, hvilket kan være vanskeligt [16]. Hvis alle kvinder, der tilhører risikogruppen, skal findes og testes, skal svangrejournalen indeholde oplysninger om oprindelsesland, barnefaderens oprindelsesland, kvindens seksualpartner, misbrugsanamnese, profession og rejser, og sundhedspersonalet skal være fokuseret på den gravide kvindes risiko for at smitte barnet med hepatitis B. Ansvar for den prænatale hepatitis B-screening blev i 1998 flyttet fra de specialean-

Tabel 1. Kvindernes fordeling i forhold til oprindelseslandets prævalens af HbsAg.

| Prævalens af HbsAg i oprindelseslandet | Antal kvinder (%) der er blevet testet for HbsAg | Antal kvinder (%) der ikke er blevet testet for HbsAg | Total |
|--|--|---|-------|
| Høj | 14 (64) | 8 (36) | 22 |
| Intermediær | 54 (29) | 131 (71) | 185 |
| Lav | 0 (0) | 3 (100) | 3 |
| Total | 68 (32) | 142 (68) | 210 |

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

svarlige obstetriske afdelinger til de praktiserende læger [3] uden en forudgående evaluering af kvaliteten af den eksisterende screening, det er derfor svært, at vurdere, om omfordelingen af ansvaret har betydet en forbedring eller en forringelse af screeningen. I indeværende undersøgelse burde kvinderne have været lette at identificere i lægepraksis ud fra deres navn og/eller etniske fremtoning. Alligevel blev kun 32% af kvinderne testet for hepatitis B.

I andre studier har man tillige påvist, at kommunikationen af screeningsresultater fra den praktiserende læge til den obstetriske afdeling er et problem i klinisk praksis [15].

Økonomiske aspekter af generel screening

11% af undersøgelsespopulationen skulle ifølge retningslinjerne have været testet for hepatitis B grundet deres etnicitet. Hvis det heraf estimeres, at minimum 10% af fødselskohorten i Danmark skal testes for hepatitis B ifølge Sundhedsstyrelsens retningslinjer, ville prisen for risikoscreening være på omkring 1,3 mio. kr. pr. år givet en pris på 207 kr. pr. kvinde (SSI-prisen for prænatal screening for hepatitis B pr. kvinde i 2003) og en fødselskohorte på 65.000 [17].

Den estimerede pris for generel hepatitis B-screening er 30 kr. pr. kvinde, dvs. ca. 2 mio. kr. pr. år ved en fødselskohorte på 65.000 kvinder. Denne sammenligning tager kun analyseprisen i betragtning, men det har tidligere været vist, at en generel screening for hepatitis B er økonomisk rentabel selv i et område med lav forekomst som det danske [5].

Det næste væsentlige spørgsmål er, hvordan man kan sikre, at et barn født af en hepatitis B-positiv mor bliver vaccineret ved fødslen og efter en, to og 12 måneder? Den 19. oktober 2001 blev vaccinen gratis for børn født af mødre med kronisk hepatitis B [18], og dermed blev en vigtig forhindring fjernet, men tilbuddet tager ikke højde for den horisontale smitte i familien, idet det kun gælder for børn under to år.

Det danske børnevaccinationsprogram har en høj tilslutning i befolkningen. En medicinsk teknologivurdering er blevet gennemført for at evaluere konsekvenserne af at introducere en hepatitis B-vaccination i børnevaccinationsprogrammet i Danmark [19]. Det faldt ikke ind under undersøgelsens formål at evaluere betydningen af en effektiv hepatitis B-screening af gravide. Vaccination mod hepatitis B mindsker ikke risikoen for perinatal smitte, medmindre vaccinationen gives inden for 24 timer efter fødslen.

Konklusion

Undersøgelsens resultater indikerer, at den prænatale selektive hepatitis B-screening ikke er effektiv. Identificering af hepatitis B-positiv kvinder er en forudsætning for at sikre deres børn en effektiv profylaktisk behandling ved fødslen. Den prænatale screening for hepatitis B trænger til at blive strammet op. En nem og formentlig i det lange løb den mest økonomiske løsning er at indføre en generel screening af gravide kvinder for hepatitis B. Sundhedsstyrelsen indførte pr. 1.

november 2005 en generel screening af gravide for hepatitis B i en testperiode på to år [20]. Når en generel prænatal screening indføres, er det vigtigt at udtænke og implementere nationale procedurer for at sikre kommunikationen af testresultater imellem de forskellige sektorer i sundhedsvæsnets. For at højne kvaliteten i sundhedsvæsnets er det hensigtsmæssigt at gennemføre en evaluering både før og efter fremtidige ændringer i ansvarsfordelingen mellem de enkelte sektorer i sundhedsvæsnets.

Korrespondance: *Charlotte Myrup*, Trianglen 7, 2. th, DK-2100 København Ø. E-mail: *cmy@ssi.dk*

Antaget: 30. november 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelse: Forfatterne takker Klinisk Immunologisk Afdeling, Hillerød Sygehus og Virologisk Afdeling Statens Serum Institut for deres samarbejde.

Litteratur

1. Kane M. Global programme for control of hepatitis B infection. *Vaccine* 1995;13(suppl 1):S47-S49.
2. Statens Serum Institut. Epi-nyt uge 4, 2005.
3. Sundhedsstyrelsen. Svangreomsorg. Retningslinier og redegørelse. København: Sundhedsstyrelsen, 1998.
4. Statistisk årbog 2000, tabel 43. København: Danmarks Statistik, 2000.
5. Dwyer MJ, McIntyre PG. Antenatal screening for hepatitis B surface antigen: an appraisal of its value in a low prevalence area. *Epidemiol Infect* 1996; 117:121-31.
6. Newell ML, Thorne C, Pembrev L et al. Antenatal screening for hepatitis B infection and syphilis in the UK. *BMJ* 1999;106:66-71.
7. Stevens CE, Neurath RA, Beasley RP et al. HBeAg and anti-HBe detection with radioimmunoassay: correlation with vertical transmission of hepatitis B virus in Taiwan. *J Med Virol* 1979;3:237-41.
8. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J et al. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med* 1975:771-4.
9. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:351-66.
10. Beasley RP, Hwang LY. Postnatal infectivity of hepatitis B surface antigen-carrier mother. *J infect Dis* 1983;147:185-90.
11. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immunoglobulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983;12:1099-102.
12. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. *Lancet* 1981;21:1129-33.
13. Kane M. Global status of HB immunization, 1998. *Acta Gastroenterol Belg* 1998;LXI:237.
14. Jull MN, Weber T, Høgh B. Hepatitis B-screening af gravide kvinder og opfølgende vaccination af børn af HBsAg-positiv mødre. *Ugeskr Læger* 2001; 163:2482-4.
15. Jensen L, Heilmann C, Smith E 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? *Scand J Infect Dis* 2003;35:378-82.
16. Boxall EH. Antenatal screening for carriers of hepatitis B virus. *BMJ* 1995; 311:1178-9.
17. Danmarks Statistik. Befolkning og valg, nr. 2, 2004.
18. Sundhedsstyrelsen. Vejledning om forebyggelse mod viral hepatitis. København: Sundhedsstyrelsen, 2002.
19. Krogsgaard K, Gjørup I, Plesner AM et al. Indførelse af hepatitis B-vaccination som en del af børnevaccinationsprogrammet i Danmark. En medicinsk teknologivurdering. København: Sundhedsstyrelsen, 2003.
20. Statens Serum Institut. Epi-nyt, uge 25, 2005.