

Strategimøte 6. november 2014
Laboratoriediagnostikk
ved hepatitt B- og C-
virusinfeksjoner
– nye oppdateringer

Program

Oppsummering

Abstrakter

Redaktører:

Susanne G. Dudman, Nasjonalt folkehelseinstitutt

Helvi Holm Samdal, Oslo universitetssykehus Ullevål

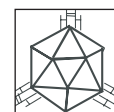
Regine Barlinn, Nasjonalt folkehelseinstitutt

Elisebet Haarr, Stavanger Universitetssykehus

Andreas Christensen, St Olavs Hospital

Svein Arne Nordbø, St Olavs Hospital

Dag Hvidsten, Universitetssykehuset Nord-Norge



STRATEGIMØTE

LABORATORIEDIAGNOSTIKK VED HEPATITT B- OG C-VIRUSINFEKSJONER - NYE OPPDATERINGER

PROGRAM

OPPSUMMERING

ABSTRAKTER

Redaktører:

Susanne G. Dudman, Nasjonalt folkehelseinstitutt
Helvi Holm Samdal, Oslo universitetssykehus Ullevål
Regine Barlinn, Nasjonalt folkehelseinstitutt
Elisebet Haarr, Stavanger Universitetssykehus
Andreas Christensen, St Olavs Hospital
Svein Arne Nordbø, St Olavs Hospital
Dag Hvidsten, Universitetssykehuset Nord-Norge

Referansegruppen for ekstern kvalitetssikring i virologi og serologi

ISBN trykt utgave: 978-82-8082-680-0
ISBN elektronisk utgave: 978-82-8082-681-7

Liste over forkortelser

ALAT: alanin aminotransferase

Anti-HAV: antistoff mot hepatitt A-virus

Anti-HBc: antistoff mot hepatitt B kjerneantigen (core)

anti-HBc alene: også kalt «core-alene» er anti-HBc positiv, men verken anti-HBs eller HBsAg er påvisbart

Anti-HBe: antistoff mot hepatitt Be-antigen

Anti-HBs: antistoff mot hepatitt B-overflateantigen (surface)

ASAT: aspartat aminotransferase

cccDNA: covalent closed circular DNA

CDC: Centre for Disease Control, det amerikanske smittevernseteret

CLIA: kjemiluminescenssteknikk

Core-alene: anti-HBc-positiv, og både anti-HBs og HBsAg-negativ.

Cut off: Grenseverdi, grense

DAA: direktevirkende antivirale medikamenter

DNA: Deoksyribonukleinsyre

ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay

HBsAg: hepatitt B overflateantigen (surface)

HBeAg: hepatitt B eantigen

HBIG: hepatitt B immunglobulin

HBV: hepatitt B-virus

HCC: hepatocellulært carcinom

HCV: hepatitt C-virus

HCV-Ag: hepatitt C-antigen

HDV: hepatitt deltavirus (hepatitt D-virus)

hiv: humant immunsviktivirus

IE: Internasjonal enhet

IL28B: Interleukin 28B

IFN: Interferon

IVF: In vitro-fertilisering

MSIS: Meldesystem for infeksjonssykdommer

NA: nukleos(-t)id analog

NS: non-structural / ikke-strukturelt protein

OBI: okkult hepatitt B infeksjon er definert som vedvarende tilstedeværelse av HBV genom i lever (med påvisbart eller ikke påvisbart virus i serum) hos individer som tester negativt for HBsAg (med eller uten påvisbart anti-HBs).

PCR: polymerase chain reaction, polymerasekjedereaksjon

qHBsAg: kvantitativ HBsAg

RIBA: rekombinant immunoblot test

RNA: ribonukleinsyre

s/co: signal/cutoff (grenseverdi)

SVR: sustained virologic response

Innholdsfortegnelse:

Liste over forkortelser.....	3
Forord.....	7
Program:	9
SAMMENDRAG OG ANBEFALINGER	11
ABSTRAKTER	21
Nye utfordringer ved kronisk HBV. Nytte av HBsAg kvantitering.....	22
Erfaringer med HBsAg-kvantitering og HBV-DNA-kvantitering, med fokus på førstnevnte	23
Diagnostikk av okkult HBV og anti-HBcore alene. Nytte av genotyping, precore og resistensundersøkelse. HDV diagnostikk.	25
Oppfølging av okkult HBV og anti-HBcore alene pasienter	32
HCV diagnostikk: Nytte av antigenest, IL28 og resistensundersøkelse	35
Nytten av HCV immunblot	41
Utredning/oppfølging av kronisk HBV og HCV hos gravide og spesielle pasientgrupper	43
Utredning av HBV og HCV hos nyfødte og barn med kronisk infeksjon	45
Undersøkelse og oppfølging av HBV og HCV reaktive blodgivere.	47
Ringtestspørsmål vedrørende besvarelse og kommentering av anti-HBc reaktivitet og kronisk HBV.	49
Deltakerliste	51

Forord

I regi av «Referansegruppe for ekstern kvalitetssikring i virologi og serologi» ble det holdt strategimøte om laboratoriediagnostikk ved HBV- og HCV-infeksjoner den 6. november 2014 Gjestehuset, Lovisenberg sykehus i Oslo.

De forrige strategimøtene om HBV og HCV ble holdt henholdsvis i 1998 og 2007. Siden den gang har diagnostikken for disse virushepatittene vært i konstant utvikling, og Referansegruppen vurderte at det nå var behov for et nytt møte.

Årets rapport er en videreføring og oppdatering av laboratoriediagnostikken og må sees i sammenheng med tidligere års strategirapporter.

Bakgrunnen for at et nytt strategimøte i 2014 ble holdt, var at enkelte analysemetoder er byttet ut med nyere metoder og at det kreves nær kommunikasjon med klinikere i dette feltet slik at foredragsholdere fra klinikken var invitert. Programmet var satt sammen for å sette fokus på nye oppdateringer, og hensikten var ikke å gi en fullstendig oversikt over virologien ved HBV- og HCV-infeksjoner.

Programmet var satt sammen av en programkomite bestående av Helvi Holm Samdal, Regine Barlinn, Andreas Christensen, Elisebet Haarr og Susanne G. Dudman (leder).

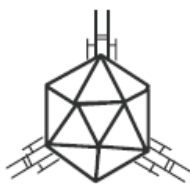
Møteledere var Dag Hvidsten (møteleder del I) og Svein Arne Nordbø (møteleder del II).

Programkomiteens medlemmer og møtelederne er også redaktører av rapporten.

Rapporten inneholder oppsummering og anbefalinger slik det kom fram på møtet samt sammendrag av foredragene (manuskriptene) som er gjengitt i sin helhet.

Oslo, mai 2015

Helvi Holm Samdal, Regine Barlinn, Andreas Christensen, Elisebet Haarr, Svein Arne Nordbø, Dag Hvidsten, Susanne G. Dudman.



”Referansegruppe for ekstern kvalitetssikring i virologi og serologi”
inviterer landets mikrobiologiske laboratorier til strategimøte om

Laboratoriediagnostikk ved Hepatitt B- og C- virusinfeksjoner – nye oppdateringer

Møtedato:
06.11.2014

Møtested: Gjestehuset, Lovisenberg sykehus, Oslo

Program:

Møteledere: Dag Hvidsten og Svein Arne Nordbø

Tidspunkt	Tid	Tittel	Foredragsholder
09.45 -10.00	15 min	Frukt og kaffe	
10.00-10.05	5 min	Velkommen Innledning ved leder for referansegruppen	Helvi Holm Samdal
		Del I: HBV	
10.05 -10.25	20 min	Nye utfordringer ved kronisk HBV Nytte av HBsAg kvantitering	Bent von der Lippe
10.25 -10.35	10 min	Praktisk erfaring med kvantitativ HBV- PCR og HBsAg kvantitering	Andreas Christensen
10.35 -10.45	10 min	Oppsummering	Dag Hvidsten
10.45-11.05	20 min	Diagnostikk av okkult HBV, anti-HBcore alene og HDV. Nytte av genotyping, precore og resistensundersøkelse	Regine Barlinn
11.05 -11.15	10 min	Oppfølging av okkult HBV og anti-HBcore alene pasienter	Kari Klinge
11.15 -11.25	10 min	Oppsummering	Dag Hvidsten
11.25 -11.40	15 min	Kaffepause	
		Del II: HCV	
11.40 -11.55	15 min	Nytte av HCV antigenetest, IL28 og resistensundersøkelse	Susanne G. Dudman
11.55 -12.10	15 min	Nytte av HCV immunblot	Helvi Holm Samdal
12.10 -12.20	10 min	Oppsummering	Dag Hvidsten
12.20 -13.15	55 min	Lunsj	
		Del III: HBV og HCV	
13.15 -13.45	30 min	Utredning/oppfølging av kronisk HBV og HCV hos gravide/spesielle pasientgrupper	Bent von der Lippe
13.45 -14.05	20 min	Utredning/oppfølging av HBV og HCV hos nyfødte/barn med kronisk infeksjon	Astrid Rojahn
14.05-14.15	10 min	Undersøkelse og oppfølging av HBV- og HCV-reaktive blodgivere	Richard Olaussen
14.20 -14.35	15 min	Oppsummering	Svein Arne Nordbø
14.35 -14.50	15 min	Kaffepause	
14.50 -14.55	5 min	Innledning debatt: Ringtestresultater	Susanne G. Dudman
14.55-15.35	40 min	Paneldebatt: Rådgivning til rekvirenter om oppfølging av HBV- og HCV-pasienter	Foredragsholdere
15.35 -16.00	25 min	Oppsummering. Anbefalinger	Svein Arne Nordbø og Dag Hvidsten

SAMMENDRAG OG ANBEFALINGER

Oppsummering av hovedkonklusjonene fra abstraktene og diskusjonen.

Nytte av kvantitativ HBsAg-test ved kronisk hepatitt B

Oppfølging under interferonbehandling

Stoppregel for HBeAg-positive og HBeAg-negative pasienter er etablert og baseres på grad av reduksjon av HBsAg og HBV-DNA etter 12 ukers behandling. Kvantitativ HBsAg-test utført 24 uker etter oppstart av behandling gir først og fremst informasjon om forventet effekt.

Ved spørsmål om inaktiv HBsAg-bæretilstand

Karakteriseres ved HBV-DNA < 2000 IE/ml og kvantitativ HBsAg < 1000 IE/ml.

Disse pasienter ser ikke ut til å utvikle kronisk hepatitt, og risiko for HCC-utvikling er meget liten.

Oppfølging under nukleosid-/nukleotidanalogue (NA)-behandling

Stoppregel ved hjelp av HBV-DNA og/eller kvantitativ HBsAg er ikke etablert, men dersom man etter langvarig behandling har oppnådd negativ HBV-DNA og HBsAg < 100-200 IE/ml, kan NA-seponering overveies hos HBeAg-negative pasienter.

Praktisk erfaring med kvantitativ HBV-DNA og kvantitativ HBsAg-test

Kvantitativ HBsAg-test har i dag et begrenset bruksområde, og er først og fremst egnet til oppfølging under interferonbehandling for hepatitt B. Den gir for øvrig lite informasjon utover det HBV-DNA-quantitering gir. Testens nytteverdi under oppfølging av nukleosid-/nukleotidanalogue-behandling er foreløpig ikke avklart.

Kvantitativ HBsAg-test er i dag derfor en lav-volumtest egnet for sentralisering til for eksempel regionnivå eller høyere.

Flere regionlaboratorier tilbyr analysen, og referanselaboratoriet for HBV vil nå etablere HBsAg-quantitering

(<http://mikrobiologi.fhi.no:8080/Metodekatalog/List.aspx>)

Diagnostikk og oppfølging av okkult HBV og anti-HBc alene positive prøver.

Reaktive anti-HBc-alene-positive prøver bør undersøkes med supplerende tester. Anti-HBe og alternativ anti-HBc-test er likeverdige som annenlinjetester. Positivt resultat i anti-HBe-testen bekrefter positivt resultat i primærttesten. Dersom alternativ anti-HBc-test er positiv, må s/co-nivå tas med i vurderingen. Negativt resultat i begge supplerende tester tyder på uspesifikk reaksjon i primærttesten. Ved resultater nær cut off i primær anti-HBc-test vil negativ alternativ anti-HBc-test alene være tilstrekkelig til å konkludere med sannsynlig uspesifikk reaksjon. Anti-HBc-IgM og/eller kontrollprøve kan være nyttig for å utelukke at pasienten er i vindusfasen av en akutt infeksjon.

Anti-HBc-alene

HBV-DNA bør undersøkes på alle core-alene-prøver ved førstegangsdiagnostisering der core-testen vurderes å være spesifikk. Ved førstegangsdiagnostisering av core-alene-prøver kan HBV-DNA-undersøkelse utføres på første prøve eller eventuelt oppfølgingsprøven. Dette for å utelukke falskt negativ HBsAg-test som skyldes escapemutanter, og for å påvise en eventuell okkult infeksjon.

Hvis negative resultater på alle andre HBV-parametere må en samlet vurdering gjøres for å avgjøre spesifisiteten. Faktorer som kan inkluderes her er:

- 1) s/co nivå, der høye nivåer vil være sikrere enn lave
- 2) pasientkategori siden vi ser at immunsupprimerte pasienter pga. dårligere antistoffproduksjon vil kunne ha lavere nivåer
- 3) kjennskap til om pasienten er født i høyendemisk område for HBV-infeksjon
- 4) om dette er første eller andre prøve
- 5) om pasienten er behandlet med immunglobuliner eller transfusjoner

Andre analyser som bør gjøres ved spesifikke anti-HBc-alene-positive:

Koinfeksjon: Testing for hiv og HCV bør utføres siden koinfiserte har en høyere forekomst av core-alene-status og bør følges opp med HBV-DNA pga. økt hyppighet av okkult infeksjon og høyere risiko for hepatocellulært karsinom.

IVF: HBV-DNA skal undersøkes på alle anti-HBc-alene-positive som skal til IVF-behandling i Norge.

Reaktivering av HBV hos pasienter som er anti-HBc-alene-positive, også dersom de har påvist anti-HBs, er observert ved ulike typer immunsuppressiv behandling. I oppfølgingen hos core-alene-positive pasienter brukes HBV-DNA, da den blir positiv før HBsAg ved en reaktivering. Pasienter som også er positiv for anti-HBs, må følges, da de kan reversere tilbake til anti-HBs-negativitet. Hvilken anti-HBs-grense som bør føre til at man overvåker med HBV-DNA, er ikke helt klarlagt og avhenger dessuten av pasientstatus og type immunsupprimerende behandling og må individualiseres.

Følgende oppfølging anbefales hos immunsupprimerte anti-HBc alene positive:

HBV-DNA positiv: Behandles som HBsAg-positive; Igangsette antiviral behandling som kontinueres 12 måneder etter avsluttet immunsuppressiv behandling.

HBV-DNA negativ: Monitorere HBV-DNA hver 4.-12. uke avhengig av type immunsuppressiv terapi og komorbiditet. Noen anbefaler også HBV-vaksinasjon hos disse forut for immunsuppressiv behandling, med tillegg av en boosterdose etter at immunsuppressiv behandling har opphørt.

Noen anbefaler profylakse med lamivudine til alle HBsAg-negative/anti-HBs-negative/anti-HBc-positive pasienter som får rituximab og/eller kombinerte regimer for hematologiske maligniteter og/eller hvis tett monitorering av HBV-DNA ikke lar seg gjennomføre.

Hemodialysepasienter bør testes for okkult infeksjon med HBV-DNA ved kjent core-alene-status regelmessig. Enkelte anti-HBc- og HBsAg-negative pasienter i hemodialyse har fått påvist okkult HBV, det kan derfor være aktuelt å undersøke for HBV-DNA også i denne pasientgruppen.

Hvis en gravid kvinne har kjent positiv anti-HBc-alene status med eller uten okkult HBV-infeksjon - gis det HBV-vaksine til den nyfødte. Smittsomheten er svært liten, også dersom det skulle være små mengder HBV-DNA til stede. HBV-DNA-undersøkelse har derfor begrenset verdi hos anti-HBc-alene positive i graviditeten.

Nytte av HBV-genotyping, precoremutasjonsanalyse og resistensundersøkelse samt HDV-diagnostikk.

Genotype kan ha betydning for sykdomsforløp og kan også ha betydning for respons ved behandling med interferon hos HBeAg-positive pasienter. Indikasjon for undersøkelsen er som ledd i utredning før eventuell behandling.

Precoremutasjonsanalyse: Hos mange HBeAg-negative pasienter finner man persisterende eller intermitterende høye viruskonsentrasjoner. De representerer en sen fase i en kronisk hepatitt B infeksjon. Ved en kronisk HBV-infeksjon persisterer infeksjonen vanligvis over lang tid. Dette øker sannsynligheten for at precoremutasjoner oppstår i disse pasientenes viruspopulasjoner. Indikasjonen for precoremutasjonsanalyse er uklar og nevnes heller ikke i internasjonale veiledere som aktuell rutineundersøkelse. Precoremutasjonsanalyser foreslås derfor kun utført der de forventes å påvirke valg av behandling eller videre oppfølging.

Resistensbestemmelse kan være aktuelt ved dårlig eller manglende respons på behandling eller ved økende viruskonsentrasjon under behandling, forutsatt at pasienten har god compliance. Resistensbestemmelse er sjelden indisert før behandlingsstart. Ved spørsmål om resistens bør prøven tas under pågående antiviral behandling.

Konklusjon HDV: Alle med en kronisk HBV-infeksjon bør testes for HDV minst én gang. Individer med positiv anti-HDV-IgG-analyse bør også testes for kronisk HDV-infeksjon med HDV-RNA.

Nytte av HCV antigenest, IL28 og resistensundersøkelse

Antigenest: Vindusfasen ved HCV-infeksjon er lang (20 dager til 3 måneder), og før serokonversjonsfasen kan påvisning av HCV-coreantigen (HCV-Ag) være et alternativ til PCR dersom nysmitte mistenkes og anti-HCV er negativ. De nyeste testene på markedet har vist sensitivitet på ca. 97 % som er lavere enn ved nukleinsyreopåvisning, mens spesifisiteten er omtrent den samme. Flere studier har undersøkt nytten av HCV-Ag ved oppfølging av pasienter med kronisk hepatitt C og funnet en signifikant korrelasjon mellom HCV-Ag og HCV-RNA. Redusert tidsforbruk, samt at det er lettere å etablere analysen i laboratorier uten genteknologisk kompetanse eller utstyr, vil tale for bruk av HCV-Ag-testen, men testens lavere sensitivitet må tas med i vurderingen.

IL28B-genotyping: Gunstig *IL28B*-type (*IL28B* CC) er forbundet med høyere sjansse til spontant å kvitte seg med HCV, større sannsynlighet til å oppnå rask virologisk respons på kombinasjonsbehandling og høyere kurasjonsrate ved kronisk HCV. *IL28B*-genotyping kan være til hjelp for å ta en avgjørelse for hvilket medikamentregime som skal velges, men er ikke angitt som nødvendig i nasjonal eller internasjonale veiledere. For tiden er ikke analysen på repertoaret ved noen laboratorier i Norge.

Resistensundersøkelse: HCV-behandling har etter introduksjonen av direktevirkende antivirale medikamenter (Direct Acting Antivirals = DAA) blitt signifikant bedre, men bruk av DAA øker risiko for resistensutvikling. Resistensundersøkelse kan for eksempel være aktuelt ved behandlingssvikt med NS5A-hemmer og der det er aktuelt med en ny NS5A-hemmer i neste terapiregime. Men vi har i dag lite kunnskap om resistensmekanismer hos HCV, og mer forskning er nødvendig for å legge en strategi for resistenspåvisning. Metoder for resistenspåvisning etableres for tiden ved FHI der man først har fokusert på proteasegenet. Resistensbildet endres raskt og krever en stadig oppdatering av anbefalinger vedrørende resistensundersøkelser.

Nytte av HCV immunblot

Hensikten med å utføre HCV-immunblot er å avklare spesifisiteten av en reaksjon i primærttesten når det samtidig er negativt resultat av HCV-RNA-undersøkelse (utredning ved mistanke om HCV-infeksjon).

Immunblot påviser og synliggjør antistoffer mot utvalgte HCV-antigener, som eventuelt er til stede i pasientens blod. Kriterier for positiv, negativ og inkonklusiv (intermediær) reaksjon baseres på antall bånd som synliggjøres, hvilke bånd som synliggjøres og styrken av reaksjonene.

Det er vist god korrelasjon mellom sterkt reaktive primærttestresultater og positiv immunblot. Ved gjentatt svakt reaktive primærttestresultater *kan* et negativt immunblotresultat sannsynligvis avkrefte HCV-infeksjon. Testen har vist seg ikke å gi bedre avklaring ved svakt reaktive (inkonklusive) primærttestresultater enn en supplerende EIA/CLIA-test.

Oppdaterte anbefalinger (internasjonalt) om supplerende testing ved reaktiv HCV-primærttest (negativ PCR-undersøkelse) sidestiller nå alternativ primærttest (EIA/CLIA) med immunblot. Strategimøtet slutter seg til disse anbefalingene såfremt alternativ test som benyttes, er ulik primærttesten (antigener, ev. metode). Cut off for de enkelte tester mht. gråsoneresultater bør også etableres samt sette nivå for sterkt og svakt positive prøveresultater.

I visse sammenhenger kan et inkonklusivt immunblotresultat gi grunnlag for konklusjon om mulig tidligere gjennomgått HCV-infeksjon. Dette gjelder spesielt ved påvist reaktivitet mot C22- og C33-antigen. Referanselaboratoriet ved Avdeling for virologi, Folkehelseinstituttet vil ved ønske om dette kunne utføre immunblot.

Utredning/oppfølging av kronisk HBV og HCV hos gravide og spesielle pasientgrupper.

HBV og graviditet:

Under graviditet er interferon(IFN)-behandling kontraindisert.

Uten postpartumprofylakse (HBIG + vaksine) vil HBV overføres vertikalt både fra gravide med HBeAg-positivitet (70-90%) og med HBeAg-negativitet (10-40%). Dersom den gravide har HBV-DNA > 10⁶ IE/ml, vil vertikal smitterisiko være 3-9% selv med postpartumprofylakse. Høyviremiske gravide (HBV-DNA > 10⁶ IE/ml) skal derfor ha antiviral behandling (tenofovir foretrekkes) fra uke 28 og ut uke 4 postpartum.

Gravide med kronisk HBV-infeksjon bør undersøkes med HBV-DNA-kvantitering i 2. trimester.

Barn født av anti-HBc-allele-positive mødre skal ha HBV-vaksine ved fødsel. Prøver fra gravide der det påvises positiv anti-HBc-allele for første gang, skal undersøkes på samme vis som andre anti-HBc-allele positive prøver.

HBV og nyresvikt/dialyse/ transplanterte pasienter:

HBV kan behandles med IFN og NA ved nyresvikt og under dialysebehandling, dosejusteringer ofte nødvendig, men transplanterte bør ikke behandles med IFN på grunn av risiko for reaksjon.

Hypypigheten av undersøkelse på HBV-DNA-kvantitering må vurderes individuelt.

HBV og immunsuppresjon eller kjemoterapi:

Alle med påviselig HBV-DNA bør få NA-behandling under terapien og 12 måneder etter avsluttet kjemoterapi.

Anti-HBc-allele-positive (men HBsAg-negative og HBV-DNA-negative) skal følges med ALAT og HBV-DNA hver 3. måned.

HCV og graviditet:

Sjelden behandlingsindikasjon under graviditet. IFN er kontraindisert og de nye direkte virkende antivirale midlene (DAAs) er svært effektive, men fosterskaderisiko er foreløpig ikke avklart.

Alle gravide med risikofaktorer for en HCV-infeksjon skal undersøkes for anti-HCV, og ved positivt resultat gjøres HCV-RNA.

HCV og nyresvikt/dialyse/transplanterte pasienter:

Behandling med DAAs:

Henviser til veileder for HCV-behandling (<http://www.hepatittfag.no/>) og oppfølging med laboratorieundersøkelser.

Utredning/oppfølging av HBV og HCV hos nyfødte/barn med kronisk infeksjon

HBV

Smitte ved fødsel skjer i varierende grad avhengig av mødrenes HBV-status (se over). Smitte kan forhindres effektivt ved HBV-vaksine og spesifikt HBV-immunglobulin; det forutsetter at dette er gitt innen 48 timer etter fødsel og at barnet vaksineres ved 1, 2 og 12 måneders alder. Amming gir ikke økt smitterisiko i de tilfeller der barnet blir vaksinert.

Kontroll 1-3 måneder etter siste vaksinedose (13-15 måneders alder) av anti-HBs, HBsAg og anti-HBc. Testing før dette er sjelden aktuelt.

25-30 % av smittede mellom 1 og 5 år får kronisk infeksjon. Barn går da vanligvis inn i ”immuntolerant” fase (i.e. høy HBV-DNA, HBsAg+/HBeAg+, normal ALAT og sparsomme inflammatoriske forandringer i lever).

Kontroll av barn med kronisk HBV årlig hos barnelege med infeksjonspediatrisk erfaring/interesse (hyppigere kontroller ved forhøyet ALAT).

Av europeiske barn som er HBeAg+, vil 15% serokonvertere årlig, men kun 2-5% av asiatiske barn.

HCV

Det er ingen effektive tiltak for å hindre vertikal (mor-barn) smitte. Mødre som er HCV-RNA negative ved termin, smitter ikke sine barn. En gravid som er HCV-RNA positiv, smitter sitt barn i ca. 5 % av tilfellene, og 70-80 % av barna får kronisk infeksjon. HCV-positive barn er som oftest asymptomatiske, og deres lever har milde histologiske forandringer. 4-6% utvikler avansert leverfibrose eller cirrhose i barneårene.

Oppfølging av barnet er ikke nødvendig hvis moren hadde 2 prøver som var HCV-RNA negative i graviditeten.

HCV-RNA positive mødre kan amme sine barn.

Kontroll av barn til HCV-RNA positive mødre bør foretas etter 18 måneders alder. Hvis anti-HCV da er negativ, kan kontrollene avsluttes.

Alternativt kan man analysere HCV-RNA ved 3 og 6 måneders alder. (HCV-RNA er lite sensitiv < 1 måneds alder.) Hvis begge prøvene er negative, kan kontrollene avsluttes.

Kontroll av HCV-RNA-positive barn årlig hos barnelege med infeksjonsmedisinsk kompetanse.

Undersøkelse og oppfølging av HBV- og HCVreaktive blodgivere

Når analyse av plasma/serum fra blodgiver gir gjentatt reaktivt resultat i screeningtest, utføres supplerende/bekreftende testing som ved utredning av pasienter ved mistanke om infeksjon. Ifølge Veileder for Transfusjonstjenesten utføres testingen i samsvar med retningslinjer anbefalt i rapporter fra Strategimøter i regi av Referansegruppen for virologi/serologi. Videre står det at medisinsk mikrobiolog er ansvarlig for opplegg av smittetesting og vurdering av resultater.

Det foreslås følgende teststrategi ved reaktivt resultat i primærttester som reproduseres ved retesting i duplikat:

Ved reaktivt resultat for HBsAg: Prøven undersøkes alltid med HBV-DNA og anti-HBc. Supplerende tester kan være HBsAg nøytralisasjon, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe og anti-HBc IgM.

Ved reaktivt resultat for anti-HBc: Prøven undersøkes med alternativ anti-HBc, HBV-DNA og anti-HBs. Supplerende tester kan være HBeAg og anti-HBe.

Ved reaktivt resultat for anti-HCV: Prøven undersøkes alltid med HCV-RNA og alternativ anti-HCV eller HCV immunblot.

I alle slike tilfeller skal det tas en kontrollprøve etter 1- 3 måneder avhengig av resultatene. Teststrategien for kontrollprøven baserer seg på samme analyserepertoar som ved den første prøven. Transfusjonsveilederen er under løpende revisjon, og teststrategien vil være oppdatert i samsvar med rapporten fra strategimøtet i 2014, i kommende utgave (nr.8). Hvert laboratorium bør ha skriftlig prosedyre for oppfølging av reaktive resultater ("ikke-negative") av blodgivere, der det også fremgår hvilket laboratorium prøvene eventuelt videresendes til.

Medisinsk ansvarlig for blodbanken (spesialist immunologi og transfusjonsmedisin) avgjør videre oppfølging av blodgiver (eventuelt henvisning til spesialistutredning) og nødvendigheten av "lookback" når endelig konklusjon på utvidet smittetesting foreligger.

Ringtestspørsmål vedrørende besvarelse og kommentering av anti-HBc reaktivitet og kronisk HBV

Det framkom av besvarelsene at det praktiseres en utstrakt bruk av kommentering ved laboratoriene ved påvisning av anti-HBcore-alene positive prøver og kronisk HBV-infeksjon. Under diskusjonen var det enighet om at følgende tilstander bør kommenteres spesielt:

- HBV-DNA PCR brukes nå i større grad enn tidligere for konfirmasjon av reaktivt HBsAg-funn, og denne analysen kan sidestilles med positiv HBsAg nøytralisasjon ved påvisbart HBV-DNA. Anbefaling til primærlege om henvisning til spesialist ved nyoppdaget kronisk HBV-infeksjon
- Kroniske HBV-infeksjoner som ikke er kjent fra tidligere ved det enkelte testlaboratorie meldes til MSIS. Dette gjelder også for HCV.
- Anbefale kvantitativ HBV-DNA-test i 2. trimester for vurdering av indikasjon for antiviral behandling
- Vær oppmerksom på risiko for reaktivering av HBV ved kjent immunsuppresjon
- Anti-HB-core-alene-positive prøver bør kommenteres med tanke på spesifisitet og betydning slik det er skissert i sammendraget.
- Anbefaling om HBV-vaksine og HBIG til barn av mødre som er HBsAg-bærere.

ABSTRAKTER

Nye utfordringer ved kronisk HBV. Nytte av HBsAg kvantitering.

Bent von der Lippe, Infeksjonsmed. Avd., OUS, Ullevål

Kvantitering av HBsAg (qHBsAg) har gjennom en rekke studier de siste 5-6 år gitt ny kunnskap om det naturlige forløp av sykdommen og prognostiske data med henblikk på blant annet medikamentell behandlingseffek.

Kvantitert HBsAg angis i IU/ml og verdien angir summen av subviralt (non-infeksiøse partikler ikke knyttet til Dane partikkelen) og viralt (knyttet til Dane partikkelen) HBsAg i serum. Således er qHBsAg relatert til den totale masse av infiserte celler og ikke direkte til antall virions (Dane partikler). Ved lavt HBV DNA kan derfor qHBsAg være betydelig forhøyet.

Ved naturlig forløp og spontant tap av HBeAg, vil lave (< 200 IU/ml) og stadig avtagende qHBsAg verdier predikere tap også av HBsAg i løpet av få år.

En inaktiv ("sann") HBsAg-bærer er karakterisert ved HBV DNA < 2000 IU/ml og qHBsAg < 1000 IU/ml. Disse bærere ser ikke ut til utvikle kronisk HBe-Ag- neg hepatitt. I tillegg vil denne konstellasjon av DNA- og qHBsAg-verdier å ha meget liten risiko for utvikling av HCC.

Kinetikken for qHBsAg er forskjellig ved behandling med interferon (IFN) versus nukleos(t)idanaloger (NA). Generelt er qHBsAg høyere hos HBeAg-positive enn hos HBeAg-negative, men interferonbehandling fører til en større reduksjon av HBsAg hos begge grupper sammenlignet med NA. Det er etablert stoppregler ved 12 og 24 uker for IFN behandling fordi manglende reduksjon av HBVDNA og/eller qHBsAg har en høy negativ prediktiv verdi med henblikk for behandlingsrespons for både HBeAg-pos og HBeAg-negative pasienter (1) NA behandling fører oftest til en langsom reduksjon av qHBsAg, en rask reduksjon det første året kan dog ses hos respondere og HBeAg-positive, men retningsligner for behandlingsvarighet relatert til qHBsAg –verdier er ikke etablert. Men dersom NA behandling av HBeAg-negativ har oppnådd qHBsAg < 100-200 IU/ml , kan NA-seponering overveies pga lav risiko for relapse.

Ved å anvende qHBsAg under behandlingen med IFN og seponere denne i samsvar med stoppreglene, kan pasientene spares for ubehagelige (av og til farlige) bivirkninger og sykmeldinger, i tillegg kan kr. 40-60 000,- spares.

Ved å seponere NA-behandling, vil ca. Kr. 55-60 000 spares årlig.

Erfaringene med qHBsAg ved OUS, Ullevål er i tråd med større publiserte data fra utenlandske sentre. Nyten av testen knyttes hovedsakelig til stoppregelen ved IFN-behandling, men også til seponering av langtids -NA-behandling hos HBeAg-neg og regelmessige kontroller av de HBsAg-pos som har vedvarende høye qHBsAg-verdier og dermed større risiko for utvikling av HCC (2,3,4,5,6,7)

Behovet for denne testen bør kunne dekkes av ett laboratorium i hver helseregion. Dersom svaret fra lab. er klart innen et par uker, er dette helt akseptabelt.

Referanser:

- 1) Expert Rev. Gastroenterol.Hepatol. 8(2),185-95 (2014)
- 2) J Hepatol, 56 : 1006-1011 (2012)
- 3) Gut (61)5 may:641-45 (2012)
- 4) J Hepatol (55):1121-31 (2011)
- 5) J Gastroenterol (48);13-21 (2013)
- 6) Gastroenterol 142: 1140-9 (2012)
- 7) Gastroenterol 142 : 1057-59 (2012)

Erfaringer med HBsAg-quantitering og HBV-DNA-quantitering, med fokus på førstnevnte

Andreas Christensen, Avdeling for medisinsk mikrobiologi, St. Olavs Hospital

Kvantitativ analyse for HBsAg har i løpet av de siste årene blitt foreslått som supplement eller alternativ til HBV-DNA-quantitering ved behandlingsutredning og monitorering av HBV-infeksjon. En fordel med en slik strategi er lavere pris, og enkelte har også hevdet at HBsAg-quantitering korrelerer bedre med intrahepatisk HBV-replikasjon, og at den dermed skal være en bedre test for å predikere prognose og behandlingsrespons. Denne hypotesen utfordres av en nylig publisert studie (1).

HBsAg- og HBV-DNA-konsentrasjoner er vanligvis korrelerte, og et naturlig spørsmål vil derfor være om ikke HBV-DNA-quantitering vil dekke våre behov. HBV-DNA-quantitering er en veletablert test, og vil av mange grunner uansett bli utført. Trenger vi HBsAg-quantitering i tillegg?

Ved Avdeling for medisinsk mikrobiologi, St. Olavs Hospital har vi tilbudt HBsAg-quantitering siden mars 2012. Vi har per august 2014 mottatt 346 prøver totalt. De største forbrukerne er: Nordlandssykehuset Bodø (149 prøver), Akershus Universitetssykehus (80 prøver), Oslo Universitetssykehus Ullevål (49 prøver), Haukeland Universitetssykehus (32 prøver) og Infeksjonsavdelingen ved vårt eget sykehus (21 prøver). Disse tallene gir inntrykk av svært forskjellig praksis mht. indikasjonsstilling. Enkelte bruker analysen kun ved oppfølging av antiviral behandling, mens andre benytter videre indikasjoner.

HBsAg-quantitering har vært vurdert som prognostisk test mht. cirrhoseutvikling, diagnostisk test for å avklare pre-core-mutasjonsspørsmål og som prognostisk test mht. behandlingsrespons. De studier vi har å forholde oss til i dag gir først og fremst støtte til bruk av testen i sistnevnte situasjon, men da foreløpig kun for interferonterapi – justert for HBV-genotype (2-6). HBV-DNA har i enkelte studier gitt lavere prediktive verdier, men resultatene her er varierende og ikke fullt så robuste (5, 7, 8).

Resultater fra pasienter fulgt opp ved St. Olavs Hospital vil bli vist. Det er for disse pasientene vi har kunnet sammenligne med øvrige HBV-parametere. Vi ser at det kan være store sprik mellom HBV-DNA- og HBsAg-målinger i ulike situasjoner, og at HBsAg-quantitering kan bidra med tilleggsinformasjon i behandlingssituasjoner.

Indikasjonene for testen synes foreløpig å være få. I de fleste sammenhenger gir testen lite informasjon utover det HBD-DNA-quantitering gir, men den kan gi bedre indikasjoner på behandlingssvikt tidlig under interferonbehandling. Sentralisering av testen er derfor fornuftig. Testens nytteverdi under behandling med nukleosidanaloger er foreløpig uavklart.

1. Lesmana CR, Jackson K, Lim SG, Sulaiman A, Pakasi LS, Gani RA, et al. Clinical significance of hepatitis B virion and SVP productivity: relationships between intrahepatic and serum markers in chronic hepatitis B patients. *United European Gastroenterol J* 2014; 2: 99-107.
2. Honer Zu Siederdisen C, Cornberg M. The role of HBsAg levels in the current management of chronic HBV infection. *Ann Gastroenterol* 2014; 27: 105-112.

3. Liaw YF, Jia JD, Chan HL, Han KH, Tanwandee T, Chuang WL, et al. Shorter durations and lower doses of peginterferon alfa-2a are associated with inferior hepatitis B e antigen seroconversion rates in hepatitis B virus genotypes B or C. *Hepatology* 2011; 54: 1591-9.
4. Sonneveld MJ, Hansen BE, Piratvisuth T, Jia JD, Zeuzem S, Gane E, et al. Response-guided peginterferon therapy in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using serum hepatitis B surface antigen levels. *Hepatology* 2013; 58: 872-80.
5. Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, Ripault MP, Castelnau C, Martinot-Peignoux M, et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology* 2009; 49: 1151-7.
6. Rijckborst V, Hansen BE, Ferenci P, Brunetto MR, Tabak F, Cakaloglu Y, et al. Validation of a stopping rule at week 12 using HBsAg and HBV DNA for HBeAg-negative patients treated with peginterferon alfa-2a. *J Hepatol* 2012; 56: 1006-11.
7. Fried MW, Piratvisuth T, Lau GK, Marcellin P, Chow WC, Cooksley G, et al. HBeAg and hepatitis B virus DNA as outcome predictors during therapy with peginterferon alfa-2a for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008; 47: 428-34.
8. Rijckborst V, Hansen BE, Cakaloglu Y, Ferenci P, Tabak F, Akdogan M, et al. Early on-treatment prediction of response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV DNA levels. *Hepatology* 2010; 52: 454-61.

Diagnostikk av okkult HBV og anti-HBcore alene. Nytte av genotyping, precore og resistensundersøkelse. HDV diagnostikk.

Regine Barlinn, Avdeling for virologi, FHI

Okkult HBV-infeksjon

Okkult HBV-infeksjon er definert som vedvarende tilstedeværelse av HBV genom i lever (med påvisbart eller ikke påvisbart virus i serum) hos individer som tester negativt for HBsAg (med eller uten påvisbart anti-HBs)(1).

Hvis virus påvises i serum er konsentrasjonen vanligvis lav (< 200 IU/ml). HBV-DNA påvises hyppigere i levervev enn i serum, men gjøres av naturlige årsaker sjelden og er heller ikke tilgjengelig som rutine i Norge i dag(2).

Den molekylære basis for en persisterende hepatitt B infeksjon er relatert til den langvarige tilstedeværelsen av HBV cccDNA i hepatocytene. Denne formen er replikasjons kompetent, men det faktum at viremien er svært lav eller ikke detekterbar innebærer at infeksjonen er sterkt undertrykket og under god immunologisk kontroll.

Forekomsten av okkult hepatitt sees hovedsakelig hos pasienter som er ”anti-HBc alene positive”. Okkult infeksjon ser ut til å gi en øket risiko for HCC hos både anti-HCV-positive og negative individer selv om sammenhengen er noe mer diskutert hos de uten koinfeksjon (3, 4).

Falsk negativ HBsAg kan simulere en okkult HBV infeksjon, men skyldes HBV varianter med mutasjoner i S genot som ikke fanges opp av de kommersielle tilgjengelige tester(escape mutanter), her vil viruskonsentrasjonen som regel være høyere(5, 6).

Diagnostikk:

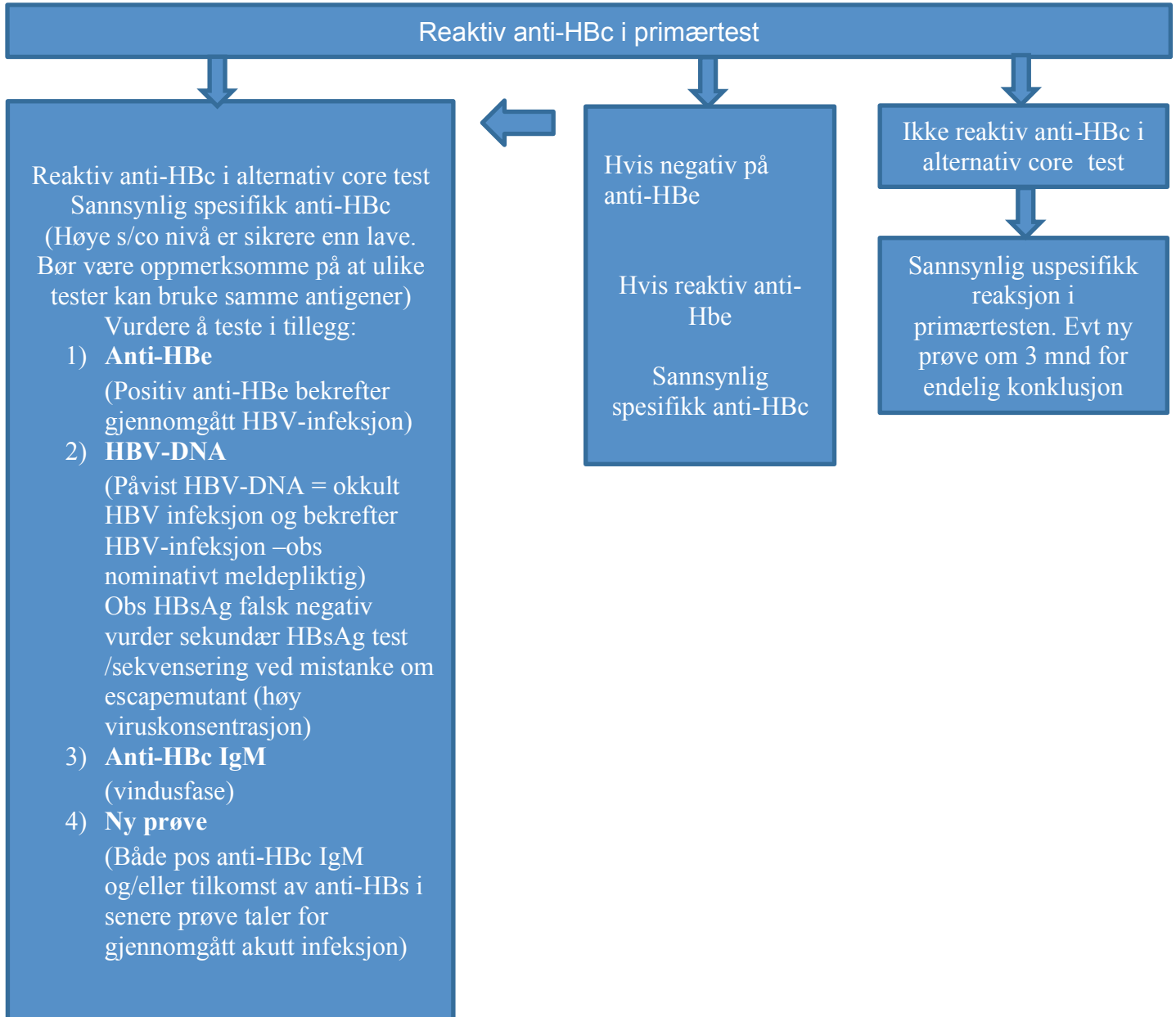
HBV-DNA påvises ved bruk av sensitiv PCR. DNA bør ekstraheres fra så stor mengde som mulig og helst 1ml serum/plasma(1).

Anti-HBcore alene

Individer med den serologiske profil «anti-HBc alene» eller også bare kalt «core-alene» har verken anti-HBs eller HBsAg påvisbart. HBcAg er den mest immunogene hepatitt B-virus komponenten og anti-HBc blir produserte i nær sagt alle pasienter eksponert for HBV. Hos de med en gjennomgått infeksjon vil man over år kunne se en gradvis reduksjon i mengde av så vel anti-HBc og i enda større grad anti-HBs(7). Av den grunn finner vi ved serologiske undersøkelser en viss andel anti-HBc alene positive med varierende antistoffmengde. Hos pasienter med koinfeksjon av HIV og/eller HCV er anti-HBc alene profil enda hyppigere. Core-alene pasienter bør derfor undersøkes for HCV og evt HIV hvis dette ikke er gjort tidligere. Det er vanligvis de med lave serum/cut-off verdier som skaper mest usikkerhet hvorvidt dette er spesifikke antistoffer eller ikke. Det er en klar sammenheng mellom antistoff nivå og sannsynlighet for at disse er spesifikke(8). Påviser man andre HBV parametere så som anti-HBe og HBV-DNA er derimot anti-HBc resultatet konfirmert. Okkult hepatitt forekommer hovedsakelig hos pasienter som er ”anti-HBc alene positive”. Studier har vist at man hos mellom 2-10 % av de core-alene kan påvise en okkult infeksjon(2, 5, 9, 10).

Under følger forslag til diskusjon på møtet av testalgoritme for core-alene prøver og ulike forslag til hvilke core-alene prøver som skal testes på HBV-DNA med tanke på mulig okkult infeksjon.

Forslag til diagnostikk ved anti-HBc alene status (HBsAg og anti-HBs negativ)



Hvis negative resultater av alle HBV parametere bortsett fra anti-HBc vurderes

- 1) s/co nivå
- 2) pasient kategori (dialyse, immunsupprimert etc.)
- 3) utenlands født / innvandrere fra høyendemisk område (høyere positiv prediktiv verdi)
- 4) Er dette første prøve eller er resultatet bekreftet i prøve nummer to?
- 5) Behandlet med immunglobuliner eller fått transfusjoner?
- 6) HCV-koinfeksjon

I oppsummeringen fra strategimøtet om Hepatitt B virus i 2007 står det følgende vedrørende anti-HBc alene prøver:

«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.»

Hvem med core-alene status skal testes med PCR med tanke på mulig okkult infeksjon?

1) Alle der man påviser anti-HBc alene status første gang?

-som ledd i en mulig konfirmasjon av HBV-infeksjonen ved funn av positiv HBV-DNA og dermed konkluderer med spesifikt anti-HBc

-for å kunne tilby oppfølging av pasienten der det påvises HBV-DNA

-vaksine til partnere refunderes kun der det påvises HBV-DNA

-for i sjeldne tilfeller å kunne påvise HBsAg mutanter som ikke detekteres i laboratoriets test

2) Differensiere i forhold til s/cut-off nivå?

3) Kun hos utvalgte grupper?

- Koinfisert med HIV og/eller HCV
- Hemodialyse pasienter
- Organdonor og mottakere
- Pasienter på immunosuppressive medikamenter med risiko for reaktivering
- Pasienter med forhøyede transaminaser eller leversykdom
- IVF

Ved ikke påvisbart HBV-DNA eller andre serologiske parametere vil konklusjonen om hvorvidt dette er spesifikke antistoffer eller ikke avhenge av vurderingen av flere faktorer; som s/cut-off nivået (8), immunstatus til pasienten(11), kjennskap til om pasienten er født i høyendemisk område for HBV-infeksjon og om dette er første eller andre prøve.

Indikasjon for HBV-DNA og forslag til alternative svarmuligheter er avhengig av de ovenfor nevnte punkter og vil bli diskutert på møtet.

HBV Genotyping

Bestemmelse av genotype er basert på sekvensering av small S-genet. HBV klassifiseres i 8 genotyper basert på variasjon i overflateproteinet slik at nukleotidsammensetningen (sekvensen) i S genen gir informasjon om genotype. Prevalensen av de ulike genotyper varierer avhengig av geografisk distribusjon.

Genotype kan ha betydning for sykdomsforløp. Studier indikerer at genotype A og B gir et mildere sykdomsforløp enn genotype C og genotype D og det er økende dokumentasjon for at genotype C gir senere HBeAg-serokonversjon og raskere progrediering til cirrhose og hepatocellulært karsinom(12). Når det gjelder behandling synes genotypene A og B å gi bedre behandlingsrespons enn genotypene C og D ved behandling med interferon hos HBeAg-positive pasienter(4, 13). HBV genotype påvirker ikke responsen på antivirale medikamenter (nukleosid-/nukleotidanaloger)(4).

Indikasjon for undersøkelsen synes å være som ledd i utredning før eventuell behandling. Kan rent teknisk være vanskelig å få til ved lave viruskonsentrasjoner; under 500-1000 IU/ml, men da er det også sjelden indikasjon for behandling.

Precore mutasjonsundersøkelse

En precore mutant har mutasjoner i promotor region (BCP) og/eller i precore-regionen som nedregulerer eller blokkerer HBeAg produksjonen. Precore mutanter påvises ved sekvensering av deler av precore/core genen.

Hos mange HBeAg-negative pasienter finner man persisterende eller intermitterende høye viruskonsentrasjoner (HBeAg negativ kronisk hepatitt B-infeksjon)(4). De representerer en sen fase i en kronisk hepatitt B infeksjon. Ved en kronisk HBV infeksjon persisterer infeksjonen vanligvis over lang tid og mange av disse pasientene har precore-mutanter.

De vanligste mutasjonene er dobbeltmutasjonen A1762T/G1764A i promotorregionen og G1896A i kjerneregionen. Dobbeltmutasjon A1762T/G1764A er assosiert med økt risiko for cirrhose og utvikling av hepatocellulært karsinom(12, 14). Det er også vist at HBeAg-positive pasienter med disse mutasjonene responderer dårligere enn pasienter med villtypemutasjoner på behandling med interferon(15).

Indikasjon for analysen er uklar og nevnes heller ikke i internasjonale veiledere som aktuell rutineundersøkelse. Ved vurdering for behandling er det hovedsakelig; serum HBV-DNA nivåer, transaminaseverdi og leverstadiet som brukes som kriterier(4).

Precoremutasjonsanalyser anbefales derfor kun der behandlingsindikasjonen på bakgrunn av den vanlige utredning er usikker.

Resistensundersøkelse

Hepatitt B virus har både høy virusreplikasjons og mutasjonsrate. Den høye mutasjonsraten skyldes mutasjoner i polymerasen i revers transkriptase domenet. RT mangler proofreading og genererer derfor mange feil. Viruset utvikler resistens ved at mutasjoner fører til

aminosyreendringer. Fra et strukturelt perspektiv så induserer mutasjonene her en sterisk hindring av binding av det antivirale medikamentet (nukleosid-/nukleotidanaloger) til den virale polymerase.

Faktorer avgjørende for utvikling av resistens:

- HBV-DNA nivåer under behandling
- Hvor raskt man får full eller delvis virussuppresjon
- Tidligere eksponering for medikamentell behandling
- Medikamentets genetiske barriere mot resistens

Pasienter på antivirale medikamenter skal overvåkes regelmessig under behandling med kvantitative HBV-DNA analyser(4).

Resistensbestemmelse kan være aktuelt ved dårlig eller manglede respons på behandling og ved økende viruskonsentrasjon under behandling, forutsatt at pasienten har god compliance. Resistensbestemmelse er sjelden indisert før behandlingsstart(4). Ved spørsmål om resistens er tidspunkt for prøvetaking viktig. Prøve må tas under behandling.

Resistensmarkører og kryssresistens ved antiviral behandling. Virusresistens klassifiseres som sensitiv (S), intermediær (I) eller resistent (R) og er avhengig av antall og type aminosyreforandring(16).

Aminosyreforandringer i polymerasen	Resistens ved antiviral behandling				
	Lamivudin	Telbivudin	Entekavir	Adefovir	Tenofovir
Villtypevirus	S	S	S	S	S
M204V	R	S	I	S	S
M204I	R	R	I	S	S
A181T/V	R	R	S	R	I
N236T	S	S	S	R	I
L180M + M204V/I ± I169T ± M250V	R	R	R	S	S
L180M + M204V/I ± T184G ± S202I/G	R	R	R	S	S

Hepatitt deltavirus (HDV) diagnostikk

HDV er et lite defekt RNA virus. HDV har en ytre kappe som består av de tre HBV overflateproteinene og et nukleokapsid som omslutter et enkelttrådet sirkulært RNA. Det kan bare formere seg i et individ med samtidig HBV-infeksjon enten etter en simultan transmisjon av de to virus (ko-infeksjon) eller via en superinfeksjon hos en kronisk bærer av HBV. Ko-infeksjoner har oftere et mer alvorlig forløp (obs ved fulminante hepatitter) enn superinfeksjoner, men resulterer oftest i viral clearance. HDV superinfeksjon hos et individ med kronisk HBV resulterer derimot i en kronisk HDV-infeksjon hos de fleste. Superinfeksjon kan presentere seg som en akutt infeksjon hos en tidligere udiagnostisert HBV bærer og blir ofte misdiagnostisert som akutt HBV-infeksjon eller som en forverring av en kronisk HBV-infeksjon. HDV supprimerer HBV replikasjon og hos pasienter med en superinfeksjon ser man som regel lave HBV-DNA konsentrasjoner. Studier har vist at en samtidig HDV-infeksjon gir mer alvorlig leversykdom enn ved monoinfeksjon.(17)

I internasjonale guidelines anbefales det at alle med kronisk HBV-infeksjon testes for anti-HDV IgG antistoffer. Avdeling for virologi tilbyr antistoff og antigenundersøkelse. Individuer med positiv anti-HDV IgG analyse bør også testes for kronisk HDV-infeksjon med HDV RT PCR.

Referanser

1. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendia MA, Chen DS, Colombo M, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2008;49(4):652-7.
2. Knoll A, Hartmann A, Hamoshi H, Weislmaier K, Jilg W. Serological pattern "anti-HBc alone": characterization of 552 individuals and clinical significance. *World J Gastroenterol.* 2006;12(8):1255-60.
3. Raimondo G, Pollicino T, Romano L, Zanetti AR. A 2010 update on occult hepatitis B infection. *Pathol Biol (Paris).* 2010;58(4):254-7.
4. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2012;57(1):167-85.
5. Launay O, Masurel J, Servant-Delmas A, Basse-Guerineau AL, Meritet JF, Laperche S, et al. High levels of serum hepatitis B virus DNA in patients with 'anti-HBc alone': role of HBsAg mutants. *J Viral Hepat.* 2011;18(10):721-9.
6. Servant-Delmas A, Mercier-Darty M, Ly TD, Wind F, Alloui C, Sureau C, et al. Variable capacity of 13 hepatitis B virus surface antigen assays for the detection of HBsAg mutants in blood samples. *J Clin Virol.* 2012;53(4):338-45.
7. Ponde RA, Cardoso DD, Ferro MO. The underlying mechanisms for the 'anti-HBc alone' serological profile. *Arch Virol.* 2010;155(2):149-58.
8. Schmidt M, Nubling CM, Scheiblaue H, Chudy M, Walch LA, Seifried E, et al. Anti-HBc screening of blood donors: a comparison of nine anti-HBc tests. *Vox Sang.* 2006;91(3):237-43.
9. Kang SY, Kim MH, Lee WI. The prevalence of "anti-HBc alone" and HBV DNA detection among anti-HBc alone in Korea. *J Med Virol.* 2010;82(9):1508-14.

10. Vitale F, Tramuto F, Orlando A, Vizzini G, Meli V, Cerame G, et al. Can the serological status of anti-HBc alone be considered a sentinel marker for detection of occult HBV infection? *J Med Virol*. 2008;80(4):577-82.
11. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology*. 2009;49(5 Suppl):S156-65.
12. Taylor BC, Yuan JM, Shamlivan TA, Shaukat A, Kane RL, Wilt TJ. Clinical outcomes in adults with chronic hepatitis B in association with patient and viral characteristics: A systematic review of evidence. *Hepatology*. 2009;49(5 Suppl):S85-95.
13. Sonneveld MJ, Rijckborst V, Cakaloglu Y, Simon K, Heathcote EJ, Tabak F, et al. Durable hepatitis B surface antigen decline in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B patients treated with pegylated interferon-alpha2b: relation to response and HBV genotype. *Antivir Ther*. 2012;17(1):9-17.
14. Lin CL, Kao JH. Hepatitis B viral factors and clinical outcomes of chronic hepatitis B. *J Biomed Sci*. 2008;15(2):137-45.
15. Sonneveld MJ, Rijckborst V, Zeuzem S, Heathcote EJ, Simon K, Senturk H, et al. Presence of precore and core promoter mutants limits the probability of response to peginterferon in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2012;56(1):67-75.
16. Stene-Johansen K, Barlinn R. [Diagnosis of chronic hepatitis B infection]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2013;133(16):1717-21.
17. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet*. 2011;378(9785):73-85.

Oppfølging av okkult HBV og anti-HBcore alene pasienter

Kari Klinge, avdeling for medisinsk mikrobiologi, sykehuset innlandet, Lillehammer.

Forekomst Okkult hepatitt B infeksjon (OBI):

Prevalensen av OBI reflekterer generell forekomst av HBV i ulike geografiske områder og befolkninger. Hepatitt C virus (HCV) infiserte har høyere forekomst av OBI. Det er også høyere forekomst hos pasienter med kryptogen leversykdom, spesielt ved cirrhose. (1)

Hos bloddonorer i vesten er det svært sjelden, oftere i utviklingsland (i Europa 1:2000 til 1:20 000 donasjoner), de fleste er anti-HBc positive, med eller uten anti-HBs. (1)

Klinisk betydning:

Anti-HBcore alene status og OBI har betydning ved immunsuppresjon grunnet fare for reaktivering av HBV (2,3). Klinisk betydning utover dette er uklar (4), men i en studie av levervev hos HBsAg negative individer med Hepatocellulært carcinom (HCC), fant man signifikant høyere prevalens av OBI enn hos HBsAg negative med kronisk leversykdom uten HCC. De fant også at OBI var sterkt assosiert med HCC uavhengig av alder, kjønn og samtidig HCV infeksjon (5). Noen studier indikerer også at pasienter med HCV har en raskere progresjon til cirrhose ved samtidig OBI, men dette er ikke sikkert fastslått og prospektive studier mangler (2,6). Smittsomhet er generelt lav, men det er påvist smitte ved blodgivning og organtransplantasjon, da hovedsaklig levertransplantasjon, men også enkelte tilfeller ved nyretransplantasjon er rapportert (6). Det er også beskrevet enkelte tilfeller av mor-barn smitte (7,8). Det er ingen studier på seksuell smitte og ingen tilfeller beskrevet.

Oppfølging av ulike pasientgrupper med anti-HBc alene mønster:

-Ellers friske anti-HBc alene positive:

Disse trenger som regel ingen videre oppfølging. HBV-DNA kan fluktuere mellom ikke påvisbar og lave nivåer. Likevel kan det ved første gangs undersøkelse være aktuelt å utføre PCR. Dette vil bli diskutert på strategimøtet.

-In vitro fertilisering (IVF):

For pasienter med anti-HBc alene som skal ha in vitro fertilisering i Norge kreves PCR undersøkelse.

-Gravide:

Risikoen for vertikal smitte av HBV er høyere jo høyere viruskonsentrasjonen hos mor er. En studie fra Tyskland fulgte opp 147 anti-HBc alene positive gravide og fant at syv av barna utviklet markører på hepatitt B infeksjon. Kun en av mødrene hadde påvisbart HBV-DNA ved fødselen. Ingen av barna utviklet kronisk hepatitt. Disse barna fikk første HBV vaksine ved 2-3 måneders alder (7). En svakhet ved denne studien er at den ikke bruker alternativ core test, slik at man ikke kan utelukke at noen av de anti-HBc positive kan ha vært uspesifikke reaksjoner. En større undersøkelse i Thailand blant 245 anti-HBc alene hiv positive mødre viste at ingen av kvinnene med anti-HBc alene eller OHB overførte hepatitt B til sine barn. Disse kvinnene fikk zidovudine samt singel dose nevirapine for å forebygge vertikal hiv

overføring (9). I en tidligere studie hos hiv positive med HBV fant man ingen effekt av zidovudine på HBV replikasjon (10)

Hos gravide med anti-HBc alene og/eller OBI gis vaksine til den nyfødte. Smittsomheten er svært liten, også dersom det skulle være små mengder HBV-DNA tilstede (9,11). PCR undersøkelse har derfor begrenset verdi, og barn av mødre med anti-HBc alene og OBI bør behandles likt. Om man på lik linje med andre friske anti-HBcore alene positive skal utføre en PCR undersøkelse vil diskuteres på strategimøtet. Endel land anbefaler ikke immunglobulin brukt i disse tilfellene, da vaksinasjon antas å gi tilstrekkelig beskyttelse både hos mødre med anti-HBc alene og okkult hepatitt B infeksjon.

-Hepatitt C

Pasienter med samtidig HCV anbefales undersøkt med PCR da det er mulig at de ved OBI har økt risiko for HCC og raskere progresjon til cirrhose, selv om dette fortsatt er uklart (2,4,6) . OBI er også vist å redusere responsen til interferon hos HCV pasienter (12), men ingen studier har bekreftet dette hos pasienter som har fått interferon og ribavirin som har vært standard behandling inntil nylig (4).

-hiv:

Pasienter med samtidig hiv anbefales undersøkt med PCR. Generelt er det liten risiko for reaktivering, men det er beskrevet alvorlig HBV reaktivering hos pasienter som har fått seponert antiretrovirale midler også aktive mot HBV (4,6).

-Dialyse:

Noen anbefaler at hemodialysepasienter testes for OBI ved anti-HBc alene status, samt ved hiv eller HCV, ved samtidig leversykdom av usikker årsak og dersom de er aktuelle for nyretransplantasjon. Dette for å minimere risikoen for smitte i dialyseenheter, bærere kan screenes for HCC og komplikasjoner grunnet reaktivering av HBV etter nyretransplantasjon kan forebygges (13).

-Immunsuppressiv behandling:

Ved reaktivering grunnet immunsuppressiv behandling kan pasienten utvikle fulminant hepatitt, derfor er god oppfølging påkrevet (2,3). Reaktivering av HBV hos pasienter med anti-HBc alene/OBI, men også hos de med anti-HBs, er observert ved hematologiske maligniteter, hiv, hematopoietisk stamcelletransplantasjon, organtransplantasjon (lever, nyre, benmarg), immunsuppressiva; anti-CD20 (Rituximab), anti-CD52 (Alemtuzumab), anti-TNF (Infliximab) monoklonale antistoffer (2,14,15). I oppfølgingen brukes HBV-DNA, da denne vil komme betydelig raskere enn HBsAg ved en reaktivering. Pasienter med anti-HBs må også følges, da de kan reversere tilbake til anti-HBs negativitet.

Følgende oppfølging anbefales:

HBV-DNA positiv: behandles som HBsAg positive; Igangsette antiviral behandling, kontinueres 12 måneder etter avsluttet immunsuppressiv behandling (3).

HBV-DNA negativ: monitorere HBV-DNA hver 4-12 uke avhengig av type immunsuppressiv terapi og komorbiditet, og begynne terapi hvis positiv (3,6,15). Noen anbefaler også HBV vaksinasjon hos disse forut for immunsuppressiv behandling, med en boosterdose etter at immunsuppressiv behandling har opphørt (14).

Noen anbefaler profylakse med lamivudine til alle HBsAg negative, anti-HBc positive pasienter som får rituximab og eller kombinerte regimer for hematologiske maligniteter hvis de er anti-HBs negative og/eller tett monitorering av HBV-DNA ikke er garantert. (3)

Smittevern:

For smittevernråd ved OHB/anti-HBc alene status vises til Smittvernaboka, FHI, kapittel om hepatitt B, avsnitt om okkult hepatitt B og anti Hbc alene positivitet (16).

Referanser:

1. Raimondo G, Pollicino T et al. *Pathologie Biologie* 58 (2010) 254-257
2. Raimondo G, Pollicino T et al. *Journal of Hepatology* 46 (2007)160-170
3. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection *Journal of Hepatology* 2012 vol. 57, 167–185
4. Raimondo G, Allain JP et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B infection. *J Hepatol* 2008;49:652-657
5. Pollicino Hepatitis B Virus Maintains Its Pro-oncogenic Properties in the Case of Occult HBV Infection *Gastroenterology* 2004;126:102–110
6. Hollinger F B, Sood G. *Journal of Viral Hepatitis* 2010, 17, 1-15
7. Walz A, Wirth S, Hucke J, Gerner P. Vertical transmission of hepatitis B virus (HBV) from mothers negative for HBV surface antigen and positive for antibody to HBV core antigen. *J Infect Dis* 2009 Oct 15; 200(8):1227-31.
8. Descos B, Scott J et al. *Infection* 1987 Nov-Dec; 15(6):434-9
9. Khamduang W, Ngo-Giang-Huong N, Gaudy-Graffin C et al. Prevalence, risk factors, and impact of isolated antibody to hepatitis B core antigen and occult hepatitis B virus infection in HIV-1-infected pregnant women. *Clin infect Dis* 2013 Jun;56(12):1704-12.
10. Gilson RJ et al, *AIDS* 1991;Feb 5(2):217-220
11. Chang-II Kwon, Seong Gyu Hwang et al. *Liver international* 2008; 667-674
12. Mrani S, Chemin I et al. *J Med Virol* 2007;79:1075-1081
13. Fontenele A, Filho N S et al. *Annals of Hepatology*, July-August, Vol. 12 No.4, 2013:359-363
14. Behandling av kronisk hepatit B-infeksjon hos vuxna og barn- Uppdaterad behandlingsrekommendation. Information från Lakemedelsverket 5:2007.
15. Lledo et al *World J Gastroenterol* 2011 March 28;17(12):1563-1568
16. FHI, smittvernaboka, kapittel om HBV

HCV diagnostikk: Nytte av antigenest, IL28 og resistensundersøkelse

Susanne G Dudman, Avdeling for virologi, Nasjonalt folkehelseinstitutt

Hepatitt C virus (HCV) er et enkelttrådet RNA virus i familien *Flaviviridae*. Syv genotyper (1-7) har til nå blitt beskrevet, hvorav genotype 1 er vanligst. Genotypene 1-3 er distribuert i alle verdensdeler, mens 4 og 5 oftest kan påvises i Afrika og 6 i Asia (1). Verdens helseorganisasjon estimerer at rundt 3% av verdens befolkning er smittet med HCV. I Norge er prevalensen av anti-HCV positive rundt 0,55 % i den generelle voksne befolkningen og hos gravide 0,7%. Det antas at det anslagsvis er 20 000 - 30 000 personer i Norge som har vært smittet med HCV, og mellom 70 - 80% av disse har en kronisk hepatitt (2). De fleste har vært smittet gjennom sprøytemisbruk, dette gjaldt 91% av tilfellene der smittevei var angitt i 2013.

Ved HCV infeksjon kan det ta fra 20 dager opptil 3 måneder, gjennomsnittlig 40 dager, før HCV antistoff blir påvisbart (3). Diagnostikken ved HCV baseres i første rekke på serologiske tester og ved positiv anti-HCV screening test analyseres det samtidig for HCV-RNA for å vurdere om det foreligger kronisk infeksjon. Etter at HCV genomet ble sekvensert i 1989 kom første generasjons anti-HCV ELISA tester som var produsert med bruk av antigener som var rekombinante proteiner komplementære til NS4 regionen og hadde lav sensitivitet og spesifisitet. Andre generasjons tester baserte seg på både core og de non-strukturelle regionene NS3 og NS4 som førte til høyere sensitivitet og spesifisitet, mens tredje generasjonstestene inkluderte antigen fra NS5 i tillegg til de andre regionene. De ELISA testene som er i bruk til anti-HCV analyse nå har både høy sensitivitet (97-99,1%) og spesifisitet (99,6%) (4).

HCV core antigen

Rundt serokonversjonsfasen kan påvisning av HCV core antigen (Ag) være et alternativ dersom nysmitte mistenkes og anti-HCV er negativ (5). De første antigenestene utviklet på 90-tallet hadde dårlig sensitivitet, men de nyeste har vist sensitivitet på ca. 97 % (6-9). Skar fant i en utprøving på Ullevål i 2010 at coreAg testen hadde samme spesifisitet, men sensitiviteten var lavere (87%) sammenlignet med HCV-RNA PCR (pers.komm. Helvi Holm Samdal). Med bruk av HCV coreAg har det vært vist at vindusfasen kan redusere hos 97% av HCV-RNA positive/anti-HCV antistoff negative prøver og kan fungere som en surrogatmarkør på virus replikasjon også i pre-serokonversjonsfasen. Imidlertid viste også studiene at coreAg testen kan miste noen akutte viremiske HCV tilfeller tidlig i forløpet.

Gaudy estimerte at sensitiviteten for HCV coreAg testen (Trak-C) for deteksjon av HCV viremi sammenlignet med RT-PCR var 96.7% (117 av 121). Fire individer var HCV-RNA positive men falskt coreAg negative, og hadde lavt HCV-RNA virustall (mellom 1,900 til 15,600 IU/ml) (10). Flere studier har undersøkt nytten av coreAg ved oppfølging av pasienter med kronisk hepatitt C og funnet en signifikant korrelasjon mellom coreAg og HCV-RNA (11-13). Garbuglia så på coreAg og HCV-RNA nivået hos hiv/HCV koinfiserte med ulike genotyper med bruk av ARCHITECT HCVAg (Abbott Diagnostics, Wiesbaden, Germany) og konkluderte med at antigen testen kan være et alternativ test for å påvise aktiv infeksjon eller monitorere behandlingsrespons hos disse pasientene. Studien sammenlignet testene hos både

ubehandlede og behandlede pasienter og viste en total korrelasjon på 90.1% (14). Variabilitet i core genet kan påvirke evne til å gjenkjenne sirkulerende HCV-antigen på grunn av polymorfismer i aminosyrene 47 til 49 i core Ag og føre til en underestimert nivået (15). Dessuten kan nivået av coreAg og ratioen mellom HCV-RNA og coreAg bli affisert av polymorfismer i IL28B genotype (16).

HCV coreAg testen kan være et alternativ til HCV-RNA analyse for å påvise aktiv infeksjon eller til oppfølging av kronisk HCV, men har lavere sensitivitet sammenlignet med nukleinsyre påvisning og korrelasjonen med mengde virus varierer. Argumenter for bruk av testen vil være lavere kostnad og tidsforbruk, samt at den lettere kan brukes i miljøer der genteknologiske metoder ikke er implementert.

Interleukin 28B (*IL-28B*) genotyping

Det har vært vist en assosiasjon mellom genetiske polymorfismer innen *IL28B* genet og høyere sjans for å kvitte seg med viruset ved akutt HCV (3). Dessuten er gunstig *IL28B* type (*IL28B* CC) forbundet med større sannsynlighet til å oppnå rask virologisk respons på kombinasjonsbehandling med interferon og ribavirin og god sjans for å kureres for kronisk HCV (17). Utfallet ved kronisk HCV infeksjon er influert av *IL-28B* genotype og genotyping kan være nyttig som en støtte for valg av behandling hos selekterte pasienter (18). Imidlertid er negativ prediktiv verdi av å ha den ufordelaktige *IL28B* genotypen ikke slik at det kan brukes som en indikator for at kombinasjonsbehandlingen vil bli mislykket. *IL-28B* genotyping kan brukes som hjelp til å ta en avgjørelse for hvilket medikamentregime som skal velges hos selekterte pasienter, men er ifølge behandlingsveiledere ikke nødvendig analyse for terapivalg (18-19). Sykehuset Telemark, Skien v/avdeling for genetik og miljø, har tatt imot EDTA blod til genotyping av *IL28B* men la ned analysetilbudet i 2015.

Resistensundersøkelse

Inntil for noen få år siden bestod behandlingen mot kronisk HCV av en kombinasjon av pegylert interferon alfa (pegIFN) og ribavirin (RBV) som gjorde om lag halvparten av pasientene virusfrie. HCV-behandling har etter introduksjonen av direktevirkende antivirale medikamenter (Direct Acting Antivirals = DAA) blitt signifikant bedre, men bruk av DAA øker risiko for resistensutvikling. Genotype bestemmer type og varighet av antiviral behandling, samt risiko for å selektere resistensassosierte virusvarianter under behandlingen. Genotype 1a / b subtyping gir relevant informasjon med hensyn til ulike responsrater og genetiske barrierer for resistens mot proteasehemmere når de brukes som komponenter i trippelterapi for genotype 1-infeksjon. De DAA-midlene som er aktuelle i HCV-behandlingen kan deles inn i fire grupper: NS5A-hemmere, proteasehemmere, non-nukleosid analoge polymerasehemmer og nukleosid analoge polymerasehemmere (20).

De to første DAA midlene, proteasehemmerne telaprevir og boceprevir, kom på markedet i Norge i 2011 til bruk kombinert med pegIFN og RBV, men anbefales ikke lenger på grunn av mye bivirkninger (19). Et annet middel, nukleosid analog polymerasehemmeren sofosbuvir (SOF) kom i mars 2014, og det nyeste middelet, proteasehemmeren simeprevir (SIM) fikk markedsføringstillatelse i mai i år. NS5A-hemmeren daclatasvir vil snart bli godkjent i

november 2014 og har også effekt mot genotype 3 i likhet med NS5A-hemmeren ledipasvir. Flere andre DAA - midler er under utprøving, inkludert NS5A-hemmeren ABT-267, non-nukleosidanaloge polymerasehemmeren ABT-333 og proteasehemmeren ABT-450, som er tre midler inkludert i en og samme tablett.

Resistente varianter av virus forekommer ofte naturlig før oppstart av DAA, og kan bli selektert under behandling. Hos mange pasienter vil de naturlige forekommende resistente virusvariantene være under deteksjonsgrensen ved sekvensering (~1000 HCV/mL) og resistente virus er ofte mindre levedyktige. Virusresistens er ikke alltid årsaken til behandlingsvikt, og flere faktorer ved virus, DAA og vert kan bidra til behandlingsrepsen (20-22). Virusgjennombrudd under behandling kan skje under hele behandlingsperioden, enten tidlig etter noen dager eller sent etter noen måneder fra behandlingsstart, og det er kun mulig å vurdere effekt av terapien ved å se på varig virusrespons (sustained virological response = SVR) (20).

Ved HCV genotype 1a infeksjon kan en naturlig forekommende NS3-4A protease polymorfisme (Q80K) som er assosiert til resistens redusere SVR-raten etter behandling med SIM + pegIFN + RBV (19,20). Forekomst at Q80K er imidlertid lav i enkelte europeiske studier (ca 5%) og derfor anbefales ikke screeningtest før behandling, men resistensundersøkelse kan gjøres ved terapivikt forutfor nytt forsøk der man antar at årsaken kan være virusresistens (19). Resistensmutasjonen Q80K viste seg ikke å ha betydning for behandlingsresponsen til SIM+SOF i en ny studie av Lawitz og medarbeidere (23). De hyppigst observerte NS3 aminosyre substitusjoner i kliniske studier av pasienter som ikke oppnådde SVR under SIM behandling var R155K (alene eller i kombinasjon med mutasjoner i posisjon 80, 122 eller 168) hos genotype 1a, mens D168V var vanligst hos genotype 1b pasienter (tabell 1). Med mange midler under utvikling, ulike resistensbarrierer og stadig nye kombinasjonsmuligheter vil det være nødvendig å følge med kontinuerlig på hvilke resistensmutasjoner som er relevante for HCV-behandling (22). Påvisning av resistensmutasjoner krever en tilstrekkelig mengde virus og er ikke anbefalt å gjøre ved avslutning av et behandlingsforsøk hos pasient som ikke oppnår SVR, men kan vurderes hos disse før igangsetting av behandling med nytt DAA regime dersom resultatet brukes til terapivalg. Det ser ut til at resistensmutasjoner i proteasegenet blir udetekterbart når 2.generasjons proteasehemmeren MK-5172 stoppes. Resistensundersøkelse basert på sekvensanalyser av proteasegenet kan utføres ved det nasjonale referanselaboratoriet for HCV ved Nasjonalt folkehelseinstitutt.

Tabell 1. Enkelte DAA midler mot HCV og klinisk relevante resistensmutasjoner observert

DAA midler	Medikament	Resistensmutasjoner
NS3-4A Protease-hemmer	Telaprevir (1.generasjon)	V36A/M, T54A/S, R155K/T/Q,
	Boceprevir (1.gen.)	A156V/S/T, V170A/T
	Simeprevir (2.bølge)	Q80K/R, S122, R155K, D168V/Q
NS5B Polymerase-hemmer	Sofosbuvir	S282T (L159F), (C316N), (V321A)
NS5A -hemmer	Daclatasvir Ledipasvir	F28S, Q30E/H/R, L31M/V, C92R, Y93C/H/N

Referanser:

1. WHO. Hepatitis C. April 2014. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>
2. Nasjonalt folkehelseinstitutt. Smittevernveilederen. Hepatitt C. <http://www.fhi.no/artikler/?id=82751>
3. Ray S. Hepatitis C Virus. Fields Virology, 6. utgave. ed Knipe D. 2013.
4. CDC. Testing for HCV infection: An update of guidance for clinicians and laboratorians. MMWR 2013;62(18).
5. Beer, N et al. Accuracy of hepatitis C virus core antigen testing in pools among seroconverters. Transfusion 2006; 46 (10) : 1822–1828.
6. Schüttler C. et al. Variable Ratio of Hepatitis C Virus RNA to Viral Core Antigen in Patient Sera. J. Clin. Microbiol. May 2004 vol. 42 no. 5 1977-1981.
7. Ross RS, Viazov S, Salloum S et al. Analytical performance characteristics and clinical utility of a novel assay for total hepatitis C virus core antigen quantification. J Clin Microbiol 2010,48:1161–1168.
8. Kesly R, Polat H, Terzi Y. et al. Comparison of a newly developed automated and quantitative hepatitis C virus (HCV) core antigen test with the HCV RNA assay for clinical usefulness in confirming anti-HCV results. J Clin Microbiol 2011,49:4089–4093.
9. Yuan-Hung K et al. Is Hepatitis C Virus Core Antigen an Adequate Marker for Community Screening? J. Clin. Microbiol. 2012; 50(6):1989-1993.
10. Gaudy C. et al. Usefulness of the Hepatitis C Virus Core Antigen Assay for Screening of a Population Undergoing Routine Medical Checkup. J. Clin. Microbiol. 2005;43:1722-1726.
11. Descamps V. et al. Strong Correlation between Liver and Serum Levels of Hepatitis C Virus Core Antigen and RNA in Chronically Infected Patients. J. Clin. Microbiol. 2012;50: 465-468.
12. Loggi E, Cursaro C, Scuteri A. et al. Patterns of HCV-RNA and HCV Core antigen in the early monitoring of standard treatment for chronic hepatitis C. J Clin Virol 2013,56:291–295.
13. Mederacke I, Potthoff A, Meyer-Olson D. et al. HCV core antigen testing in HIV- and HBV-coinfected patients, and in HCV-infected patients on hemodialysis. J Clin Virol 2012,53:110–115.
14. Garbuglia AR, Monchetti A, Galli C. et al. HCV core antigen and HCV-RNA in HIV/HCV co-infected patients with different HCV genotypes. BMC Infectious Diseases 2014,14:222.

15. Murayama A, Sugiyama N, Watashi K. et al. Japanese reference panel of blood specimens for evaluation of hepatitis C virus RNA and core antigen quantitative assays. *J Clin Microbiol* 2012;50:1943–1949.
16. Durante-Mangoni E, Vallefucio L, Sorrentino R. et al. : Clinico-pathological significance of hepatitis C virus core antigen levels in chronic infection. *J Med Virol* 2013;85:1913–1918.
17. Ge D, Fellay J, Thompson AJ et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461:399–401.
18. European Association for the Study of the Liver: EASL clinical practice guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;60:392–420.
19. Dalgard O et al. Faglig veileder for utredning og behandling av hepatitt C. September 2014. www.hepatittfag.no
20. Pawlotsky , J.M. Treatment failure and resistance with direct-acting antiviral drugs against hepatitis C virus. *Hepatology* 2011;53:1742-1751.
21. Welsch, C., Jesudian, A., Zeuzem, S. & Jacobson, I. New direct-acting antiviral agents for the treatment of hepatitis C virus infection and perspectives. *Gut* 2012;61, S1, i36-46.
22. Schinazi, R, Halfon P, Marcellin, P et al. HCV direct-acting antiviral agents: the best interferon-free combinations. *Liver International* 2014(34):1478-3231.
23. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet Early Online Publication*, 28 July 2014.

Nytten av HCV immunblot

Helvi Holm Samdal, Avdeling for mikrobiologi, OUS-Ullevål.

Supplement til Strategirapport om hepatitt C-virus, versjon 1, juni 2008, anbefaler:

”Når en prøve er primært reaktiv i anti-HCV EIA, anbefales det nå at prøven først analyseres med HCV-PCR. Dette gjelder både ved sterk og svak reaksjon. Dersom HCV-PCR er negativ, utføres HCV-RIBA.” (1).

Denne fremgangsmåten gir raskt svar på om pasienten har aktiv infeksjon og er smitteførende. Hensikten med HCV-RIBA, som er en immunblot-test, er å avklare spesifisiteten av primærttestreaksjonen.

Siden 2008 har flere forandringer skjedd. HCV-RIBA produseres ikke lenger, men andre immunblot-tester er tilgjengelige, slik som Inno-Lia HCV (Fujirebio) og recomline HCV IgG (Mikrogen). Det er kommet nye generasjoner HCV antistofftester på markedet i Norge, basert på kjemiluminescenssteknikk (CLIA). Evalueringer konkluderer med at denne metodikken har like god sensitivitet og bedre spesifisitet enn EIA (2).

Oppdaterte retningslinjer vedrørende HCV testing fra CDC i 2013 (3), anbefaler blant annet bruk av en alternativ primærttest for å avklare spesifisiteten av et reaktivt primærttestresultat.

Begrunnelsen er at HCV-RIBA ikke lenger er tilgjengelig (andre immunblot-tester er ikke FDA godkjente). Ved behov for supplerende testing kan denne utføres med en annen antistofftest som er forskjellig (antigener, plattform, utførelse) fra den primære.

Flere grupper i Europa argumenterer også for å erstatte immunblot (4,5,6). De finner at testen er ressurskrevende, dyr, unødvendig ved sterkt reaktive primærttestresultat, samt at den ikke nødvendigvis gir bedre avklaring ved svakt reaktive primærttestresultater enn en supplerende EIA/CLIA test. Australske helsemyndigheter finner det tilstrekkelig med positivt resultat i to ulike tester for HCV antistoffer, for å bekrefte spesifikk positiv reaksjon (7).

Immunblot påviser og synliggjør HCV antistoffer som eventuelt er til stede i pasientens blod. Testene som markedsføres i Norge baseres på rekombinant og syntetisk fremstilte proteiner som representerer følgende av virusets regioner: core, NS3, NS4 og NS5. Disse anses som de viktigste immunogene antigener (8). Kriterier for henholdsvis positiv, negativ og intermediær (inkonklusiv) reaksjon baseres på antall bånd som synliggjøres, hvilke bånd, og styrken av reaksjonene.

Det er vist god korrelasjon mellom sterkt reaktivt primærttestresultat og positiv immunblot. Ved gjentatt svake primærttestresultater *kan* et negativt immunblotresultat avkrefte HCV-infeksjon. Men mulighet for gjennomgått HCV-infeksjon for lengre tid siden må tas med i vurderingen. Det er kjent at antistoffene kan avta i mengde over tid, slik at resultatet av immunblotundersøkelse blir negativt, og undersøkelsen bidrar da ikke til å avklare spørsmålsstillingen.

En vedvarende problemstilling er imidlertid hvordan intermediære immunblotresultat skal vurderes og tolkes. Det foreligger mange studier som tar for seg dette temaet, på ulike populasjoner (pasienter, blodgivere).

En norsk undersøkelse av blodgivere (9) påviste økt forekomst av intermediære resultater (spesielt NS5 reaksjon) høst/vinter med assosiasjon spesielt til adenovirus-infeksjoner, som indikerer at kryssreaksjoner kan være blant årsakene til slike resultater.

Immunologiske undersøkelser av pasienter og blodgivere med vedvarende intermediær reaksjon (negativ PCR) har gitt grunnlag for konklusjon om mulighet for at HCV-infeksjon er gjennomgått tidligere(10). Spesielt ved påvist reaksjon mot C22 og C33 vurderes dette som sannsynlig. Artikkelforfatterne tar til orde for at blodgivere med slike resultater bør informeres om at reaksjonene mest sannsynlig representerer «stum» HCV-infeksjon

gjennomgått for lengre tid siden, uten betydning for nåværende helsetilstand, og uten risiko for nærkontakter.

Slik informasjon mistes dersom det kun er EIA/CLIA tester som anvendes.

Kan konklusjonene overføres til norske forhold? Er slik informasjon til nytte for klinikerne, og for transfusjonstjenesten?

Dersom immunblot erstattes med alternative primærttester, er det flere spørsmål som må avklares:

Hvilken sammensetning av tester er optimal?

Er det nødvendig med alternativ test ved sterk positiv reaksjon i primærttesten (3,11)?

Cut-off verdier for sterk positiv, moderat, svak positiv må etableres for hver enkelt test. Bør det også gjøre på ulike populasjoner – blodgivere, pasienter?

I en sammenliknende studie av 4 ulike EIA tester for påvisning av HCV antistoff har forskerne belyst problemstillingene som oppstår ved svake positive verdier (grenseverdier).

De fant at det var ikke mulig å fastslå gyldig cut-off for pålitelige positive resultater (12).

1. Hepatitt C virus. Analysestrategi og diagnostikk. Supplement strategimøte om hepatitt C virus 1996. Juni 2008.
2. Kim S, Kim JH, Yoon S et al. Clinical performance evaluation of four automated chemiluminescence immunoassays for hepatitis C antibody detection. *J Clin Microbiol* 2008;46:3919-3923.
3. CDC, Testing for HCV infection: An update of guidance for clinicians and laboratorians. *MMWR*, May 7, 2013. Vol.62.
4. Pereira FM, Zarife MAS, Reis EAG et al. Indeterminate RIBA results were associated with the absence of hepatitis C virus RNA (HCV-RNA) in blood donors. *Revista da sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 47 (1):12 -17, 2014.
5. Vermeersch P, Van Ranst M, Lagrou K. Validation of a strategy for HCV antibody testing with two enzyme immunoassays in a routine clinical laboratory. *J Clin Virol* 2008; 42: 394-398.
6. Lay KKY, Jin M, Yuan S et al. Improved reflexive testing algorithm for hepatitis C infection using signal to cut-off ratios of a hepatitis C virus antibody assay. *Clin Chem* 2011; 57:7, 1050-56.
7. Appendix A. Requirements for laboratory testing for human immunodeficiency virus (HIV) and hepatitis virus (HCV). NPAAC Tier 4 Doc. Australia. 2013, 3rd ed.
8. Sillanpää M, Melén K, Porkka P et al. Hepatitis C virus core, NS3, NS4B, and NS5A are the major immunogenic proteins in humoral immunity in chronic HCV infection. *Virology Journal* 2009; 6:84,
9. Melve GK, Myrmel H, Eide GE et al. Evaluation of the persistence and characteristics of indeterminate reactivity against hepatitis C virus infection in blood donors. *Transfusion* 2009; 49: 2359-2365.
10. Makuria AT, Raghuraman S, Burbelo PD et al. The clinical relevance of persistent recombinant immunoblot assay-indeterminate reactions: Insight into the natural history of hepatitis C virus infection and implications for donor counseling. *Transfusion* 2011; 10.
11. Contreras AM, Tinoco E, Celis A et al. Hepatitis C antibody intraassay correlation: Is retest in duplicate necessary? *Transfusion* 2007; 47: 1686-1690.
12. Maasourny B, Bremer B, Raupach R et al. How to interpret borderline HCV antibody test results: a comparative study investigating four different anti-HCV assays. *Viral immunology* 2014; 1:7-13

Utredning/oppfølging av kronisk HBV og HCV hos gravide og spesielle pasientgrupper

Bent von der Lippe, Infeksjonsmedisinsk avdeling, OUS,Ullevål

Akutt hepatitt B opptrer sjeldent i svangerskap og fører til redusert serokonversjon og HBsAg-tap. Det kliniske forløp er vanligvis ukomplisert, forsterket viremi og reduserte transaminaseverdier er regelen. Behandling med nukleotidanalogue (Tenofovir) kan være indisert ved stormende/ livstruende forløp.

Akutt eller kronisk HBV-infeksjon (HBV DNA PCR +) har høy risiko for vertikal smitte under svangerskap og ved fødsel, opptil 90% ved HBeAg-positiv og 40% ved HBeAg – negativ.

Ved høy viremi i siste trimester (> 106 IU/ml) vil smitterisiko til barnet være 3%-10% selv om HBIG og vaksine blir gitt.

Interferon er kontraindisert i svangerskap, men tenofovir bør gis fra 28. svangerskapsuke og kontinueres til og med uke 4 post partum hos mødre med HBV-DNA > 106 UI/ml.

Hos alle gravide med HBsAg-positiv må derfor HBV-DNA kvantiteres ved uke 28.

HBV/HCV co-infeksjon fører vanligvis til supprimert HBV-DNA, men viremien kan fluktuere betydelig og HBV kan reaktiveres med samtidig HCV-infeksjon (1).

Regelen er derfor å starte HBV behandling først etter vanlige retningslinjer.

HBV/HDV kombinasjonen resulterer i suppresjon av HBV, men tilstanden kan føre til en hurtig progressiv fibrose og interferonbehandling er eneste opsjon og HDV-RNA er et viktig parameter for behandlingsrespons.

HBV/hiv: Her gjelder de samme behandlingsindikasjoner som for HBV uten hiv.

HBV/ nyresvikt/dialyse/ tx-pasienter: Både interferon og nukleos(t)idanalogue kan gis til pasienter med nyresvikt og hemo/peritoneal dialyse. Men interferon bør ikke gis tx-pasienter (økt risiko for reaksjon).

HBV/ immunsuppresjon eller kjemoterapi: Alle HBsAg-positive (uansett HBV DNA-titer) bør få nukleos(t)behandling til og med 12 måneder etter terapislutt (2).

Akutt hepatitt C hos gravide er sjelden (3).

Kronisk HCV hos gravide fører til reduserte ALAT-verdier under svangerskapet og til reboundeffekt etter fødsel. HCV-RNA kan øke i siste trimester. HCV har ingen negativ effekt på svangerskapet, og fører ikke til økt forekomst av fosterskade eller fosterdød, men vertikal transmisjon hos 3-5% (opptil 20% ved samtidig HIV). Hos HCV-antistoff positive (PCR-

negative) vil svangerskap ikke gi reaktivering (med positiv PCR) og retesting av disse under svangerskapet er ikke indisert.

HCV/nyresvikt/dialyse/ tx : Interferon og ribavirin har vært gitt til nyresvikt- og dialysepasienter, behandlingsresultatene er magre. Fordi viremiens grad av HCV ikke er relatert til leversykdommens grad eller -progresjon er PCR-kontroll kun aktuelt under og etter antiviral behandling. Dialysepasienter og tx-pasienter bør få interferon- og ribavirin fri behandling med de nye DAA (direkt virkende antivirale midler), 2 av disse er allerede tilgjengelig i Norge, flere nye vil komme raskt.

Hos DAA er foreløpig sikkerhetsprofil (mhp graviditet, nyrefunksjon mm) og interaksjoner ikke tilstrekkelig undersøkt, men de revolusjonerende gode behandlingsresultater av DAA hos HCV er allerede et faktum.

Referanser:

- 1) Expert Rev. Anti Infect. Ther. 12(7):775-782 (2014)
- 2) J Hepatol vol 57 167-85 (2012)
- 3) World J Gastroenterol. Oct 28; 19(40):6714-20 (2013)

Utredning av HBV og HCV hos nyfødte og barn med kronisk infeksjon

Astrid Rohjan, Infeksjonsmedisinsk avd. v/Barnesenteret, OUS, Ullevål

Barn med hepatitt B smittes vanligvis tidlig i livet, enten i forbindelse med fødselen eller i løpet av småbarnsalder. Risikoen for å utvikle kronisk infeksjon er omvendt proporsjonal med smittetidspunktet, < 1 år 90 % risiko, > 5 år 5-10 % risiko.

Spesifikt hepatitt B-immunglobulin og HBV vaksine hindrer effektivt smitte fra mor til barn dersom vaksinasjon startes innen 48 timer etter fødsel og gjentas ved 1,2 og 12 måneders alder. 1-3 måneder etter siste vaksine kontrolleres anti-HBs. Prøvetakingen kan foregå i regi av helsestasjonen. Ved Anti HBs > 100 IU/ml ansees barnet å ha livslang immunitet.

Kronisk smittede barn følges med blodprøvekontroll en gang årlig. Ved stigning i ALAT følges de tettere.

Barn med kronisk HBV går vanligvis inn i en immuntolerant fase med høye virusnivåer og sparsomme inflammatoriske forandringer i lever. Mellom 7 og 16 % serokonverterer spontant hvert år. Kraftig stigning i ALAT er ofte et godt prognostisk tegn da det er assosiert med spontan serokonvertering. Det er ingen enighet når det gjelder hvem og hvordan barn med kronisk infeksjon skal behandles.

Kronisk HBV infeksjon gir sjeldent symptomer i småbarnsalder men økt risiko for levercirrhose og hepatocellulært carcinom senere i livet.

Barn med HCV infeksjon smittes vertikalt, risikoen for smitte fra mor til barn er mellom 2 og 5 %. Risikoen for kronisk infeksjon svært høy og forbundet med komplikasjoner som cirrhose og HCC senere i livet. Sannsynligheten for spontan serokonvertering avhenger av genotype og varierer fra 2,4 til 25 %. Serokonvertering etter 4. leveår er usannsynlig. Barn født av HCV-positive mødre testes med HCV antistoffer ved mellom 15 og 18 mnd alder. Før dette påvises maternelle antistoffer hos barnet.

Barn med HCV er vanligvis asymptomatiske og har milde histologiske forandringer. Risikoen for komplikasjoner er lav, men 4-6 % utvikler avansert leverfibrose eller cirrhose i barneårene.

Den eneste godkjente behandlingen til barn er pegylert IFN og Ribavirin. Det ser ut til at barn både responderer og tolererer behandlingen bedre enn voksne. Behandlingsresponsen er avhengig av genotype, mer enn 90 % oppnår SVR ved genotype 2 og 3 mens mellom 44 og 59 % oppnår SVR ved genotype 1.

Barna følges med årlige kontroller og beslutningen om behandling avhenger av flere faktorer som barnets alder, genotype, virusnivå, IL28 polymorfismer, tilleggdiagnoser, livssituasjon og motivasjon.

Under behandling følges barna svært tett med tanke på bivirkninger.

Undersøkelse og oppfølging av HBV og HCV reaktive blodgivere.

Richard W. Olausen. Blodbanken, Oslo universitetssykehus, Ullevål.

Transfusjonsoverført smitte med HBV og HCV er en alvorlig hendelse ved blodoverføring. Myndighetene har en nullvisjon ift smitte via blodprodukter. Samtidig er presset på karantenerregler for blodgivere høyere med forventning om økende liberalisering. Dette stiller store krav til testenens sensitivitet og spesifisitet. Andelen inkonklusive eller uspesifikke analysesvar må være så lav som mulig for å hindre at blodgivere avregistreres eller settes i lange karantener. Visse kombinasjoner av testresultater er ekstra krevende å tolke. Data for testresultater for testing av blodgivere for HBsAg, anti-HBc og anti-HCV ble hentet fra Nasjonal transfusjonsstatistikk og fra intern statistikk ved Oslo universitetssykehus, Blodbanken i Oslo. Det ble utført enkel grafanalyse av tidsseriedata. De siste 10 årene har det vært 0-2 sanne positive prøver per 100 000 etablerte givere per år for HBsAg og anti-HCV, og tilsvarende tall for anti-HBc er 1-6. Latenstiden for dannelsen av antistoffer ved HBV er 2-6 mndr, og gjennomsnittlig antall blodgivninger per år er 2,0. Teoretiske restrisiko for transfusjonsoverført HBV- og HCV-smitte per år i Norge de siste 10 årene (6 sanne positive tilfeller både for HBsAg og anti-HCV) kan da beregnes til ca. 0,1 tilfeller per år, dvs per 200 000 fullblodtappinger (1:2 000 000) men reell risiko er lavere pga anti-HBc og siling ved blodgiverintervjuer. Antall sanne positive HBsAg og anti HCV tester hos nyregistrerte per år de siste 10 årene ligger mellom 2 og 13. Tilsvarende tall for anti HBc er 24-53. Samlet andel uspesifikke reaktive resultater (i % av totalt antall reaktive) hos nyregistrerte og etablerte blodgivere de 4 siste årene er 87-96% for HBsAg, 95-98% for anti HCV og 66-73% for anti-HBc. Uspesifikke analyseresultater for anti-HBc har ført til at 81-103 blodgivere er satt i karantene eller avregistrert de 4 siste årene. Samlet antall givere i Norge med uspesifikke resultater for HBsAg- og anti-HCV de siste 4 årene er 67-138 og 138-310. Totalt antall uspesifikke tester for HBsAg, anti-HBc og anti-HCV siste 4 år er 302-560, dvs at 3-6% av alle blodgivere i Norge må følges opp for uspesifikke hepatittrelaterte tester. Infeksjonstesting av blodgivere utføres de fleste steder av mikrobiologisk avdeling. Ved reaktive resultater utføres supplerende/bekreftende testing som ved utredning av pasienter. Analysene utføres i samsvar med retningslinjer som er anbefalt i rapporter fra Strategimøter i regi av Referansegruppen for virologi/serologi. Alle resultater vurderes av medisinsk mikrobiolog. Hvert laboratorium som utfører smittetester av blodgivere skal ha en skriftlig prosedyre for oppfølging av ikke-negative tester, der det også framgår hvilket laboratorium prøvene eventuelt sendes til for videre undersøkelse, eller når de sendes til referanselaboratoriet.

Det er medisinsk ansvarlig for blodbankene som avgjør oppfølging av blodgiveren når endelig konklusjon på utvidet smittetesting foreligger.

Konklusjon: Med unntak av anti-HBc er dagens infeksjonsmarkørtester gode, men det er fremdeles en potensiell restrisiko på 1:2 000 000 smittetilfeller med HBV og HCV årlig, dvs ett tilfelle per 10. år i Norge. Det reelle tallet er noe lavere pga øvrige sikkerhetstiltak.

Referanser:

- Statistikk for blodtransfusjonstjenesten i Norge 1999-20013
- Veileder for transfusjonstjenesten i Norge, utgave 7, 2014

Ringtestspørsmål vedrørende besvarelse og kommentering av anti-HBc reaktivitet og kronisk HBV.

Susanne G Dudman og Regine Barlinn, Avdeling for virologi, Nasjonalt folkehelseinstitutt

Sammen med ringtest på anti-HBc ble det sendt ut spørsmål til deltakende laboratorier vedrørende praksis for besvarelse og kommentering av reaktive prøver ved anti-HBc, core alene funn og kronisk HBV. 23 av 24 deltakende laboratorier svarte på spørsmålene.

Nesten alle laboratoriene brukte kommentarer når resultatet viste at det var funnet anti-HBc alene reaktiv prøve. Det ble mest brukt fastkommentar, men mange oppga å bruke en kombinasjon av faste og fritekst kommentarer. Mer enn halvparten svarte at det ble utført en alternativ anti-HBc test ved nydiagnostiserte core alene tilfeller, endel svarte at dette ble gjort rutinemessig hos blodgivere. Noen valgte å be om kontrollprøve i stedet for å bruke alternativ coretest på første prøve. Noen oppga cutoff grenser som ble brukt til å vurdere videre analysestrategi. Nivåer på cutoff grenser varierte mellom disse laboratoriene. Kun seks laboratorier oppga at det alltid ble gjort HBV-DNA test ved anti-HBc alene reaktive tilfeller, de fleste steder ble videre undersøkelse med PCR gjort enkelte ganger. Eksempler på type pasienter som går videre til PCR var hyppigst blodgivere, deretter immunsupprimerte, leveraffiserte, dialysepasienter eller IVF henviste. De fleste ga rutinemessig råd om vaksinasjon av nærkontakter til core alene pasienter. 16 av de 23 laboratoriene hadde anslag over hvor mange anti-HBc analyser som ble utført årlig og tallene varierte fra litt over 2000 til 35000. Av alle anti-HBc undersøkte prøver, hvorav de fleste laboratorier hadde inkludert blodgivere, varierte andelen reaktive fra mellom ca. 3% til 10%, bortsett fra hos et laboratorium som oppga 0,1% anti-HBc reaktive av de totalt undersøkte. Andelen som ble funnet core alene reaktive hos laboratoriene varierte fra mellom 0,15% til ca. 2% .

Vedrørende kronisk HBV-infeksjon hos gravide analyserte eller anbefalte majoriteten av laboratoriene HBV-DNA test i svangerskapet, resten anga å anbefale PCR analyse kun i spesielle tilfeller. Anbefalt tidspunkt for slik undersøkelse varierte: 2 laboratorier anga at det skulle gjøres i siste del av 2. trimester, 2 i 3. trimester, 2 ville gjort det både umiddelbart i første prøve samt ny undersøkelse så nær opptil fødsel som mulig, mens 14 ikke oppga hvilket tidspunkt analysen burde gjøres. Ved kronisk HBV-infeksjon hos gravide anbefalte de fleste henvisning til spesialist.

Når det gjaldt HBV-DNA undersøkelse ved kronisk HBV-infeksjon generelt, ville de fleste laboratoriene ikke gjort analysen rutinemessig men kun ved spesiell indikasjon. 5 laboratorier brukte HBeAg/anti-HBe-status resultater ved kommentering, mens 12 ikke gjorde det.

Alle spørreskjemadataene er samlet og beskrevet i ringtest rapporten «Virologisk/serologisk ringtest 1/2014. Resultater og kommentarer.»

Forslag til kommentarer ved de ulike problemstillinger basert på laboratorienes svar vil bli diskutert på møtet.

Deltakerliste

Navn	Arbeidssted	Epost
Helvi Holm Samdal	OUS-Ullevål	sbsahe@ous-hf.no
Bent von der Lippe	OUS-Ullevål	UXBELI@ous-hf.no
Andreas Christensen	St. Olavs hospital	Andreas.Christensen@stolav.no
Dag Hvidsten	Universitetssykehuset Nord-Norge	Dag.Hvidsten@unn.no
Regine Barlinn	Folkehelseinstituttet	regine.barlinn@fhi.no
Kari Klinge	Sykehuset Innlandet Lillehammer	karifk@hotmail.com
Astrid Rojahn	OUS-Ullevål	UXASRO@ous-hf.no asro@uus.no
Richard Olaussen	OUS-Ullevål	UXRIAU@ous-hf.no
Svein Arne Nordbø	St. Olavs Hospital	svein.nordbo@stolav.no
Susanne Dudman	Folkehelseinstituttet	Susanne.Gjeruldsen.Dudman@fhi.no
Bjørn Odd Johnsen	Akershus universitetssykehus	Bjorn.Odd.Johnsen@ahus.no
Eirik Pettersen	Akershus universitetssykehus	Eirik.Pettersen@ahus.no
Mina Øydis Høie	Vestre viken	OYDMIN@vestreviken.no
Synne Jenum	Vestre viken	synjen@vestreviken.no
Inger Sofie Samdal Vik	Folkehelseinstituttet	Inger.Sofie.Samdal.Vik@fhi.no
Gunnar Hoddevik	Folkehelseinstituttet	Hoddevik.gunnar@fhi.no
Dagny Haug Dorenberg	Folkehelseinstituttet	DagnyHaug.Dorenberg@fhi.no
Joakim Øverbø	Folkehelseinstituttet	Joakim.Overbo@fhi.no
Sandra Helland	Forsvarets mikrobiologiske laboratorium	helland.sandra@gmail.com
Bjørn Petter Berdal	Forsvarets mikrobiologiske laboratorium	fsanfml@online.no
Trygve Tjade	Først medisinske laboratorium	ttjade@furst.no
Synnøve Ljones	Først medisinske laboratorium	sljones@furst.no
Reidar Hjetland	Førde Sentralsjukehus	reidar.hjetland@helse-forde.no
Liv Jorunn Sønsteby	Haugesund sjukehus Fonna	Liv-Jorunn.Sonsteby@helse-fonna.no
Gro Njølstad	Haukeland Universitetssykehus	gro.njolstad@helse-bergen.no
Einar Nilsen	Helse Møre og Romsdal	Einar.Nilsen@helse-mr.no
Fabian Åhrberg	Helse Møre og Romsdal	Fabian.ahrberg@helse.mr.no
Johal Simreen Kaur	Nordlandssykehuset	Simreen.Kaur.Johal@nordlandssykehuset.no
Ellen Kristine Holter	OUS-Rikshospitalet	eholter@ous-hf.no
Linn Merete Brendefur	OUS-Rikshospitalet	libren@ous-hf.no
Anne-Marte Bakken Kran	OUS-Ullevål	uxnba@ous-hf.no
Aslak Widerøe Kristoffersen	OUS-Ullevål	B33716@ous-hf.no
Hege Enger	St. Olavs hospital	Hege.Enger@stolav.no
Heidi Syre	Stavanger Universitetssykehus	heidi.syre@sus.no
Monica Regin Romstad	Stavanger Universitetssykehus	hmor@sus.no
Pål Arne Jenum	Vestre viken	PalArneJenum@vestreviken.no
Roar Bævre-Jensen	Vestre viken	Roar.Baevre-Jensen@vestreviken.no
Angela Kümmel	Sykehuset Levanger	Angela.Kuemmel@helse-nordtrondelag.no
Yngvar Tveten	Sykehuset Telemark	Yngvar.Tveten@sthf.no
Nils Grude	Sykehuset Vestfold Tønsberg	nigrud@siv.no

Åshild Marvik-Rødland	Sykehuset Vestfold Tønsberg	aamarv@siv.no
Anita Kanestrøm	Sykehuset Østfold Fredrikstad	Anita.Kanestrom@so-hf.no
Sølvi Noraas	Sørlandet Sykehus Kristiansand	solvi.noraas@sshf.no
Guro Helen Furset Jensen	Sørlandet Sykehus Kristiansand	Guro.Jensen@sshf.no
Andreas Emmert	Unilabs Telelab	Andreas.Emmert@unilabs.com
Birgit Margrethe Falch	Universitetssykehuset Nord-Norge	Birgit.Margrethe.Falch@unn.no
Garth Daryl Tylden	Universitetssykehuset Nord-Norge	Garth.Daryl.Tylden@unn.no
Niclas Raffelsberger	Universitetssykehuset Nord-Norge	Niclas.Raffelsberger@unn.no

Utgitt av Nasjonalt folkehelseinstitutt
Divisjon for smittevern
Juni 2015

Rapporten kan lastes ned som pdf:
www.fhi.no/publikasjoner

ISBN: 978-82-8082-680-0 trykt utgave
ISBN: 978-82-8082-681-7 elektronisk utgave
Opplag:80