

Hepatitt A-smitte ved transfusjon

Hepatitt A-smitte kan overføres ved transfusjon dersom en blodgiver gir blod i den viremiske fasen. Risikoen er liten, men vil aldri kunne elimineres. Tidligere immunisering synes ikke å hindre viremi ved reinfeksjon, og mulighet for videre smitte er ukjent. Forekomsten av hepatitt A blant norske blodgivere er lav og varigheten av viremi begrenset, slik at man ikke har sett behov for rutinemessig testing ved hver blodgivning.

■ *En etnisk norsk blodgiver fikk klinisk hepatitt 26 dager etter tapping, og det ble påvist IgM-antistoff mot hepatitt A-virus. Blodgiveren hadde ikke vært i utlandet i forkant av tappingen og kjente ikke til noen tilfeller av hepatitt A i sine omgivelser. Blodgiveren meldte selv fra om sin hepatitt A til blodbanken. Plasmaprøver fra tidligere og aktuell tapping ble testet for påvisbart virus med nukleinsyrebasert testing (NAT), og siste tapping ble funnet reaktiv (tab 1). Bare én pasient hadde mottatt blodkomponenter fra denne tappingen i forbindelse med en hofteoperasjon. I postoperative blodprøver fra pasienten ble det påvist antistoff mot hepatitt A-virus og tilstedeværelse av virus (tab 1), men pasienten viste ingen tegn til klinisk hepatitt A.*

Funnet av virus hos blodgiveren viser at viremi ved hepatitt A oppstår flere uker før klinisk sykdom. Den første prøven av mottaker var IgG-positiv og IgM-negativ for hepatitt A, forenlig med tidligere gjennomgått infeksjon eller vaksinasjon. Deteksjon av virus i første prøve, svak IgM-reaksjon i andre prøve samt ingen tegn til klinisk

sykdom tyder på reinfeksjon av mottaker. Sekvensering av virusgenomet viste at giver og mottaker var smittet med samme hepatitt A-virusvariant (genotype IB) og at disse er identiske. Det var ingen utbrudd av hepatitt A i det aktuelle tidsrommet, hvilket sannsynliggjør at mottaker ble smittet ved transfusjon.

Testing av blodgivere

Det er en viss risiko for transfusjonsrelaterte infeksjoner. For å minimalisere risikoen tester man blodgiver for smitte (tab 2) (1). Det undersøkes imidlertid ikke rutinemessig for hepatitt A-antistoff. Blodgivere må vente minst seks måneder etter gjennomgått hepatitt A-infeksjon med å gi blod. Fra alle tappinger oppbevares 2 ml nedfryst plasmaprøve i minst to år, slik at man eventuelt kan gå tilbake og se etter smittemarker.

Transfusjonsrelatert hepatitt A

Utbrudd av hepatitt A assosiert med kontaminerte blodprodukter er kjent. I 1999 fikk fire blødere hepatitt A etter å ha mottatt koagulasjonsfaktor VIII i Norge (2). En

konsekvens av dette var at det ble innført tiltak ved produksjon av plasmaprodukter for å redusere mulig transfusjonsrelatert hepatitt A-smitte.

Hvordan forhindre transfusjonsrelatert smitte med hepatitt A i fremtiden? Risikoen for smitteoverføring er størst i inkubasjonstiden når virusproduksjonen er høyest, og før tegn til klinisk sykdom. Ettersom antistoffene først opptrer ved symptomdebut, er det kun viruspåvisning som kan benyttes for å oppdage hepatitt A i inkubasjonstiden. Viruspåvisning utføres i dag fortrinnsvis ved nukleinsyrebasert testing. Det aktuelle tilfellet ville sannsynligvis blitt oppdaget dersom alle tappinger ble testet ved denne metoden. Forekomsten av hepatitt A blant norske blodgivere er lav og varigheten av viremi begrenset, slik at man ikke har sett behov for rutinemessig nukleinsyrebasert testing ved hver blodgivning. Før fraksjonering av plasma gjennomfører fraksjoneringsfirmaet slik testing i plasmapooler å 96 givere for å sikre mot overføring med plasmaprodukter. Imidlertid foreligger resultatet fra testingen først etter flere uker, noe som gjør den uten verdi for de celleholdige blodproduktene.

Smittekilden til den aktuelle blodgiveren er ukjent. Da man ikke kjenner til andre hepatitt A-tilfeller i omgangskretsen eller fra dette området i den aktuelle perioden, antas det at blodgiveren er smittet gjennom sitt arbeid på en helseinstitusjon. Helsepersonell er spesielt utsatt for smitte og vil kunne være en risikogruppe for overføring av hepatitt A i blodgiversammenheng.

Hepatitt A-vaksine gir vanligvis god beskyttelse mot sykdom. Det beskrevne tilfellet viser imidlertid at vaksinerte, eller personer med tidligere gjennomgått infeksjon, vil kunne utvikle viremi. Muligheten for videre smitte er imidlertid ukjent. Viremi hos en vaksinert mottaker er tidligere beskrevet (3). Det er derfor uavklart om vaksinasjon av blodgivere vil forhindre transfusjonsrelatert hepatitt A.

Forebyggende tiltak

Det bør overveies om meldt utbrudd av hepatitt A bør føre til særskilte tiltak overfor blodgivere i utbruddsområdet. Slike tiltak bør beordres av sentrale helsemyndigheter og kan være spesifikke spørsmål ved anamneseopptak, tidsbegrenset karantene for blodgivere i utbruddsområdet eller

Tabell 1 Hepatitt A-markører hos den aktuelle blodgiver og mottakeren av blodet i relasjon til tidspunkt for transfusjon

| | Dag | IgM | IgM og IgG | HAV-RNA | Genotyping |
|--------------------------------------|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Tapping | -19 | Ikke undersøkt | - | + | IB |
| Transfusjon | 0 | | | Ikke undersøkt | |
| Blodgiver syk | 7 | + | Ikke undersøkt | Ikke undersøkt | Ikke undersøkt |
| Prøver av mottaker etter transfusjon | 24 | - | + | + | IB |
| | 77 | + | + | - | |

Tabell 2 Undersøkelse av forskjellige blodoverførbare agenser ved blodgivning

| Mikrobiologisk agens Analyse | 1. gangs blodgiver | Regulær blodgiver |
|---|---------------------|-------------------|
| Hepatitt B HBsAg anti-HBc | X X ¹ | X |
| Hepatitt C anti-HCV | X | X |
| Hiv 1/0/2 anti-hiv | X | X |
| Syfilis Treponema pallidum-antistoff | X | |

¹ Gjentas dersom det har gått mer enn et halvt år siden siste tapping

nukleinsyrebasert testing for hepatitt A-virus av blodgivere i et begrenset tidsrom. Ingen av disse tiltakene ville ha forhindret dette tilfellet av smitte ved transfusjon, ettersom det ikke var utbrudd av hepatitt A i det aktuelle tidsrommet. Kun rutinemessig nukleinsyrebasert testing av alle tappinger ville ha hindret smitte.

Transfusjon av blodprodukter gis som oftest til syke, svekkede individer, ofte med svekket infeksjonsforsvar. Overførte smittestoffer kan da gi et mer ondartet sykdomsbilde enn normalt (4, 5). Dette må alltid tas med i betraktningen når man vurderer å gi transfusjon til en pasient.

Kathrine Stene-Johansen

kathrine.stene-johansen@thi.no
Virusavdelingen
Folkehelseinstituttet
Postboks 4404 Nydalen
0403 Oslo

Hans Erik Heier

Avdeling for immunologi og
transfusjonsmedisin
Oslo universitetssykehus, Ullevål

Annette Onken

Avdeling for medisinsk mikrobiologi
Vestre Viken, Sykehuset Asker og Bærum

Kjell Skaug

Virusavdelingen
Folkehelseinstituttet

Vi takker Ellen Holter ved Mikrobiologisk institutt, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet og Inger Sofie Samdal Vik, Virusavdelingen ved Folkehelseinstituttet for kliniske data og diskusjon.

Begge pasienter har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Retningslinjer for transfusjonstjenesten i Norge. 6. utg. Oslo: Helsedirektoratet, 2009. www.helsedirektoratet.no/vp/multimedia/archive/00100/veileder_for_transf_100599a.pdf [31.3.2010].
2. Stene-Johansen K, Jonassen TO, Skaug K. Characterization and genetic variability of Hepatitis A virus genotype IIIA. *J Gen Virol* 2005; 86: 2739–45.
3. Gowland P, Fontana S, Niederhauser C et al. Molecular and serologic tracing of a transfusion-transmitted hepatitis A virus. *Transfusion* 2004; 44: 1555–61.
4. Keeffe EB. Acute hepatitis A and B in patients with chronic liver disease: prevention through vaccination. *Am J Med* 2005; 118 (suppl 10A): 21–7.
5. Vento S, Garofano T, Renzini C et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 338: 286–90.

Manuskriptet ble mottatt 10.3. 2009 og godkjent 8.4. 2010. Medisinsk redaktør Are Brean.

Nytt forslag til refusjon for alendronat

De nye refusjonsvilkårene for osteoporosebehandling er inkonsistente og motsetningsfulle.

I nyheter levert fra Statens legemiddelverk i Tidsskriftet nr. 4/2010 melder de om et forslag til endrede refusjonsvilkår for osteoporosebehandling med alendronat (1). Forslaget bygger på helseøkonomiske analyser utført i regi av Kunnskapssenteret. For en gammel travet i osteoporosefeltet er denne meldingen om mer liberale regler for refusjon gledelig, men den inneholder også forbausende elementer.

Under punkt 1 anføres at kvinner over 65 med T-skår < -1,5 skal tilkjennes refusjon for behandling med alendronat. Dette forslaget innebærer at i praksis nesten alle kvinner over 65 år vil være berettiget til alendronat på blåresept. Mener Legemiddelverket/Kunnskapssenteret virkelig dette? Regnestykket er enkelt: Dersom kvinner ved menopausealder (50 år) har T-skår - 0,0 (i realiteten er gjennomsnittlig T-skår noe lavere ved menopause) og taper 1 % beintetthet per år, vil «alle» ved 65 års alder ha en T-skår på om lag -1,5 på ett eller flere målesteder. Dette regnestykket er omtrentlig, men ikke vesentlig ukorrekt. Jeg ikke funnet dokumentasjon for at alendronat har frakturforebyggende effekt ved så høye T-skårverdier. Rett nok er det vist at midlet øker beintettheten hos dem som har nedsatt tetthet for alderen (uten osteoporose), men effekt på frakturrisikoen er først dokumentert ved lavere T-skårverdier. Har man foretatt en ekstrapolering av data for å komme frem til tallet T-skår < -1,5? I så fall kan dette minne om han som på grunnlag av høydeutviklingen hos rekruttene fant at vikingene var 60 cm høye.

I klinisk praksis antar vi at om lag 15 % av pasientene avslutter alendronatbehandlingen på grunn av gastrointestinale bivirk-

ninger, og man må trolig ha en etterlevelse mer enn 70 % for å få en sikker frakturforebyggende effekt av slik behandling. Risikoen er stor for at en så svær utvidelse av indikasjons- og refusjonsområdet for alendronatbehandling som her er foreslått vil føre til plager, unødige utredninger og mangelfull behandlingseffekt for mange. Legemiddelverket går i disse anbefalingene lenger enn noen annen organisasjon jeg kjenner til.

Punkt 2 angir at kvinner under 65 år med T-skår < -2,5 og lavenergi-brudd skal få refusjon for alendronatbehandling. Dette punktet er uendret fra tidligere. For postmenopausale kvinner med T-skår < -2,5 foreligger det imidlertid dokumentasjon for frakturforebyggende effekt av alendronatbehandling, og studier har vist at behandlingen er kostnadseffektiv selv med den opprinnelige prisen på originalpreparatet. Hvorfor ikke fjerne kravet om lavenergi-brudd for denne gruppen?

Er det mulig å få en forklaring på disse motsetningsforhold og inkonsekvenser?

Johan Halse

johalse@online.no
Osteoporoseklinikken
Pilestredet Park 12A
0176 Oslo

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Statens legemiddelverk. Nytt om legemidler. *Tidsskr Nor Legeforen* 2010; 130: 361.

Manuskriptet ble mottatt 9.3. 2010 og godkjent 25.3. 2010. Medisinsk redaktør Anne Kveim Lie.