

Sållningstest av blodgivare

Kunskapsunderlag från experter

Citera gärna Socialstyrelsens rapporter, men glöm inte att uppge källan. Bilder, fotografier och illustrationer är skyddade av upphovsrätten. Det innebär att du måste ha upphovsmannens tillstånd för att använda dem.

ISBN 978-91-86585-04-4

Artikelnr 2010-3-22

Publicerad www.socialstyrelsen.se, mars 2010

Förord

Socialstyrelsen har utsett en expertgrupp att utreda fördelar respektive nackdelar med olika testmetoder i samband med blodgivning i Sverige. Expertgruppens arbete avslutades våren 2008 och resultatet presenteras i detta kunskapsunderlag.

Projektledare har varit *Birgitta Lesko* på Socialstyrelsens smittskyddsenhet. Från Socialstyrelsen har även följande personer deltagit: *Monica Axelson*, *Torsten Berglund* och *Anders Tegnell*.

I expertgruppen har följande personer ingått:

Thomas Davidson, Institutionen för medicin och hälsa (IMH), Linköpings universitet.

Bengt Ekermo, Universitetssjukhuset Linköping.

Hans Gaines, Smittskyddsinstitutet.

Britt Åkerlind, Universitetssjukhuset Linköping.

Agneta Holmström

Enhetschef

Smittskydd

Avdelningen för kunskap

Innehåll

<i>Förord</i>	3
<i>Sammanfattning</i>	7
<i>Ordförklaringar och förkortningar</i>	9
<i>Inledning</i>	13
<i>Kort om hepatit B, hepatit C och hiv-infektion</i>	14
<i>Blodtransfusion i Sverige</i>	17
<i>Testmetoder</i>	23
<i>Hälsoekonomiska aspekter</i>	35
<i>Blodgivning och blodtransfusion i andra länder</i>	52
<i>Bilagor</i>	54
Bilaga 1. Analys av incidenter från blodcentralerna som har anmälts till Socialstyrelsen	54
Bilaga 2. Utfall i blodgivarscreening 1985–2006 som rapporterats till Smittskyddsinstitutet	55

Sammanfattning

I sjukvården behöver blod och blodkomponenter transfunderas i samband med större kirurgiska ingrepp, trauman och olycksfall, brännskadebehandlingar, tumör- och leukemibehandlingar, förlossningsblödningar, blodbyte på nyfödda, prematuritet och andra orsaker till akut och kronisk anemi. Det har uppskattats att mellan cirka en tredjedel och 80–90 procent av de givna transfusionerna är direkt livräddande på mycket kort sikt. Blodtransfusioner givna på korrekt indikation är således nödvändiga för patienten. Cirka 500 000 bloddonationer sker varje år i Sverige, vilket motsvarar cirka 600 000–700 000 transfunderade enheter per år. I genomsnitt får varje transfunderad patient cirka två enheter blod. I Sverige råder ingen brist på blodgivare och nya rekryteras i takt med att behovet uppkommer. Vid varje blodgivning får givaren fylla i en hälsodeklaration och bl.a. ange vilka riskbeteenden som förhindrar blodgivning, antingen permanent eller under en viss tid. Alla tappade blodenheter testas för smittor enligt en särskild procedur.

Utifrån det aktuella epidemiologiska läget i Sverige samt med de rutiner och rekommendationer som råder kring blodgivning är risken för smitta med hiv-infektion (HIV), hepatit B (HBV) eller hepatit C (HCV) vid blodtransfusion mycket låg och dessutom lägre än i de flesta andra länder. För att minimera risken för transfusionsöverförd smitta finns det vissa urvalskriterier som innebär att personer som ingår i grupper där det kan finnas risk för smittöverföring utesluts som blodgivare. Alla blodgivare testas också med så kallade sållningstester för att ytterligare minimera riskerna med blodprodukter.

Även med känsligast tänkbara testmetod kommer det alltid att kvarstå ett fönster för detektion, dvs. en risk att en smittsam blodenhets inte upptäcks. Därför är det viktigt med urvalskriterier för blodgivare samt att dessa kriterier accepteras och används på ett konsekvent sätt. I Sverige används för närvarande serologiska testmetoder för sållningstesten av blodgivare. Det innebär att de smittsamma fönsterperioderna bedöms vara cirka 6,5 dagar för HIV (kombinerat ag/ak-test), cirka 45 dagar för hepatit B (antigentest) och cirka 60 dagar för hepatit C (antikroppstest). Om de serologiska testmetoderna kompletteras med individuell NAT-testning av varje blodtappning minskar fönsterperioderna med ungefär 3,5 dagar för HIV, 25 dagar för hepatit B och cirka 57 dagar för hepatit C.

I stället för individuella NAT-tester kan man testa sammanslagna prover. Detta blir billigare men leder också till en större arbetsinsats samt minskad känslighet på testen. Om NAT-testning ska införas i Sverige anser expertgruppen att individuella NAT-prover är att föredra och att sammanslagna prover inte bedöms som ett alternativ.

Att införa NAT innebär dock kraftigt ökade kostnader. Den årliga kostnadsökningen i Sverige för sållningstest vid tillägg av NAT skattas till cirka 65 miljoner kronor, exklusive stora initiala kostnader för att byta till en an-

nan metod samt för ev. logistik och omorganisation. Den beräknade kostnaden för tillägget av NAT blir då 170 miljoner kronor per förhindrad virusöverföring respektive 35 miljoner kronor per vunnet QALY (kvalitetsjusterat levnadsår).

I stället för NAT kan man införa ett kombinerat test med antikropp plus antigen för att testa mot HIV, och många laboratorier har redan gått över till ett sådant kombinerat test. Detta innebär en kortare fönsterperiod med lägre smittöverföringsrisk utan några högre kostnader än i dag, jämfört med ett antikroppstest. Inom några år kan även ett kombinerat antigen antikroppstest för hepatit C komma att finnas, och kan då efter utvärdering övervägas för blodscreening verksamheten.

Förutom rent hälsoekonomiska aspekter finns det även andra faktorer som har betydelse för ställningstagande till NAT-testning, t.ex. kan betydelsen av den förkortade fönsterperioden i det enskilda fallet vara avsevärd.

Ordförklaringar och förkortningar

Ag	Antigen.
Ag/ak	Antigen och antikropp.
Ag-/ak-test	Kombinerad serologisk testmetod för ag och ak.
Agens	Smittämne.
Aids	Acquired Immunodeficiency Syndrome.
Ak	Antikropp.
Anti-	Antikropp mot någon antigen.
Anti-HBc	Antikroppar mot hepatit B core- (kärn-) antigen.
ART	Antiretroviral terapi (mot hiv-infektion), även kallat HAART, som vanligen ges i olika former av kombinationsbehandlingar.
Blodcentral	Inrättning där en fysisk eller juridisk person bedriver blodverksamhet.
Blodkomponenter	Del av blod: Erytrocyter (röda blodkroppar), leukocyter (vita blodkroppar), trombocyter (blodplättar) och blodplasma.
Blodenhet	Blodkomponent med unik identitet.
Blodmottagare	Person som genom en transfusion får en eller flera blodenheter.
Duration	Tidsrymd, varaktighet.
EG	Europeiska Gemenskapen; på engelska European Community (EC). Den del av EU-samarbetet som innehåller gemensam lagstiftning och gemensamma institutioner. Detta inbegriper Kommissionens ansvarsområde och Kommissionen har också rätt att ta initiativ till gemensam, överstatlig lagstiftning inom EG. Direktiv yyyy/xx/EG är lagtext som antas på rättslig grund av gemenskapsfördraget.
EU	European Union, på svenska Europeiska unionen, bildades 1993. Beslut fattas via rådet som består av medlemsstaternas regeringar.

Fönsterperiod	Tidsperioden från det att en person smittas tills smittan kan påvisas i ett test.
Förstagångsblodgivare	Första gången en ny blodgivare tappas. Blodtappningen har föregåtts av en provtagning vid ett besök på blodcentralen några veckor tidigare.
HBV	Hepatit B-virus.
HBsAg	Hepatit B-surface- (yt-) antigen.
HCV	Hepatit C-virus.
HIV	Humant immunbristvirus.
Incidens	Antalet inträffade fall av en viss sjukdom i en viss befolkning inom en bestämd tidsperiod, t.ex. under ett år.
Inkubationstid	Tid från smittotillfället tills en sjukdom manifesterar sig med symtom eller besvär.
Iv	Intravenöst.
Konfirmationstest	Bekräftande test.
Latent	Dold, vilande.
MSM	Män som har sex med män. Beskriver beteendet utan koppling till sexuell identitet. Män som har sex med män kan identifiera sig som homo-, bi- eller heterosexuella.
NAT	Nucleic Acid Testing (nukleinsyretest som påvisar RNA eller DNA).
Nukleinsyra	Bärare av cellernas genetiska information och ansvarig för uppbyggnaden av proteiner i cellerna. Förekommer antingen som deoxiribonukleinsyra (DNA) eller ribonukleinsyra (RNA) hos bl.a. bakterier och virus.
Nyanmälan till blodgivning	Första besöket på blodcentralen för den som vill bli blodgivare. Endast provtagning och ingen blodtappning.
PCR	Polymerase Chain Reaction. Diagnostisk metod för att påvisa bland annat bakterier och virus, och som har en specifik gen hos bakterien eller viruset som måltavla.

Prevalens	Antalet personer i en definierad befolkningsgrupp som har en viss sjukdom vid en viss tidpunkt.
Preventiv	Förebyggande.
Primärinfektion	Inledande symtomgivande fas av sjukdomsförloppet vid vissa infektioner, t.ex. vid hiv-infektion.
Profylax	Förebyggande åtgärd.
Screening, sållning	Rutinmässig provtagning för en sjukdom i hela befolkningen eller i en viss del av befolkningen, t.ex. alla som är gravida eller alla som ger blod.
Sensitivitet	En diagnostikmetods tillförlitlighet att påvisa alla som är sant positiva, dvs. som har en viss sjukdom. Sensitiviteten brukar anges i procent.
Specificitet	En diagnostikmetods tillförlitlighet att påvisa alla sant negativa. Om det finns många falskt positiva i ett test minskar specificiteten. Specificiteten brukar anges i procent.
SMI	Smittskyddsinstitutet.
Smittsam fönsterperiod	Den tidsperiod som förlöper från det att en smittad individ själv blir smittsam och skulle kunna föra smittan vidare tills smittan kan påvisas i ett test.
SoS	Socialstyrelsen.
SOSFS	Socialstyrelsens författningssamling.
STI	Sexually Transmitted Infections, d.v.s. sexuellt överförbara infektioner.
Sållningstest	Laboratorieundersökning som görs för att diagnostisera en sjukdom i blod (inte ett konfirmationstest).
QALY	Kvalitetsjusterade levnadsår.

Inledning

Kvalitets- och säkerhetsnormerna för blodgivning och transfusion fastställs i den nuvarande blodlagstiftningen (förordning 2006:497 om blodsäkerhet) och Socialstyrelsens föreskrifter om blodverksamhet (SOSFS 2006:17 samt SOSFS 2007:20 som är en ändring av den förstnämnda föreskriften). Där anges att ”vid varje blodtappning skall sållningstester utföras för HBsAg, anti-HCV och anti-HIV 1+2” samt att ”de analysystem som används för att påvisa och bekräfta markörer skall uppfylla kraven i Läke-medelsverkets föreskrifter (LVFS 2001:7) om medicintekniska produkter för in vitro diagnostik”.

Dagens serologiska testmetoder uppfyller redan de kraven, men den tekniska utvecklingen har lett till att det finns metoder som snabbare kan hitta smittämnen efter smittotillfället. Från smittotillfället tar det en viss tidsperiod, en s.k. fönsterperiod, innan man via ett antikroppstest kan påvisa att en person har utsatts för smittämnet. Denna fönsterperiod är dagar eller veckor beroende på typen av smittämne och tidsvinsten med de nya metoderna varierar också med olika smittämnen och testmetoder. En viss fönsterfas kvarstår dock även med de mest avancerade metoderna. En av metoderna är NAT-testning (Nucleic Acid Testing) som dock inte kan ersätta de serologiska metoderna, men som eventuellt skulle kunna fungera som ett komplement.

Socialstyrelsens expertgrupp har undersökt vilka resultat inklusive hälsoekonomiska effekter som kan förväntas av olika testmetoder om de används i Sverige. I detta kunskapsunderlag presenteras resultaten.

Inom området finns följande aktuella lagstiftning:

- Europaparlamentets och Rådets Direktiv 2002/98/EG om fastställande av kvalitets- och säkerhetsnormer för insamling, kontroll, framställning, förvaring och distribution av humanblod och blodkomponenter och om ändring av direktiv 2001/83/EG.
- Förordning (2006:497) om blodsäkerhet.
- Socialstyrelsens föreskrifter om blodverksamhet (SOSFS 2006:17 samt SOSFS 2007:20, ändring av förstnämnda föreskrift).

Kort om hepatit B, hepatit C och hiv-infektion

Britt Åkerlind

I Smittskyddslagen (2004:168) finns angivet i bilaga 1 vilka infektioner som är ”allmänfarliga sjukdomar”. Nedan presenteras kortfattat hepatit B (HBV), hepatit C (HCV) och hiv-infektion som alla tillhör denna grupp och kan överföras via blod. Informationen är till stor del hämtad ur ”Smittspårning vid sexuellt överförbara infektioner”, Socialstyrelsen, 2007[1].

Hepatit B

Hepatit B orsakas av ett virus som smittar via blodkontakt, t.ex. vid intravenöst narkotikamissbruk och vid sexuellt umgänge. Personer som har ökad risk att smittas med hepatit B är sexualpartner och familjemedlemmar till personer med en smittsam infektion, liksom intravenösa missbrukare som delar sprutor. Personal inom sjukvården löper också risk att smittas om man sticker sig på orena injektionsnålar. Hepatit B är vanligt i stora delar av världen.

Inkubationstiden, dvs. tiden från smittotillfället till dess att sjukdomssymtomen kommer, är lång, oftast 2–4 månader men ibland upp till sex månader. Hepatit-B-viruset orsakar en infektion i levern som kan vara asymtomatisk, särskilt hos barn. Av de vuxna som smittas får drygt hälften sjukdomssymtom som uttalad trötthet, ledvärk och gulsot. De allra flesta som smittas i vuxen ålder läker ut sin hepatit B-infektion, men ett fåtal blir kroniska bärare som smittar hela livet. Barn som smittas vid födelsen eller under sina första levnadsår löper däremot stor risk att bli kroniska bärare. Kroniska bärare är smittsamma trots att de är symtomfria, även om graden av smittsamhet varierar. Kroniska bärare har också en ökad risk att utveckla lever sjukdom med risk för levercancer.

Det finns vaccin mot hepatit B och osmittade sexualpartner och familjekontakter till patienter med smittsam hepatit B bör därför erbjudas vaccination. Dessutom bör vaccination erbjudas till de personer som tillhör grupper med högre risk att smittas av hepatit B. I dag finns även antiviral behandling men långt ifrån alla som behandlas läker ut sin sjukdom.

Hepatit C

Hepatit C orsakas av ett virus som huvudsakligen smittar via blodkontakt. Smittrisen vid sexuellt umgänge är dock förhållandevis låg. Smitta från mor till barn kan förekomma – risken för smittöverföring från mor till barn under graviditet eller förlossning är cirka fem procent. Den dominerande smittvägen i dag är dock intravenöst missbruk. Personal inom sjukvården

löper även en risk att smittas genom stickskador. Före 1992 förekom också inhemsk hepatit C-smitta genom blodtransfusion, eftersom HCV upptäcktes först 1989 och testmetoderna började utvecklas i samband med det. Från och med den 1 januari 1992 testas alla blodtappningar i Sverige för hepatit C.

Viruset orsakar liksom hepatit B en infektion i levern, men vid hepatit C är det sällsynt med tidiga symtom i form av trötthet och gulsot. Majoriteten av de akuta HCV-infektionerna är asymtomatiska, men 55–85 procent av de smittade utvecklar kronisk hepatit. Uppskattningsvis cirka 20 procent av de kroniska fallen läker dock ut spontant. Emellertid har långtidsuppföljningar visat att upp till 30 procent av patienter med kronisk hepatit får en progressiv sjukdom med skrumplever (cirrhos) efter 20 till 30 år [2].

Det finns behandling att få och patienter med hepatit C bör regelbundet kontrolleras vid en infektionsklinik för att ta ställning till om de behöver någon behandling. För majoriteten av de behandlade patienterna läker dock infektionen ut. I dag finns inget vaccin mot hepatit C

Hiv-infektion

Hiv-infektion orsakas av ett retrovirus och infektionen blir i samtliga fall en kronisk sjukdom. I dag går det att behandla hiv med antiretroviral behandling (ART), men behandlingen läker inte infektionen.

HIV smittar huvudsakligen vid sexuella kontakter men smittan kan även överföras om man får i sig blod eller någon annan vävnad från en smittad person, t.ex. när man delar spruta eller vid blodtransfusioner eller organ- och vävnadsdonationer. Viruset kan också överföras från mor till barn under graviditeten, förlossningen och amningen.

Smittrisen är störst mycket tidigt i infektionen, och även senare i förloppet om patienten har utvecklat aids. Den individuella smittsamheten är dock mycket varierande och smittsamheten är sannolikt mycket låg om patienten står på antiretroviral behandling (ART) och har ”icke mätbara” virusnivåer i blodet. En samtidig infektion med någon annan sexuellt överförd infektion (STI) kan dock öka smittsamheten hos den hiv-infekterade personen, även om han eller hon behandlas med ART. Infektioner med andra STI kan också öka mottagligheten för den som utsätts för HIV-smitta.

Cirka en tredjedel av alla smittade får inom två till fyra veckor efter smittotillfället en akut så kallad primär hiv-infektion med influensaliknande symtom som halsont, feber och ibland hudutslag. Den smittade kan också få svullna lymfkörtlar omkring en vecka efter insjuknandet. Dessa symtom kan dock vara mycket lindriga och uppfattas som en vanlig virusinfektion, och väcker oftast ingen oro.

I sitt naturlförlopp fortsätter infektionen utan några symtom tills immunförsvaret har försvagats betydligt. Smittämnen som oftast är helt harmlösa hos friska personer kan då orsaka svåra och livshotande så kallade opportunistiska infektioner.

Referenser

1. Socialstyrelsen Handbok: Smittspårning vid sexuellt överförbara infektioner, Artikelnummer: 2007-101-2
2. Socialstyrelsen Kunskapsunderlag från experter: HCV och blodtransfusion före 1992, Artikelnummer: 2007-123-44

Blodtransfusion i Sverige

Bengt Ekermo

I sjukvården kan blod och blodkomponenter behöva transfunderas i samband med större kirurgiska ingrepp, trauman och olycksfall, brännskadebehandlingar, tumör- och leukemibehandling, förlossningsblödningar, blodbyte på nyfödda, prematuritet och andra orsaker till akut och kronisk anemi. Det har uppskattats att omkring en tredjedel [2] av alla givna transfusioner är direkt livräddande på mycket kort sikt. Det finns även uppgifter om att cirka 80–90 procent av transfusionerna skulle vara direkt livräddande på kort sikt [9]. En blodtransfusion som ges på korrekt indikation innebär således en klart minskad risk för patienten att avlida

En publikation [5] visar följande data: Medianåldern hos transfunderade patienter är 71 år, 35 procent av blodmottagarna är under 65 år, 9 procent är under 40 år och 1,6 procent är under 1 år. När det gäller antalet transfunderade enheter är två enheter median och 5,6 enheter är medelantalet. Av blodmottagarna lever 66 procent efter ett år och 51 procent efter 40 månader. De övriga har avlidit, sannolikt främst på grund av sin grundsjukdom.

Blodet från en tappad blodenheter centrifugeras först och delas därefter upp i olika blodkomponenter, framför allt röda blodkroppar (erytrocyter) och plasma. Erytrocyterna är hållbara i sex veckor och transfunderas inom sjukvården, medan bara en liten andel av plasmaenheter behövs för transfusionsändamål. "Överskottsplasman" säljs till plasmafraktionerare som framställer blödersjukespreparat (t.ex. F VIII och IX), immunglobulin, antitrombin och andra preparat. Trombocyter för transfusion framställs från helblodsenheter eller kommer från särskilda trombocytgivare som lämnar trombocyter medan de är anslutna till en s.k. cellseparator.

Blodverksamheten sammanfattas regelbundet av Transfusionsföreningen där den senast framtagna statistiken är Blodverksamheten i Sverige 2006, omfattning, kvalitet och säkerhet [3]. Där rapporteras att ungefär 250 000 personer aktivt ger blod någon gång om året. Varje år tillkommer 30 000–40 000 nya blodgivare som ersättare för dem som slutar, och nya blodgivare rekryteras i takt med att det behövs. Blodcentralerna arbetar för att alltid ha ett optimalt antal aktiva blodgivare. I denna situation är det naturligt att det ibland uppkommer tillfälliga bristsituationer, vilka brukar lösas med hjälp från andra blodcentraler eller genom att via massmedierna be blodgivare att komma in. Blodkomponenter från cirka 500 000 blodgivningar transfunderas varje år till uppskattningsvis 100 000 patienter.

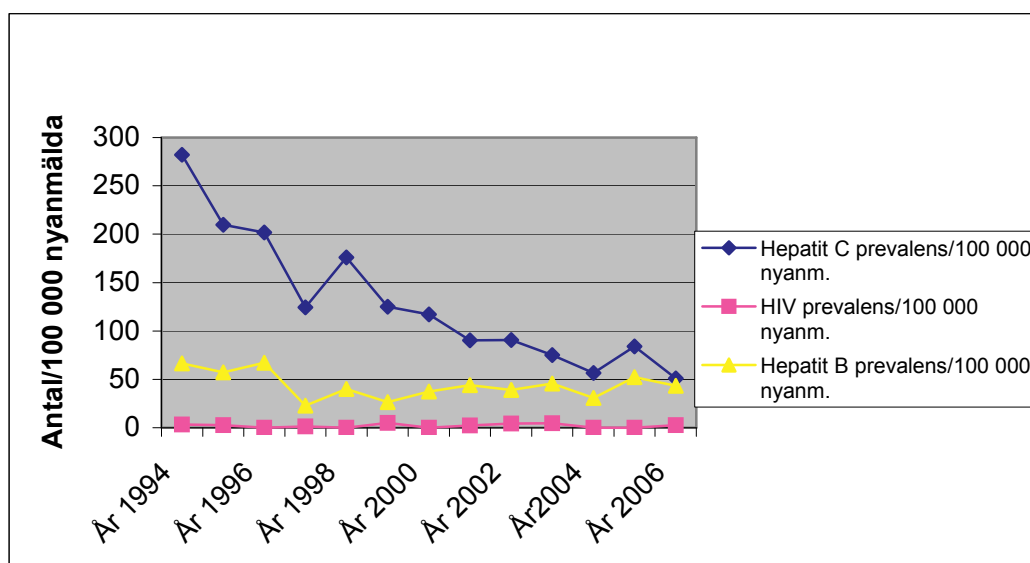
Den som anmäler sig till blodgivning får först skriftlig information om vilka olika smittriskbeteenden som gör att man inte kan ge blod, permanent eller under en viss tid. Personen får lämna en hälsodeklaration, blir intervjuad av blodcentralens personal och får tillfälle att själv ställa frågor. Antalet läkare inom transfusionsmedicin i Sverige är begränsat och därför har intervjuandet delegerats till andra personalkategorier. Man skriver sedan under

sin hälsodeklARATION och intygar därmed bl.a. att man tagit emot och förstått informationen och att man inte tillhör någon grupp med förhöjd risk för blodöverförbar smitta. När som helst under proceduren kan man avbryta processen utan att ange någon orsak. Vid nyanmälan lämnar man ingen blodenhets, utan endast blodprov som används för blodgruppering och obligatoriska smittester. Några veckor senare kallas personen till första blodgivning, under förutsättning att testresultaten och hälsodeklARATIONEN är utan anmärkning. Erfarenheterna har dock visat att långt ifrån alla nyanmälda givare kommer till någon blodtappning överhuvudtaget. Detta kan bero på flera olika saker, exempelvis kan personen vara stickrädd, ha anmält sig pga. grupstryck eller ha läst informationsmaterialet och tyckt sig tillhöra en riskgrupp för smitta.

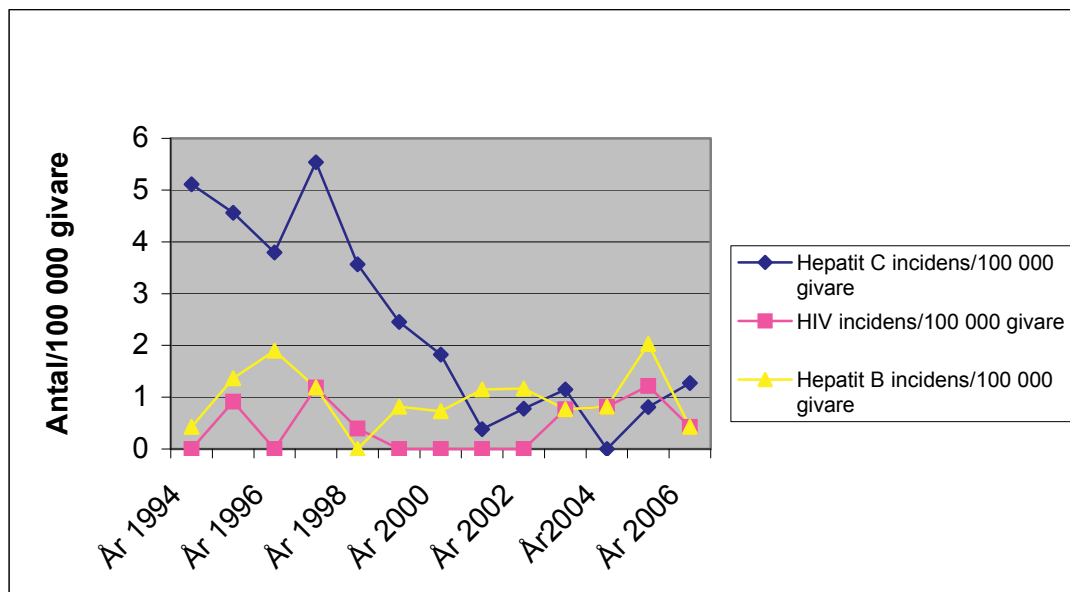
I samband med varje blodtappning får givaren lämna en ny hälsodeklARATION på samma sätt som ovan. All blodgivning är frivillig och icke-betald för att minska risken att personer som bär på blodsmitta lockas att lämna blod. Den mindre gåva (värd 30–40 kronor) man erbjuds i samband med blodgivningen räknas inte som betalning i detta sammanhang. Om man insjuknar efter en blodtappning uppmanas personen att kontakta blodcentralen för att se om det givna blodet kan användas för en transfusion.

Figurerna nedan visar antalet nyanmälda respektive redan inregistrerade blodgivare som varje år anmäls som testpositiva för Hepatit B, Hepatit C och HIV.

Figur 1. Personer som anmäler sig till blodgivning och är positiva i smittest



Figur 2. Registrerade blodgivare som serokonverterat till att bli positiva i smittestest



Den uppskattade risken att någon smitta ska överföras med en blodtransfusion är i Sverige mycket låg [6]: När det gäller HIV smittas $< 0,2$ per miljon transfusioner, och för HCV och HBV är antalet $< 0,5$ per miljon transfusioner. Denna uppskattning stöds också av det faktiska antalet rapporterade fall av transfusionsöverförd smitta med dessa tre virus under den senaste femtonårsperioden. 1985 infördes anti-HIV-test vid varje blodtappning, och sedan dess finns inget känt fall av HIV-överföring med en blodtransfusion i Sverige. När det gäller inom och utanför Europa finns rapporter som anger hur prognoser respektive det aktuella utfallet varit vid NAT-testning av blodtappningar [6]. De länder som infört NAT-testning av blodtappningar har i första hand koncentrerat sig på HCV, i andra hand HIV och i tredje HBV.

Ett annat mått för hur "smittfarliga" svenska blodgivare är kommer från Octapharma som köper plasma från svenska blodtappningar. På cirka 3,1 miljoner tappningar har man hittat tre som var positiva för hepatit C-virus med NAT (varav en var plasmagivare endast för fraktionering). På cirka 2,1 miljoner tappningar har man inte hittat någon som var positiv för HIV [4].

När det gäller blodgivartestning för anti-HIV, har laboratorierna på senare år infört s.k. kombinationstest som mäter både antikroppar mot HIV och HIV-antigen. På så sätt har den smittsamma fönsterperioden för hiv-infektion minskats, vilket också minskar vinsten med att använda HIV-NAT för att ytterligare minska fönsterperioden.

Testleverantörer har aviserat att de håller på att ta fram kombinationstester även för HCV, dvs. tester som mäter både antikroppar mot och antigen för HCV. Dessa tester finns ännu inte på marknaden, men ett sådant test kommer sannolikt att innebära en signifikant minskning av den smittsamma fönsterperioden för HCV-smitta. Det gör det också mindre angeläget att införa HCV-NAT-testning av blodtappningar.

Effekterna av NAT-tester

Effekten av NAT-testning vid blodtappningar står i relation till det epidemiologiska läget, särskilt hos blodgivarpopulationen, och beror också på om man får ge blod redan i samband med första besöket. Exempelvis uppskattades för några år sedan den kvarvarande risken för att få HIV-smitta via en blodtransfusion i USA till 1 per 1–2 miljoner transfusioner, trots att man har infört minipooltestning av HIV-NAT. Den uppskattade risken i Sverige enligt ovan är mindre, trots att man för närvarande inte gör någon NAT-testning för HIV. Detta förhållande beror på olika "smittryck" i blodgivarpopulationen. Dessutom finns det många andra länder som inte följer Sveriges praxis att inte tappa en ny givare på blodpåse vid det första besöket, utan att endast ta ett blodprov för testning. Statistiken visar att det finns en ökad risk för att givaren befinner sig i smittsam fönsterperiod om givarna får lämna blod i samband med första besöket på blodcentralen.

Andra möjligheter att minska risken för transfusionsöverförd smitta

"Konstgjort blod": Forskning har länge pågått för att hitta fullvärdiga alternativ till humant blod för transfusion, men än så länge med ingen eller mycket begränsad framgång [7].

Patogen-inaktivering: Inom forskningen arbetar man med att utveckla metoder för att inaktivera kända och okända mikrobiella agens i transfusionsblod [8]. Angreppspunkten är all förekommande nukleinsyra (DNA och RNA) i blodpåsen. I Sverige används på ett par blodcentraler psoralen-tillsats med UV-ljusbestrålning av trombocytkoncentrat (Intercept®) för detta ändamål. På något ställe används plasma som har virusinaktiverats med något lösnings- eller ytspänningsnedsättande medel hos fraktionerare. Med denna metod förstörs dock endast virus som har ett lipidhölje, vilket t.ex. parvovirus B19 och hepatit A-virus inte har. För erytrocytenheter finns en inaktiveringsmetod som ännu inte är kommersiellt tillgänglig. Patogeninaktiveringsmetoder gör blodkomponenterna betydligt dyrare och försämrar deras kvalitet. Dessutom finns det en risk för att de tillförda substanserna leder till biverkningar som kanske inte upptäcks förrän efter en lång tids observation.

Referenser

1. Läkartidningen 1999, nr 51-52, sid 5735
2. Uppgift som framkommit vid diskussion i EBA-EPAG (European Blood Alliance Emergency Planning Action Group) 2007.
3. Blodverksamheten i Sverige 2006, omfattning, kvalitet och säkerhet
<http://www3.svls.se/sektioner/tr/Arkiv/indexarkiv.htm>
4. Personligt meddelande från Margareta Ring, Octapharma, 2007-04-12
5. Long term survival in transfusion recipients in Sweden, 1993. Transfusion, Vol 41, February 2001, sid 251-255. Författare: Elsa Tynell, Rut Norda, Agneta Shanwell, Anders Björkman
6. International Forum: Implementation of donor screening for infectious agents transmitted by blood by nucleic acid technology: update to 2003. Vox Sanguinis (2005) 88, 289-303. Författare: J. Coste, H.W. Reesink, C.P. Engelfriet, S. Laperche (+ ett stort antal medförfattare/rapportörer från Europa, samt Australien, Kanada, Hongkong och USA). Uppskattad risk för transfusionsöverförd smitta med HBV, HIV och HCV; data enligt pers. medd. Olof Åkerblom 2001.
7. Overview of artificial O₂ carriers. Vox Sanguinis ISBT Science Series (2006) 1, 152-160. A. Pape m.fl.
8. Pathogen inactivation: making decisions about new technologies – preliminary report of a consensus conference. HG Klein m.fl., Vox Sanguinis 2007(93), 179-182.
9. Australian Red Cross Blood Service, 2007

Övriga referenser som diskuterats i arbetsgruppen:

Dynamics of viremia in early hepatitis C virus infection. Författare: Simone A Glynn och medarb. Transfusion Vol 45, June 2005, sid 994-1001

Long-term mortality and morbidity of transfusion-associated non-A, non-B, and type C hepatitis: A National Heart, Lung, and Blood Institute collaborative study.

Hepatology. 2001 Feb;33(2):455-63. Författare: Seeff LB, Hollinger FB, Alter HJ, Wright EC, Cain CM, Buskell ZJ, Ishak KG, Iber FL, Toro D, Samanta A, Koretz RL, Perrillo RP, Goodman ZD, Knodell RG, Gitnick G, Morgan TR, Schiff ER, Lasky S, Stevens C, Vlahcevic RZ, Weinshel E, Tanwandee T, Lin HJ, Barbosa L.

Diagnosis and procedure-specific survival among transfusion of recipients in 1993 and 2000, Örebro County, Sweden. Vox sanguinis (2005) 88, 181-188. Författare: E. Tynell, R. Norda, S.M. Montgomery, A. Björkman

Transfusionspraxis. Data ur ett studieregister från Örebro län. Manuskript från presentation vid Svensk Förening för Transfusionsmedicins vårmöte i Uppsala 13-14/5 2003. Författare: Elsa Tynell

Argument mot NAT-testning av blodgivare. Manuskript från presentation av doc. Anders Widell vid tisdagssammankomst på Svenska Läkaresällskapet i Stockholm 2003-03-11

Erfarenheter beträffande kostnadseffektivitet vid HCV-NAT-testning av blodtappningar i Storbritannien: 1,6 milj £ per vunnet QALY, normalt anges 30.000 £ per vunnet QALY som måttstock (Pers. medd. inkl. e-postskriftväxling med Richard Bedford, National Blood Service, Storbritannien, 2006-2007)

Kostnad för HCV-NAT-testning av blodtappningar i Norge: 100 norska kronor per blodtappning. (Pers. medd. via e-postmars -07 från överlege Øysten Flesland, transfusionsmedicin i Norge).

Beslut om slopande av HCV-NAT-testning av blodtappningar i Norge (Pers. medd. Tor Hervig, Norge, augusti 2007 vid Nordic Blood Bankers Meeting, Reykjavik, Island).

Prel beslut om införande av single-donor NAT-testning av blodtappningar för HCV/HIV/HBV (inklusive kostnadsuppskattning) i Danmark med anledning av ett fall av transfusionsöverförd HIV-smitta. (Pers. medd. Ebbe Dickmeiss, Danmark, augusti 2007 vid Nordic Blood Bankers Meeting, Reykjavik, Island; samt pers. medd. överläkare Per Wantzin, Hillerød, Danmark, per tel. 071018).

Beslut inom blodtjänsten i Finland (Finska Röda Korset) att gå från poolad NAT-testning till single donor NAT-testning vid samtliga blodtappningar. (Pers. medd. Tom Krusius, Finland, augusti 2007 vid Nordic Blood Bankers Meeting, Reykjavik, Island).

Pharmacoeconomics of blood transfusion safety: review of the available evidence. Vox Sanguinis (2002) 83, 146-155. Författare: M. Van Hulst, J.T.M. de Wolf, U. Staginnus, E.J. Ruitenberg, M.J. Postma.

Cost-effectiveness of nucleic acid test screening of volunteer blood donations for hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency virus in the United States. Vox sanguinis (2004) 86, 28-40. Författare: D.A. Marshall, S.H. Kleinman, J.B. Wong, J.P. AuBuchon, D.T. Grima, N.A. Kulin, M.C. Weinstein.

Testmetoder

Beräkning av risken för att donerat blod och blodprodukter ska innehålla HIV, HCV eller HBV

Hans Gaines 2007 10 30, uppdaterad 2007 11 28

Inledning

Risken för att blod eller någon blodprodukt ska kunna ge upphov till smitta med HIV, HCV eller HBV kan beräknas som risken för att en smittsam person donerar blod multiplicerat med risken för att smittsamt blod inte upptäcks vid testningen. Utöver detta minskar smittorisken eftersom vissa blodprodukter behandlas så att eventuellt förekommande smittämnen förstörs.

Om ett virus är vanligt bland befolkningen ger det inte särskilt stor effekt med rekommendationer att personer med ökad risk att smitta ska avstå från att donera blod. I ett land som Sverige däremot, med en jämförelsevis mycket låg frekvens av hiv-infektion, hepatit C och hepatit B, kan sådana rutiner ge god verkan. Exempelvis under första delen av 1980-talet avstod män som har sex med män (MSM) i stor utsträckning från blodgivning eftersom det misstänktes att den nya sjukdomen aids kunde vara smittsam, och att det bland MSM kunde finnas infekterade personer som riskerade att överföra smittan vid blodgivning. Tack vare denna frivilliga åtgärd undveks många hundra fall av HIV-smitta under perioden fram till 1985 då HIV-test blev allmänt tillgängliga.

Många undersökningar från olika länder har också visat att betalda blodgivare betydligt oftare än andra är bärare av HIV, HCV och HBV. I Sverige och i många andra länder avstår man därför från att betala sina blodgivare, vilket innebär att risken för smitta vid blodgivningar starkt reduceras.

I Sverige har man vidare sett att betydligt fler nyanmälda blodgivare bär på någon smitta jämfört med de regelbundna blodgivarna [1]. Därför tar man endast ett blodprov när en ny blodgivare anmäler sig, och först vid nästa besök kan han eller hon ge blod (som naturligtvis testas vid varje givning). Inte förrän dessa resultat är godkända accepteras givaren för blodtappning. Denna åtgärd används också i Danmark, Norge och Nederländerna, men är ovanlig i andra länder trots att det ytterligare minskar risken för smitta.

Det finns väl dokumenterad kunskap om hur många personer som ger blod som bär på HIV-, HCV- och HBV-smitta, tack vare testningen av alla blodgivare i landet. Dessa uppgifter kan således användas för att beräkna risken för att en smittsam givare i dagsläget ska donera blod. Här krävs dock vissa förtydliganden. Om man vill jämföra risken i Sverige med risken i ett annat land måste man använda uppgifter om smitta bland regelbundna givare i Sverige, men uppgifter om hur vanlig smittan är bland samtliga givare i

det andra landet – om man där använder blod också från nya givare. Detta förutsätter dock att det inte uppstår några väsentliga förändringar, annars kan denna kunskap om smittsamheten bland givarna inte användas för några prognostiska bedömningar om framtida förhållanden. Beräkningarna om de framtida riskerna skulle kunna påverkas en hel del om man t.ex. började betala blodgivarna, om man använde blod från nya givare, om dessa virus skulle bli mycket vanligare i den allmänna befolkningen eller om personer med riskbeteenden eller från någon riskgrupp skulle sluta att följa rekommendationerna om att avstå från blodgivning.

I denna sammanställning diskuteras också risken för att en potentiellt smittsam blodgivare inte upptäcks vid testningen. Det är då viktigt att påpeka att det inte finns och aldrig kommer att finnas något test som till 100 procent garanterar att all smitta undviks. Därför är åtgärderna ovan för att reducera risken mycket betydelsefulla. Risken för smitta med HIV, HCV eller HBV vid blodtransfusioner och motsvarande är i Sverige mycket lägre – i många fall t.o.m. extremt mycket lägre – än i de flesta andra länder. Det beror i första hand inte på att vi har tillgång till bättre tester utan på att de som testas som blodgivare har extremt låg risk för smittsamhet tack vare de förhållanden, rekommendationer och rutiner som har beskrivits.

Bakgrund och definitioner för tester

Vid en virusinfektion utvecklar den smittade personens immunförsvar specifika antikroppar mot viruset. Dessa antikroppar kvarstår vanligen hela livet och kan enkelt påvisas genom ett antikroppstest av ett blodprov. Ett sådant test kan dock visa ett negativt resultat tidigt i infektionen, innan några antikroppar hunnit utvecklas, och denna korta period brukar kallas fönsterperioden. Man räknar dock inte med att en nyligen infekterad person är smittsam under hela denna fönsterperiod.

Under den första delen av fönsterperioden brukar det överförda viruset etableras lokalt och växer, t.ex. i en lymfknuta eller i levern, men som regel utan att utsöndras till blodet. Det finns dock enstaka rapporter om att viruset även under denna period i en del fall intermittent och i låga mängder skulle kunna utsöndras till blodet, men detta bör i så fall endast innebära en mycket låg smittrisk. Den allmänna uppfattningen är därför att risken för smitta vid blodgivning under denna första del av fönsterperioden är extremt liten.

Under den andra delen av fönsterperioden har så mycket virus bildats att det utsöndras till blodet, och därefter kan det också spridas i kroppen. Viruskoncentrationen i blodet ökar vanligen dag för dag under lång tid. När viremi (virusförekomst i blod) uppstår innebär det förstås att den infekterade personen kommer att kunna överföra detta virus och därmed smitta vid blodgivning. Denna andra del av fönsterperioden brukar därför kallas för smittsam fönsterperiod. Denna beskrivning gäller naturligtvis sådana virus som har en fas av viremi och som därmed kan smitta vid blodgivning, men vid många andra virussjukdomar förekommer inte viremi.

Under den smittsamma fönsterperioden kan infektionen och risken för smitta alltså inte identifieras genom ett antikroppstest eftersom antikropparna inte har utvecklats ännu. Däremot kan man använda ett test för att påvisa det virus som finns i blodet och på så sätt diagnostisera smittrisen under

denna fas. Ett sådant test är antigen-testet som gör det möjligt att virusantigen. Ett antigen-test är ungefär lika enkelt att utföra som ett antikroppstest, och i dag finns också kombinerade test för både antikroppar och antigener: så kallade ak/ag-tester. Om ett antikroppstest kombineras med ett antigen-test – eller ett kombinationstest används – betyder det att den smittsamma fönsterperioden blir ännu kortare även om den inte försvinner helt. När virusspridningen startar är koncentrationen i blodet så låg att den inte kan upptäckas med antigen-test, utan en positiv reaktion i antigen-testet kommer först när koncentrationen når en viss tröskelnivå.

Vid tester för antikroppar och för antigen används serum, dvs. en blodvätska som kvarstår när blodkropparna har eliminerats från blodet. Dessa tester brukar därför kallas för serologiska tester. När det gäller tester av blodgivare brukar ett serologiskt test användas för att diagnostisera en HCV-infektion genom att påvisa anti-HCV, för att diagnostisera en HBV-infektion genom att påvisa HBsAg samt för att diagnostisera en hiv-infektion antingen genom att påvisa anti-HIV eller genom att kombinerat påvisa anti-HIV och HIV-antigen, HIV-ak/ag.

I Sverige finns det 25 laboratorier som testar blodprov från blodgivare. Dessa testningar är alla kvalitetssäkrade enligt de gällande reglerna och kvalitetssäkringen inspekteras med jämna mellanrum. För att diagnostisera en hiv-infektion är det några av dessa 25 laboratorier som använder tester för att endast påvisa antikroppar mot HIV.

För att ytterligare minska den smittsamma fönsterperioden kan man lägga till ett test som har ännu högre känslighet för att identifiera även låga viruskoncentrationer. Ett exempel är NAT (Nucleic Acid Testing) vilket är en mer tekniskt komplicerad och kostsam metod än de tidigare nämnda antikropps- och antigen-testerna. Genom ett NAT-test kan ännu lägre viruskoncentrationer upptäckas, men även NAT har en tröskelnivå och innan viremin nått den tröskelnivån kommer inte heller det testet att kunna diagnostisera infektionen. Därför finns det ändå en smittsam fönsterperiod med en viss smittrisk. Eftersom NAT är mycket dyrt har man i de flesta länder valt att testa pooler av prov från flera olika givare. Ofta har man använt s.k. minipooler från 10–30 givare, men det finns exempel på pooler med upp till 512 givare. Internationellt går utvecklingen mot allt färre givare i varje pool, men tidigare analyser och rapporter har ofta baserats på större pooler än de som är vanliga i dag. I den här framställningen har vi räknat med ungefär 10–20 givare per pool när en poolad testning bedöms. Ett positivt prov kan sedan identifieras genom att de blodprov som ingår i poolen testas vart och ett för sig. Genom att testa pooler på detta sätt minskar kostnaderna för det använda materialet, men det innebär också extra arbetsinsatser. Vid pooling försämras dock känsligheten; om poolerna kommer från 10 givare måste viruskoncentrationen i blodet från den smittade givaren vara 10 gånger högre än den gräns som gäller vid individuell testning. Detta betyder att den smittsamma fönsterperioden blir längre när poolat blod testas, och periodförlängningen blir lika med den tid det tar för viruset i blodet att öka 10 gånger från den koncentration som upptäcks vid NAT av ett enskilt prov.

För att beräkna smittrisen för HIV, HCV och HBV måste man ha information om den smittsamma fönsterperioden vid användning av enskilt

NAT, poolat NAT, antigen- respektive antikroppstest. I praktiken används testerna ofta i kombination, vilket beskrivs för respektive smittämne.

Sammanfattande tabeller

Information om hur de presenterade tiderna har beräknats finns i följande avsnitt.

Nedan visas genomsnittstiden från att en person blir smittad med HIV, HCV eller HBV tills att denne blir smittsam vid blodgivning och tills att smittsamheten kan diagnostiseras med olika typer av tester.

Tabell 1. Genomsnittstid från smitta till positivt testutfall

	HIV	HCV	HBV
Debut smittsamhet	dag 4	dag 10	dag 14
ID-NAT	dag 7	dag 13	dag 34
MP-NAT	dag 9,5	dag 15,5	dag 49
Antigen- test	dag 10,5	e.b.	dag 59
Kombinerat test	dag 10,5	e.b.	e.b.
Antikroppstest	dag 18	dag 70	e.b.

ID-NAT = Individuell donator (test av enkelprov). MP-NAT = Minipool (test av 10–20 poolade prov). Kombinerat test = Antigen- och antikroppstest. e.b. = ej beräknad.

Tabell 2. Smittsam fönsterperiod

	HIV	HCV	HBV
ID-NAT	3 dagar	3 dagar	20 dagar
MP-NAT	5,5 dagar	5,5 dagar	35 dagar
Antigen- test	6,5 dagar	e.b.	45 dagar
Kombinerat test	6,5 dagar	e.b.	e.b.
Antikroppstest	14 dagar	60 dagar	e.b.

ID-NAT = Individuell donator (test av enkelprov). MP-NAT = Minipool (test av 10–20 poolade prov). Kombinerat test = Antigen- och antikroppstest. e.b. = ej beräknad.

Smittsamma fönsterperioder för olika tester för att identifiera hiv-infektion hos blodgivare

I Sverige etablerades tidigt en hög kompetens för att identifiera patienter med en tidig hiv-infektion, och svenska studier levererade viktig kunskap om diagnostiska möjligheter med olika test [2–5]. De svenska undersökningarna baserades på studier av patienter som utvecklade en akut sjukdom vid infektionsstarten, efter en inkubationstid på cirka 14 dagar. Vidare har

både patientprover och djurtester visat att den smittade redan har varit viremisk i ungefär en vecka när sjukdomen bryter ut, och genom dessa uppgifter kan den infektiösa fönsterperioden beräknas för de antikroppstester som har utvärderats i svenska studier. Första generationens HIV-antikroppstester (med s.k. cellysat-antigen) som blev tillgängliga 1985 visade en stor variation mellan olika tester, men genomsnittligt uppskattades den infektiösa fönsterperioden till cirka 6 veckor [2]. Från slutet av 80-talet kom andra generationens tester (med s.k. rekombinanta antigener) och med dessa reducerades den infektiösa fönsterperioden till cirka 3 veckor [3]. Under nittiotalet blev tredje generationens tester (som även påvisar tidiga s.k. IgM-antikroppar) tillgängliga, vilket innebar en ytterligare minskning av fönsterperioden till ungefär 1,5–2 veckor för de känsligaste testerna [4]. I de svenska studierna har också antigen tester och NAT-tester analyserats, och de undersökta patienterna är genomgående mycket starkt positiva redan vid de första undersökningarna [5]. Studierna kan dock inte ge något exakt resultat för antigen tester och NAT-tester vid debuterande viremi, eftersom patienterna i dessa svenska studier är helt friska under den 14 dagar långa inkubationsperioden och det därför sällan finns några prov tillgängliga för testning under denna tidsperiod.

Många länder har inte haft samma rutiner och kompetens som Sverige när det gäller att tidigt identifiera patienter som nyligen smittats med någon akut sjukdom, och därför har man inte kunnat få frekventa prover för detaljerad undersökning med olika tester. Man har i stället samlat in andra användbara material i form av provserier från många personer som har upptäckts som nysmittade med hiv när de testades som blodgivare. I en storskalig undersökning beräknade man att den smittsamma fönsterperioden blev 42 dagar med första generationens hiv-antikroppstester [6] vilket stämmer överens med de svenska resultaten [2]. I ett annat arbete beräknades hur mycket kortare detta fönster blev om man använde hiv-antigen test tillsammans med hiv-NAT utifrån serier av prov från 81 blodgivare som var nysmittade med hiv [6]. I undersökningen fann man att från första till andra generationens antikroppstest minskades fönsterperioden med cirka 20,3 dagar, vilket stämmer väl med de svenska resultaten på tre veckor [3]. Vid en annan analys av 102 prov fann man fyra prov som var negativa för hiv-antikroppar men positiva för hiv-antigen i fyra fall, samt fem som var positiva med hiv-NAT. Det beräknades att reduktion av fönsterperiod, jämfört med 1:a generationens antikroppstest, blev 26,4 (13,0-39,9) dagar med antigen test samt 31,0 (16,7-45,3) dagar med NAT. Som framgår av de 95 %-iga konfidensintervall som ges inom parentes var skillnaden mellan antigen test och NAT inte signifikant. I arbetet diskuterades vilka smittsamma fönsterperioder som NAT respektive antigen testning skulle ge om man utgick från en fönsterperiod för antikroppstesten på 42 dagar [6]. Man räknade då fram ett infektiöst fönster för NAT på $42 - 31 = 11$ dagar och för antigen testet på $42 - 26 = 16$ dagar. Uppenbarligen är de givna resultaten mycket osäkra, men detta arbete har ändå fått stor betydelse. Resultaten – och skillnaden mellan antigen test och NAT – har också citerats flitigt och använts av andra för beräkningar utan att man beaktat bristen på signifikans [8–12].

Ofta är det svårt att värdera resultat från olika studier där fönsterperioderna har beräknats för olika tester eftersom man ofta bara har använt enstaka

tester för att påvisa t.ex. HIV-antigen. Därefter har man antagit att andra liknande tester ger ungefär samma resultat, vilket dock inte är korrekt. Antikroppstester från samma generation har nämligen gett ganska stora skillnader när det gäller att identifiera tidigt uppträdande antikroppar [4], och det samma gäller för antigen tester [13]. När det gäller kombinerade tester för HIV-antigen och -antikropp har det nyligen upptäckts att moderna kombinationstester är lika känsliga som ”rena” antigen tester, medan tidigare kombinationstester kunde kräva 10 gånger så hög koncentration av HIV-antigen för att ge positivt utslag. Därmed var det inte känsligare än ”rena” antikroppstester [13]. Även för olika NAT finns det förstås olika trösklar för positiva resultat. Ett ytterligare problem när det gäller att värdera denna typ av studier är att det serum och den plasma som används för analys vanligen har frysts ner och tinats upp i flera omgångar, och det kan inte uteslutas att denna hantering i enskilda fall kan ha haft betydelse för resultatet med vissa typer av analyser. Med andra ord kan resultaten kanske inte fullt översättas för testning av färsk plasma eller färskt serum från blodgivare.

I dag finns det alltså ingen exakt kunskap om fönsterperioderna och de måste därför uppskattas med viss försiktighet. Med NAT blir dock fönsterperioden ungefär 11 dagar kortare jämfört med ett känsligt antikroppstest, vilket har rapporterats från flera håll [7–9,12,14] och dessutom stämmer väl överens med svenska erfarenheter [3–4]. När det gäller skillnaden mellan NAT och antigen test finns det beräkningar som utgår från att tröskelnivån för positiva test är 50 RNA-kopior/ml för NAT och 10 000 kopior för antigen test, med en daglig ökning under tidig viremi av 0,35 log. Detta skulle betyda att tiden för en ökning med $10\,000 / 50 = 200$ skulle vara cirka 7 dagar [14]. Beräkningen av tröskeln på 10 000 kopior var dock inte helt tillförlitlig eftersom ett 95-procentigt konfidensintervall var 2 000–93 000 kopior, och det är ännu svårare att exakt beräkna den dagliga ökningen av koncentrationen hiv i blodet. Det finns mycket begränsad tillgång till frekventa prov tagna i det tidiga infektionsskedet, och uppskattningarna blir därför osäkra och bygger som regel på antaganden om att virushalten ökar i jämn takt från viremins början till dess att höga nivåer har uppnåts. Den kritiska perioden för dessa beräkningar är dock förstås tiden från det att viremin når den nivå där ett NAT-test blir positivt till dess att ett antigen test blir positivt. Detta kallas för en ramp-up-fas, och kunskaperna om hastigheten för virusökningen under denna fas är långt ifrån tillräckliga.

Kombinerade antikropps- och antigen tester var till en början betydligt mindre känsliga, men moderna kombinationstester är lika effektiva som rena antigen tester för att tidigt upptäcka HIV. Det finns en omfattande undersökning av ett stort antal nya och äldre kombinationstester och rena antigen tester, vilka utvärderades med hjälp av flera olika s.k. serokonversionspaneler (prov från blodgivare som är nysmittade med HIV). De uppskattningar om fönsterperioder för NAT som gjorts utgår från att det är enskilda prov som testas. I de flesta länder där blodgivare testas med NAT används dock poolat blod från 10–20 eller fler givare. Det betyder att det krävs 10–20 gånger högre viruskoncentration för att få ett positivt resultat än om enskilt prov analyserats, vilket förstås ger en längre fönsterperiod än enkelprovs-NAT. Som tidigare förklarats är virusökningstakten i detta tidiga skede inte fullständigt beskriven och därför kan inte effekten bestämmas exakt,

men olika grupper har beräknat att minipooler med cirka 10 givare kan ge en fönsterperiod som blir 2–3 dagar längre än vid enkelprovs-NAT [11,15]. Inledningsvis påpekades att ett visst fönster alltid kommer att finnas, även med de känsligaste tänkbara test som i praktiken kan användas för att testa blodgivare. NAT för enskilda prov kan ha en detektionsgräns på t.ex. 50 kopior, och personen kan definitivt vara smittsam även vid lägre nivåer. Men var går gränsen? Och gäller samma grad av smittsamhet även vid dessa extremt låga nivåer? Vissa forskare har exempelvis räknat fram att en koncentration i blodet av en kopia/ml uppnås 5–6 dagar innan koncentrationen når tröskeln för NAT-positivitet [12] förutsatt att ökningen är stabil från en till miljoner kopior. Det finns dock ingen säker kunskap om dessa allra tidigaste förändringar och inte heller någon kunskap som visar var gränsen för smittsamhet går. Dessutom finns det enstaka rapporter om en intermitterent låggradig virusutsöndring till blodet redan innan den verkliga viremin börjar, men man bedömer ändå att risken för smitta som följd av detta är låg [16]. Denna smittsamma fönsterperiod vid enkelprovs-NAT är vanligen inte heller avgörande för hälsoekonomiska analyser men för att ha ett underlag för kalkyler kan användas en gissning baserad på allmän erfarenhet och då föreslås 3 dagar.

Utifrån dessa uppgifter visar tabellen nedan de uppskattade smittsamma fönsterperioderna vid användning av olika teststrategier för att identifiera en hiv-infektion hos blodgivare:

Tabell 3. Smittsam fönsterperiod för HIV vid olika testmetoder

Test	Smittsam fönsterperiod
HIV-antikroppstest	14 dagar
kombinerad HIV-antikropp- och antigen test	6,5 dagar
+ minipool (10–20 givare) NAT	5,5 dagar
+ enkelprov NAT	3 dagar

Smittsamma fönsterperioder för olika tester för att identifiera HCV hos blodgivare

Med de känsliga tredje generationens tester för antikroppar mot HCV kan en infektion upptäckas i genomsnitt 70 dagar efter smittotillfället [15,17]. I olika studier rapporteras dock att fönsterperioden genom att använda enkelprovs-NAT kan minska, med 57 dagar [18], 59 dagar [8] respektive 63 dagar [15]. I denna jämförelse väljer vi 57 dagar som mått på riskreduktionen. Från viremidbuten stiger sedan virusnivåerna under lång tid med 0,5 log dagligen. Undersökningar med minipool-NAT har visat att fönstret blir två dagar [11] respektive tre dagar [15] längre än vid enkelprovs-NAT. När det gäller den återstående smittsamma fönsterperioden vid enkelprovs-NAT

finns det ingen säker kunskap, precis som för HIV men även i detta fall kan tre dagar användas som underlag för beräkningarna.

Tidigare fanns ett test för att påvisa HCV core-antigen som var så känsligt att det blev positivt redan 1–2 dagar efter ett enkelprovs-NAT [19–22], men just detta test finns inte längre tillgängligt. Inom forskningen arbetar man dock med att utveckla ett kombinationstest för att kunna påvisa HCV-antigen eller -antikropp. Ett sådant lanserat test visades kunna diagnostisera en HCV-infektion i medeltal 22 dagar före ett HCV-antikroppstest, men 28 dagar efter ett rent HCV-antigentest [25]. Kombinations tester för HIV-antigen och -antikropp har kunnat utvecklas till att bli ungefär lika känsliga som ett rent HIV-antigentest, och därför är förstås förhoppningen att vi i framtiden kommer att få tillgång till kombinationstester för att diagnostisera tidiga HCV-infektioner, med samma känslighet som ett rent HCV-antigentest. Ytterligare ett HCV-kombinationstest ska enligt uppgift bli tillgängligt under 2009, men det är ännu oklart hur effektivt testet är för att minimera den smittsamma fönsterperioden vid blodgivartestning.

Utifrån dessa uppgifter visar tabellen nedan de uppskattade smittsamma fönsterperioderna vid användning av olika teststrategier för att identifiera en HCV-infektion hos blodgivare.

Tabell 4. Smittsam fönsterperiod för HCV vid olika testmetoder

Test	Smittsam fönsterperiod
HCV-antikroppstest	60 dagar
+ minipool (10–20 givare) NAT	5,5 dagar
+ enkelprov NAT	3 dagar

Smittsamma fönsterperioder för olika tester för att identifiera HBV hos blodgivare

Förutsättningarna för HBV-tester skiljer sig från de andra infektionerna eftersom det sedan länge finns ett känsligt antigen test för att påvisa HbsAg hos blodgivare. Man kan också använda ett antikroppstest för att påvisa anti-HBc, men bara för förstagångsblodgivare. För personer som är negativa för HBsAg men positiva för anti-HBc räknar man med att smittrisk är liten och kanske obefintlig förutsatt att blodgivaren är leverfrisk. Det finns dock rapporter om givare med anti-HBc som har testat negativt med enkelprovs-NAT och ändå haft mycket låggradig HBV-DNA-viremi som varit tillräcklig för att överföra smitta [26]. Dessa studier visar att enskilda test inte kan ge lika god säkerhet som en kombination av olika tester. Fönsterperioden från smitta till påvisning av HBsAg har beräknats till 59 dagar [23] och den smittsamma fönsterperioden till 45 dagar [15, 24]. Vid användning av enkelprovs-NAT har fönsterperioden minskat med 21 dagar [11], 25 dagar [8, 15], respektive 25–36 dagar [24, 27] enligt olika studier. I denna analys använder vi 25 dagars reduktion i beräkningarna. Viremin ökar mycket

långsamt vid en HBV-infektion, 0,1–0,2 log per dag. Det betyder att reduktion av fönster vid minipool-NAT blir betydligt mindre än vid användning av enkelprovs-NAT. Olika undersökningar har rapporterat reduktion av fönsterperiod, jämfört med HBsAg-test, för minipool-NAT på 6 dagar [15], 8 dagar [27], 10 dagar [11] respektive 9–11 dagar [24]. Vi räknar här med 10 dagar.

Utifrån dessa uppgifter visar tabellen nedan de uppskattade smittsamma fönsterperioderna vid användning av olika teststrategier för att identifiera en HBV-infektion hos blodgivare.

Tabell 5. Smittsam fönsterperiod för HBV vid olika testmetoder

Test	Smittsam fönsterperiod
HBsAg-antigenstest	45 dagar
+ minipool (10–20 givare) NAT	35 dagar
+ enkelprov NAT	20 dagar

Laboratoriernas organisation av blodgivartestning

Testningen av blodgivare har organiserats på olika sätt i olika länder. I Finland sker all testning centralt vid ett enda laboratorium i Helsingfors medan sållningstestningen av blodgivare i Sverige är decentraliserad till mikrobiologiska laboratorier, blodgivarcentraler och kliniskt-kemiska laboratorier. För att göra moderna och effektiva tester med NAT-teknik krävs kostsam och högggradigt automatiserad utrustning samt specialiserad medicinsk kompetens att ansvara för denna. I en utredning om att införa NAT-tester för blodgivare i Danmark föreslås en centraliserad testning vid fem regionala laboratorier [28], och sannolikt skulle rationella NAT-tester av blodgivare i Sverige centraliseras på liknande sätt. Det är alltså mycket dyrt att införa NAT-analyser av blodgivare eftersom det kräver investeringar i dyr utrustning samt därefter kostnader för material och arbete för provanalyserna. Detta gäller framför allt när NAT introduceras, för att identifiera ett smittämne i de undersökta proverna. Kostnaderna för att lägga till ytterligare smittämnen är betydligt lägre eftersom samma utrustning, arbetsinsatser och delvis också material kan användas även för detta ändamål.

Referenser

1. Personligt meddelande från Malin Arneborn, Avdelningen för Epidemiologi, Smittskyddsinstitutet.
2. Gaines H, von Sydow M, Sonnerborg A, Albert J, Czajkowski J, Pehrson PO, Chiodi F, Moberg L, Fenyo EM, Asjo B, et al. Antibody response in primary human immunodeficiency virus infection. *Lancet*. 1987 30;1(8544):1249-53.
3. von Sydow M, Gaines H, Sonnerborg A, Forsgren M, Pehrson PO, Stranegard O. Antigen detection in primary HIV infection. *Br Med J* 1988 Jan 23;296(6617):238-40.
4. Lindback S, Thorstensson R, Karlsson AC, von Sydow M, Flamholz L, Blaxhult A, Sonnerborg A, Biberfeld G, Gaines H. Diagnosis of primary HIV-1 infection and duration of follow-up after HIV exposure. Karolinska Institute Primary HIV Infection Study Group. *AIDS*. 2000 Oct 20;14(15):2333-9.
5. Lindback S, Karlsson AC, Mittler J, Blaxhult A, Carlsson M, Briheim G, Sonnerborg A, Gaines H. Viral dynamics in primary HIV-1 infection. Karolinska Institutet Primary HIV Infection Study Group. *AIDS*. 2000 Oct 20;14(15):2283-91.
6. Petersen LR, Satten GA, Dodd R, et al. Duration of time from HIV-1 infectiousness to development of detectable antibody. HIV seroconversion study group. *Transfusion* 1994; 34: 283-9.
7. Busch MP, Lee LLL, Satten GA, et al. Time course of detection of viral and serologic markers preceding human immunodeficiency virus type 1 seroconversion: implications for screening of blood and tissue donors. *Transfusion* 1995; 35: 91-7.
8. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Koreliz JJ, for the Retrovirus Epidemiology Donor Study. The risk of transfusion-transmitted viral infections. *N engl J Med* 1996;334:1685-90
9. Roth WK, Weber M, and Siifried E. Feasibility and efficacy of routine PCR screening of blood donations for hepatitis C virus, hepatitis B virus, and HIV-1 in a blood bank setting. *Lancet* 1999;353:359-363.
10. Soldan K, Barbara JAJ, Ramsay ME, and Hall AJ. Estimation of the risk of hepatitis B virus, hepatitis C virus and human immunodeficiency virus infectious donations entering the blood supply in England, 1993-2001. *Vox Sanguis* (2003) 84:274-286.

11. Marshall DA, Kleinman SH, Wong JB, AuBuchon JP, Grima DT, Kulin NA, and Weinstein MC. Cost-effectiveness of nucleic acid test screening of volunteer blood donations for hepatitis B, hepatitis C, and human immunodeficiency virus in the United States. *Vox Sanguinis* (2004) 86, 28-40.
12. Weber B. Screening of HIV infection: role of molecular and immunological assays. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 6(3), 399-411 (2006)
13. Ly TD, Ebel A, Faucher V, Fihman V, and Laperche S. Could the new HIV combined p24 antigen and antibody assays replace p24 antigen specific assays? *J vir Methods* 2007; 143: 86-94.
14. Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS* 2003, 17:1871-1879.
15. Jackson BR, Busch MP, Stramer SL, and AuBuchon JP. The cost-effectiveness of NAT for HIV, HCV, and HBV in whole-blood donations. *Transfusion* 2003;43:721-729.
16. Fiebig EW, Heldebrandt CM, Smith RIF, et al. Intermittent Low-level viremia in very early primary HIV-1 infection *J acquire Immune Defic Syndr* 2005, 39:133- 137.
17. Alter HJ. To C or not to C: these are the questions. *Blood* 1995; 85: 1681-5.
18. Busch MP, et al. Dynamics of HCV Viremia and Seroconversion in Transfusion-acquired HCV Infections. *Transfusion* 1998; 38:72S.
19. Courouche AM, Le Marrec N, Bouchardeau F, et al. Efficacy of HCV core antigen detection during the preseroconversion period. *Transfusion* 2000; 40: 1198-1202.
20. Nubling CM, Unger G, Chudy M, Raia S, and Lower J. Sensitivity of HCV core antigen and HCV RNA detection in the early infection phase. *Transfusion* 2002; 42: 1037-45.
21. Peterson J, Green G, Lida K, et al. Detection of hepatitis C core antigen in the antibody negativ `window` phase of hepatitis C infection. *Vox Sang* 2000; 78: 80-85.
22. Tanaka E, Ohue C, Aoyagi K, et al. Evaluation of a new immunoassay for hepatitis C virus (HCV) core antigen with clinical sensitivity approximating that of genomic amplification of HCV RNA. *Hepatology* 2000; 32: 388-93.

23. Mimms MT, Mosley JW, Hollinger FB, et al. Effect of concurrent acute infection with hepatitis C virus on acute hepatitis B infection. *BMJ* 1993; 307: 1095-97.
24. Biswas R, Tabor E, Hsia CC, et al. Comparative sensitivity of HBV NATs and HBsAg assays for detection of acute HBV infection. *Transfusion* 2003; 43: 788-98.
25. Laperche S, Le Marrec N, Girault A, et al. Simultaneous Detection of Hepatitis C Virus (HCV) Antigen and Anti-HCV Antibodies Improves the Early Detection of HCV Infection. *J Clin Microbiology* 2005; 43: 3877-83.
26. Kuhns MC, Busch MP. New strategies for blood donor screening for hepatitis B virus: nucleic acid testing versus immunoassay methods. *Mol Diagn Ther* 2006; 10: 77-91.
27. Yoshikawa A, Gotanda Y, Minegishi K, et al. Lengths of hepatitis B viremia and antigenemia in blood donors: preliminary evidence of occult (hepatitis B surface antigen-negative) infection in the acute stage. *Transfusion* 2007; 47: 1162-71.
28. (Prel.) beslut om införande av single-donor NAT-testning av blodtappningar för HCV/HIV/HBV (inklusive kostnadsuppskattning) i Danmark med anledning av ett fall av transfusionsöverförd HIV-smitta. (Pers. medd. till Bengt Ekermo från Ebbe Dickmeiss, Danmark, augusti 2007 vid Nordic Blood Bankers Meeting, Reykjavik, Island; samt från överläkare Per Wantzin, Hilleröd, Danmark, per tel. 071018)

Hälsoekonomiska aspekter

Thomas Davidson

Hälsoekonomiska aspekter på införande av NAT-testning i samband med sållningstest för blodgivare

Hälsoekonomisk introduktion

Det är viktigt att studera en metods kostnadseffektivitet och ha detta som underlag när man fattar beslut om vilka medicinska strategier som ska prioriteras framför andra.

En kostnadseffektanalys beräknar den extra (marginella) kostnad som uppstår till följd av en behandling jämfört med en annan, och ställer det i relation till den extra (marginella) effekt som uppstår till följd av behandlingen. På så vis uppstår en kvot som kallas inkrementell kostnadseffektskvot (ICER). Denna beskriver kostnaden för att uppnå en viss effekt. De två vanligaste effektmåten är antalet vunna levnadsår och antalet vunna kvalitetsjusterade levnadsår (QALY). QALY kombinerar antalet vunna levnadsår med en värdering av livskvaliteten under dessa år. Jämförelsealternativet ska vara den i dag bästa behandlingen, alternativt den vanligast använda behandlingen (vilket ibland kan vara ingen behandling alls).

Resultatet av en kostnadseffektanalys kan exempelvis visa att det kostar 400 000 kronor att vinna ett QALY genom en behandling jämfört med en annan. Detta svarar dock inte på om det är en kostnadseffektiv behandling eller inte, utan det beror på vad samhället värderar 1 QALY till. Om samhället anser att värdet per QALY är 400 000 kronor eller mer ses behandlingen som kostnadseffektiv, men inte om värdet anses vara under 400 000 kronor. I Sverige finns i dag dock inget givet värde per QALY.

Syfte och disposition

Syftet med det här kapitlet är att studera kostnadseffektiviteten av att använda NAT som tillägg till serologiska test i samband med blodtappning, jämfört med att enbart använda serologiska test för att identifiera HBV, HCV samt HIV hos blodgivare.

I det här kapitlet sammanställs tidigare studier av kostnadseffektiviteten för NAT i samband med blodtappning. Dessutom har en beslutsmodell skapats för att skatta kostnadseffektiviteten av NAT med de uppgifter som är mest relevanta för Sverige. Slutligen diskuteras vad de totala ekonomiska konsekvenserna kan förväntas bli vid de olika strategierna.

Genomgång av tidigare studier med hälsoekonomisk inriktning avseende NAT

Det finns ett par tidigare studier som har studerat kostnadseffektiviteten av att introducera NAT som en metod för att identifiera HBV, HCV samt HIV hos blodgivare [1, 2]. Utöver dessa finns några studier som på ett eller annat sätt berör frågeställningen i hälsoekonomiska ordalag [3–6]. Studier som beskrivit NAT före år 2002 har medvetet valts bort, liksom studier som beskrivit situationen i länder i Asien. Nedan presenterar vi kortfattat de relevanta studierna. Därutöver har Martin Camitz och medarbetare (Smittskyddsinstitutet samt Stockholms universitet) på uppdrag av Socialstyrelsen nyligen beräknat riskerna med att ta emot blod från olika sexuella riskgrupper och injektionsmissbrukare. De har dessutom skattat effekten av olika grader av följsamhet vid olika urvalskriterier av blodgivare. Dessa undersökningar är en del av rapporten om urvalskriterier och är fristående från den här rapporterade beräkningen av olika sållningstester.

Jackson m.fl. [1] har studerat kostnadseffektiviteten av att använda NAT för att identifiera HBV, HCV samt HIV hos blodgivare i USA år 2002. Jämförelsealternativet var de serologiska testmetoder som fanns tillgängliga. Två NAT-strategier testades: testning av poolade prov (mer än ett prov samtidigt, s.k. minipool-NAT eller MP-NAT) respektive test av varje prov för sig (individual donation NAT eller ID-NAT). ID-NAT är något känsligare än MP-NAT men är i stället dyrare. Kostnadseffektiviteten testades med hjälp av en Markov-modell där varje blodmottagare som modellerats följdes tills han eller hon avlidit. Medelåldern hos patienten som får blod antogs vara 60 år, och den förväntade livslängden antogs vara lika för denna grupp som för övriga 60-åringar men med en ökad mortalitetsrisk på 23 procent under det första året. Riskerna för att en blodmottagare ska bli smittad baserades på incidensen av HBV, HCV och hiv hos återkommande blodgivare under 2001, sammanställt av American Red Cross. Utöver detta antogs att de som donerar blod hade dubbelt så hög incidens av de olika virusen vid första kontakten med den aktuella blodcentralen. Kostnaderna i analysen beräknades från ett samhällsligt perspektiv och inkluderade alla kostnader som var förknippade med blodtappning, samt livstida kostnader för smittade patienter. De framtida kostnaderna diskonterades med 3 procent årligen. Effekterna mättes i antalet QALY och även de diskonterades med 3 procent årligen. I analysen prövades olika alternativ och kostnadseffektskvoten spannar därför över ett intervall från 4,3 miljoner USD per vunnet QALY upp till 9,1 miljoner USD per vunnet QALY, för MP-NAT jämfört med serologiska test. Om ID-NAT jämfördes med MP-NAT blev kostnaden per vunnet QALY ännu högre (15 miljoner USD). Vid alla situationer visade sig därför NAT generera en mycket hög kostnad per vunnet QALY.

Marshall m.fl. [2] studerade kostnadseffektiviteten av att addera NAT till serologisk testning av blodgivare för att identifiera HBV, HCV samt HIV i USA år 2003. De testade detta genom en beslutsmodell för de framtida kostnaderna och effekterna. Modellen var i form av ett beslutsträd. Två NAT-strategier studerades: minipool-NAT (MP-NAT) samt individual donor NAT (ID-NAT). Modellen studerade tre ålderskohorter av blodmottagare: 27, 54 och 76 år. Incidensen av nysmittade bland de återkommande

blodgivarna togs från olika tidigare studier. Eftersom de som donerar blod har högre risk för att befinna sig i en smittsam fönsterperiod vid första kontakten med en blodcentral infördes en korrektionsfaktor för detta. Fönsterperioden för de olika smittämnen, vid serologisk testning, hämtades från tidigare studier. Fönsterperioden vid NAT skattade de själva. Utifrån den givna incidensen samt fönsterperioden beräknades risken för att blodmottagaren smittas med något av virusen, tillsammans med kostnaderna för de olika teststrategierna. Dessutom inkluderas kostnader för blodmottagare som infekteras med något av virusen. Överlevnaden hos blodmottagarna beräknades de första fem åren efter empiriska data från tidigare studier och därefter enligt en åldersjusterad medellivslängd i USA. Nyttovikterna, som används för att skatta antalet QALY, hämtades också från tidigare studier. Kostnadseffektkvoten för att lägga till MP-NAT till de serologiska testen skattades till 1,5 miljoner USD per vunnet QALY. Att byta ut MP-NAT till ID-NAT höjde kostnadseffektskvoten till 7,3 miljoner USD per vunnet QALY jämfört med de serologiska testen. Även här visades det sig alltså att NAT genererade en mycket hög kostnad per vunnet QALY.

van Hulst m.fl. [3] har gjort en genomgång av kostnadseffektsanalyser inom blodtransfusionssäkerhet. De hittade totalt 15 studier, men endast en av dessa har studerat NAT. I den studien visade det sig att ett tillägg av NAT genererade en kostnad per vunnet QALY på nästan 2 miljoner USD. Författarna sammanfattar studien med att tester inom blodtappning har påverkats kraftigt av nya metoders teknologier och inte av deras hälsoekonomiska aspekter. Därför har man infört metoder som inneburit en kostnad på flera miljoner USD per vunnet QALY, vilket normalt uppfattas som långt utöver vad som kännetecknas som kostnadseffektivt.

Yeh m.fl. [4] har gått igenom kostnaden för test vid blodtappning i olika länder samt diskuterat kostnadseffektiviteten av olika metoder. De visar att ökad blodsäkerhet brukar innebära höga kostnadseffektskvoter. Samtidigt menar de att höga kvoter kan vara acceptabla eftersom samhället är berett att acceptera extra höga kostnader för blodsäkerhet.

Busch [5] diskuterar i en artikel ifall NAT även borde användas för att identifiera HBV hos blodgivare i stället för att använda HBsAg och/eller anti-HBc. Att lägga till HBV NAT till övriga tester genererade högre kostnader per vunnet QALY jämfört med om HBV NAT inte inkluderades. Kostnadseffektkvoten för strategin med NAT för att testa mot HBV, HCV samt hiv var mellan 5 och 9 miljoner USD per vunnet QALY.

Jarvis m.fl. [6] har gjort en konsekvensanalys av beslutet att införa NAT för HCV (sedan fem år) och HIV (sedan två år) i Skottland och Nordirland. De kommer fram till att NAT har identifierat ett fall av HCV och ett fall av hiv under denna tidsperiod, men att dessa blodgivare varit utsatta för riskaktiviteter som gjort att de skulle ha sorterats bort om de hade givit korrekta anamnestiska uppgifter. Studien visar alltså att nyttan av att använda NAT för att identifiera blodgivare med HCV och hiv är lägre än vad som tidigare angivits.

Sammanfattningsvis kan vi konstatera att samtliga dessa studier i hög grad är överens. Det finns en viss nytta av att använda NAT för att identifiera HBV, HCV och hiv hos blodgivare, men denna nytta innebär också en stor ökad kostnad. De kostnadseffektskvoter som presenteras ligger långt

utöver vad som normalt uppfattas som kostnadseffektivt. Eftersom NAT ändå har införts i många fall menar författarna i några av studierna att samhället verkar vara berett att acceptera en högre kostnad per vunnet QALY när det gäller blodsäkerhet.

Kostnadseffektiviteten av att införa NAT i Sverige

Studierna som presenterades ovan är dock några år gamla och inte baserade på svenska data. Därför har vi genomfört en kostnadseffektanalys baserad på det aktuella beslutsproblemet och med data ifrån Sverige, så långt det är möjligt.

För att testa om blodgivare är infekterade med något av virusen HBV, HCV eller HIV genomförs i dag serologisk testning (analys för att identifiera antikroppar eller antigener, alternativt både antigener och antikroppar). Vid de flesta laboratorier i Sverige som testar för HIV används i dag en kombinerad testning, och snart kan det också bli aktuellt med ett kombinerat test för HCV. Om NAT-testning införs kommer det testet att kombineras med de nuvarande serologiska testmetoderna. Detta gör att det i huvudsak finns två olika alternativ att ta ställning till i kostnadseffektsanalysen. Alternativen presenteras i tabell 6.

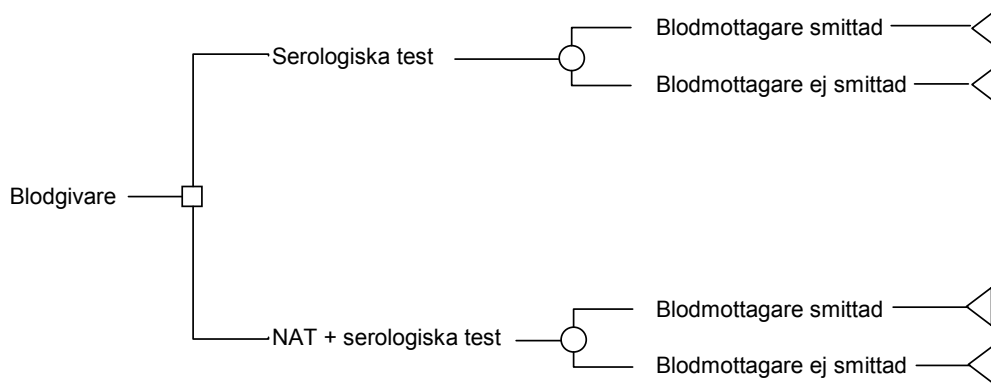
Tabell 6. De olika testmetoderna uppdelat på respektive virus

Strategi	HBV	HCV	HIV
Serologiska test	HBsAg	Anti-HCV	Anti-HIV eller HIV Ag/Ak
NAT + serologiska test	HBV NAT + HBsAg	HCV NAT + Anti-HCV	HIV NAT + Anti-HIV eller HIV NAT + HIV Ag/Ak

Eftersom konsekvenserna av virusmitta ger upphov till kostnader och effekter under en lång tid (den smittade personens hela livstid) har en modell använts. Hälsoekonomiska modeller kan användas för att skatta kostnader och effekter för ett längre tidsperspektiv och i denna analys studeras kostnadseffektiviteten under blodmottagarnas förväntade livstid. Fördelen med en modell är även att data från flera olika källor kan ligga till grund för det sammanvägda resultatet. Ett vanligt sätt att redovisa ett resultat från en hälsoekonomisk modellstudie är i form av en kostnadseffektskvot för kostnaden per vunnet QALY för en behandling jämfört med en annan. QALY är också ett av utfallsmåten i analysen. Därutöver studerar modellen kostnaden per varje överförd virusinfektion som kunde undvikas.

Modellen utgår från en kohort av blodgivare där olika alternativ för test mot HBC, HCV och HIV genomförs. Modellen är uppbyggd som ett beslutsträd (se figur 3):

Figur 3. Beslutsträdets struktur



Trädet utgår från en blodgivare och därefter väljs en av de två presenterade strategierna för att testa för HBV, HCV och HIV. Nästa steg är att modellera endast två möjliga utfall per gren, nämligen att blodmottagaren antingen blir smittad eller inte smittad. Varje strategi innebär en viss kostnad och en viss effekt. Blodmottagaren följs sedan livet ut i modellen.

Genom att risken för smittöverföring presenteras med den aktuella osäkerheten (standard error) kan man ta hänsyn till denna osäkerhet i modellen. Modellen görs då probabilistisk, vilket innebär att den slumpvis drar variablerna utifrån det givna osäkerhetsintervallet. Sedan upprepas detta 1 000 gånger så att man får ett intervall på kostnadseffektiviteten.

I hälsoekonomiska utvärderingar går det att välja olika perspektiv. I enlighet med de svenska riktlinjer som finns [7] har ett samhällsligt perspektiv valts för den här analysen. Detta innebär att samtliga kostnader och effekter som uppstår i samhället ska beaktas i analysen, oavsett var, när eller för vem de uppstår. Framtida kostnader och effekter diskonteras med tre procent årligen.

Tre scenarier genomförs i analysen. I basfallet utgår analysen från medianåldern hos en blodmottagare, 73 år [8]. Eftersom konsekvenserna av en eventuell virusöverföring förväntas bli större hos yngre åldersgrupper testas även en grupp med kvinnliga blodmottagare som är 30 år (vilket symboliserar blodtransfusion vid exempelvis en förlossning) samt en grupp med nyfödda barn. I modellen inkluderas den årliga förväntade mortaliteten för respektive åldersgrupp med data från SCB [9]. Basfallet av analysen inkluderar dessutom en ökad mortalitet på 20 procent under det första året, vilket beror på att medelpatienten som får en blodtransfusion har en ökad mortalitetsrisk. Denna ökade risk under det första året har dock inte inkluderats när kostnadseffektiviteten av yngre åldersgrupper har studerats, eftersom dessa grupper inte förväntas ha en ökad mortalitetsrisk efter blodtransfusionen. I samband med virusöverföringen inkluderas en årlig ökad mortalitetsrisk med 0,1 procentenheter, 0,2 samt 0,5 procentenheter för HBV, HCV respektive hiv.

Kostnader

Uppgifter om kostnader gäller svenska kronor om inget annat anges.

Eftersom de olika teststrategierna för blodgivarna tar ungefär lika lång tid och utförs vid samma tillfälle har inte några särskilda kostnader för blodgivarna inkluderats i denna analys. Kostnaden för de serologiska testerna är i dag ungefär 100 kronor, vilket inkluderar kostnaden för testen inklusive analys. Kombinerade test (antikropp plus antigen) ökar inte kostnaden. Kostnaden för NAT är däremot mer osäker för svenska förhållanden eftersom detta inte finns i dag, men det kan exempelvis vara relevant att jämföra med Danmark. Att införa NAT vid samtliga blodtappningar i Danmark (367 000 blodtappningar 2005) beräknas leda till en ökad kostnad på ungefär 50 miljoner svenska kronor årligen, utifrån testning med NAT för hiv, HBV och HCV. För svenska förhållanden innebär det en extra kostnad per blodtappning på 136 kronor för testning mot alla tre smittämnen. Att använda NAT för att testa mot enbart HCV eller hiv är troligen inte aktuellt i dagsläget, men detta skulle i så fall endast sänka kostnaden marginellt. För ett par år sedan beräknades i Norge kostnaden för att testa NAT mot enbart HCV, vilket skulle kosta ungefär 110 svenska kronor. Att använda NAT i kombination med serologiska test mot samtliga virus är således beräknat att kosta 236 kronor per blodtappning. Som tidigare nämnts blir kombinationen med både antikropp plus antigen inte dyrare än att testa mot HIV jämfört med endast antikroppstest. Kostnaderna för testen är konstanta och analyseras därför inte probabilistiskt i modellen. Däremot provas alternativa värden i känslighetsanalysen. Om blodmottagaren blir smittad med något av virusen uppstår en kostnad till följd av behandling och ändrade levnadsförhållanden.

Hos vuxna som smittas av HBV kommer färre än 5 procent få en kronisk sjukdom och bli bärare av virus. Hos nyfödda barn riskerar dock 90 procent att bli kroniska bärare med stor risk för framtida leverskada och levercancer. En studie från år 2000 har studerat kostnaden för HBV i Tyskland från ett samhälleligt perspektiv [10]. Genom att ta hänsyn till växelkursen och köpkraftspariteten blir den beräknade kostnaden år 2006 i Sverige 43 270 kronor för en akut infektion samt 21 037 kronor årligen för kronisk smitta. Tidigare gjorda svenska skattningar ligger i linje med dessa värden, även om de är något lägre. I modellen utgår vi från att 5 procent av de vuxna samt 90 procent av de nyfödda som smittas med HBV får en kronisk HBV-infektion. Hos de övriga uppstår endast engångskostnaden för den akuta infektionen.

Kostnaden för HCV-infektion är också svår att skatta. Majoriteten av dem som har en HCV-infektion, och där kostnadsberäkningar gjorts, har smittats genom intravenöst narkotikabruk och är därför oftast yngre än den genomsnittliga blodmottagaren. Eftersom sjukdomen har ett långsamt förlopp kommer förhållandevis få av dem som får HCV via blodtransfusion att utveckla någon leversjukdom. Hos mellan 25 till 50 procent av de som smittas kommer dessutom viruset att spontanläkas. Enligt en kanadensisk studie från 2007 skattas den förväntade årliga kostnaden till följd av en HCV-infektion till 4 340 kronor per patient [11]. SBU Alert har beräknat kostnaden för en behandling till mellan 41 300 och 120 800 kronor beroende på läkemedel samt behandlingstid [12], men denna kostnad är endast relevant för de få som insjuknar och behöver behandling. Behandlingskostnaden är

redan inräknad i den kanadensiska skattningen. Amerikanska studier har beräknat den livslånga kostnaden till ungefär 200 000–300 000 kronor [13]. I den här analysen har en skattning på 10 000 kronor per år använts för alla som smittas med HCV.

Kostnaden för en hiv-infektion har beräknats i en amerikansk studie [14] där man använde ett motsvarande landstingsperspektiv (health care provider). Den årliga kostnaden för behandling av en hiv-infektion beräknades till 184 445 kronor per patient 2006. En studie i Sverige [15] har beräknat den årliga kostnaden för behandling av HIV till 122 100 kronor. Denna beräkning inkluderar dock inte produktionsbortfall. Det är svårt att uppskatta värdet av detta produktionsbortfall, men genom att studera hur stor del av andra behandlingars kostnader som bärs av produktionsbortfall skattar vi den totala årliga kostnaden till följd av hiv-infektion till 200 000 kronor.

Kostnaderna för de olika virusinfektionerna har i denna analys medvetet beräknats högt för att inte riskera att undervärdera effekterna från de olika teststrategierna. I de två heltäckande kostnadseffektanalyserna (2, 3) som tidigare redogjorts för används värden som delvis skiljer sig från dessa. Detta beror på att det finns många svårigheter med att beräkna samhällets totala kostnad för dessa diagnoser. I den känslighetsanalys som genomförs inom ramen för detta projekt kommer dessa kostnader att varieras.

Effekter

Effekterna till följd av de olika testmetoderna beror på flera olika faktorer, som kvarstående fönstertid, ålder och överlevnad hos dem som får blod samt deras livskvalitet (nyttovikt). Fönstertiden ligger till grund för risken att smittas med de olika virusen. Denna tid är i sig därför inte en variabel i modellen, endast risken för smittoöverföring. De olika (smittsamma) fönsterperioderna som ligger till grund för risk för smittöverföring har presenterats tidigare i detta underlag.

Enligt skattningar av expertis i Sverige fanns det år 2001 en risk på mindre än 1 per 2 000 000 transfunderade enheter att smittas med HCV respektive HBV [16]. Smittöverföring av HIV beräknas till en risk på mindre än 1 per 5 000 000 transfunderade enheter [16]. Dessa värden stöds av antalet faktiskt rapporterade fall av transfusionsöverförd smitta i Sverige under den senaste 15-årsperioden. Sedan antikroppstest för HIV infördes vid blodtappning i mitten av 80-talet har inget känt fall av transfusionsöverförd hiv konstaterats i Sverige. Förstagångsblodgivare i Sverige borde inte ha högre risk för oupptäckt smitta än återkommande blodgivare, eftersom de vid det föregående nyanmälningbesöket endast har lämnat ett blodprov för smittetestning.

I många fall har sedan 2001 testen för hiv utökats med antigen test, och därmed har också risken för virusöverföring sänkts ytterligare. Utifrån den kvarvarande fönsterperioden räknar vi i detta fall med en risk på 1 per 12 miljoner transfusioner. Eftersom NAT inte har använts i Sverige går det inte möjligt att exakt veta den kvarstående smittöverföringsrisken med detta test, men baserat på den fönsterperiod som kvarstår vid testning med NAT kan vi uppskatta risken för smittöverföring med HIV till 1 per 25 miljoner transfusioner. Risken för smittöverföring med HBV vid test med NAT skattas till 1

per 5 miljoner, och risken för smittöverföring med HCV vid NAT skattas till 1 per 40 miljoner. Skälet till att risken för HCV är så pass låg är att den beräknade kvarvarande fönsterperioden endast är 3 dagar jämfört med 60 dagar vid ett test med antikroppar. Det finns dock inget test som sänker den smittsamma fönsterperiodens längd till noll, utan en liten risk kvarstår alltid. De riskvärden som används i modellen är presenterade i *tabell 7* nedan.

Livskvaliteten hos patienter med HBV har visat sig vara lägre än hos friska personer, men högre än hos patienter med HCV, mätt med instrumentet SF-12 [17]. I en studie av Foberg m.fl. (1995) analyserades livssituationen hos patienter som blivit smittade med HCV via blodtransfusion [18]. Antalet patienter är dock litet och man har inte använt något generellt mått på livskvalitet, men generellt sett går det att se att deras livskvalitet är lägre än hos dem som inte smittades. Studier har även visat försämringar inom den hälsorelaterade livskvaliteten hos patienter med hiv-infektion [19]. Det saknas dock data angående patienternas nyttovärden. Den här analysen utgår från att en patient utan HBV, HCV eller HIV har en nytto-vikt som följer nytto-vikterna för medelpersoner från tidigare studier. De vikter som används är skattade av Burström m.fl. [20] och baserade på en allmänhet i Stockholms läns landsting. De är uppdelade på kön och åldersintervall. Därefter antas att HBV sänker denna allmänna nytto-vikt med 0,10, att HCV sänker den med 0,15 samt att HIV sänker nytto-vikten med 0,20. Denna minskade nytto-vikt har även använts för de personer som faktiskt inte är sjuka till följd av smittöverföringen, främst på grund av den oro som det innebär att veta att man bär på en smitta.

Samtliga kostnader och effekter som används i modellen presenteras i *tabell 7* nedan. Alla sannolikheter använder en beta-fördelning för osäkerheten, vilken ligger till grund för den probabilistiska analysen.

Tabell 7. Data i modellen

	Värde	Källa
<u>Studerad grupp</u>		
Basfallet (medelålder)	73 år	[8]
Förlossning	30 år, kvinnor	
Nyfödda	0 år	
<u>Serologiska test</u>		
Risk för HBV	0,0000005	Skattning
Risk för HCV	0,0000005	[16]
Risk för HIV vid ak-test	0,0000002	[16]
Risk för HIV vid ag/ak	0,000000083	Kalkyl baserad på [16]
Kostnad för test	100 kr	
<u>NAT + serologiska test</u>		
Risk för HBV	0,0000002	Kalkyl baserad på [16]
Risk för HCV	0,000000025	Kalkyl baserad på [16]
Risk för HIV	0,000000042	Kalkyl baserad på [16]
Kostnad för test	236 kr	
<u>Övrigt</u>		
Engångskostnad akut HBV	43 270 kr	[10]
Årlig kostnad kronisk HBV	21 037 kr	[10]
Årlig kostnad HCV	10 000 kr	Skattning [11–13]
Årlig kostnad HIV	200 000 kr	Skattning [14, 15]
Nyttovikt frisk	Enligt medelvärden	[20]
Sänkt nyttovikt, HBV	0,1	Skattning [17]
Sänkt nyttovikt, HCV	0,15	Skattning [18]
Sänkt nyttovikt, HIV	0,2	Skattning [19]
Ökad årlig mortalitetsrisk, HBV	0,001	Skattning
Ökad årlig mortalitetsrisk, HCV	0,002	Skattning
Ökad årlig mortalitetsrisk, HIV	0,005	Skattning
Diskontering kostnad	3 %	[7]
Diskontering effekt	3 %	[7]

Resultat

Kostnaderna påverkas främst av kostnaden för de test som genomförs. Eftersom kostnaden är densamma om antigen tester läggs till de tidigare antikroppstesterna för HIV, visar vi i analysen endast det kombinerade testet för HIV. Kostnaderna till följd av virusöverföring blir då mycket låga eftersom bakgrundsrisk för smittöverföring är så låg. Kostnaderna per patient och strategi för basfallet presenteras i tabell 8.

Tabell 8. Kostnader per patient och strategi (basfallet)

	Serologis- ka test	NAT plus serologiska test
Test	100	236
HBV	0,03	0,01
HCV	0,04	0,00
HIV	0,14	0,07
Totalt	100,21	236,08

Antalet virus som förväntas överföras presenteras i tabell 9, och antalet virus i tabellen motsvarar risken för att en enskild transfunderad blodenhet ska innehålla smitta med ett visst virus. Att enbart använda serologisk testning ger flest överförda virus. Det är dock mycket små sannolikheter vid båda två strategierna. Studerar man antalet vunna QALY uppkommer mycket små skillnader (som inte syns i tabellen), och även här är NAT plus serologiska test det alternativ som ger bäst effekt.

Tabell 9. Effekter per patient och strategi (basfallet)

	Serologiska test		NAT plus serologiska test	
	Virus	QALY	Virus	QALY
HBV	$4,94^{-7}$	5,82	$2,01^{-7}$	5,82
HCV	$5,04^{-7}$	5,82	$2,41^{-8}$	5,82
HIV	$7,94^{-8}$	5,82	$4,03^{-8}$	5,82
Totalt	$1,08^{-6}$	5,82	$2,65^{-7}$	5,82

I tabell 10 jämförs kostnaderna och effekterna av de olika strategierna. Analysen utgår från konsekvenserna av att införa NAT-test för samtliga virus och är inte uppdelad per virus. NAT plus serologiska test innebär en ökad kostnad och en något förbättrad effekt. Kostnaden per virusöverföring som undviks blir dock 170 miljoner kronor. Kostnaden per vunnet QALY blir lägre men är fortfarande mycket hög (35 miljoner kronor). Skälet till att den senare blir lägre är att varje överförd smitta anses påverka både mortaliteten och livskvaliteten hos patienterna under flera år.

Tabell 10. Kostnadseffektkvoter (basfallet)

	Δ kost- nader	Δ effekter		Kostnad i kronor per und- vikt virus	Kostnad i kronor per vunnet QALY
		Undvikta virus	QALY		
Totalt (HBV, HCV, HIV)					
NAT + serologiska test jmf m serologiska test	135,87	$7,98^{-7}$	$3,90^{-6}$	170 357 000	34 797 000

30-åriga kvinnor

Om analysen i stället genomförs för 30-åriga kvinnor sjunker kostnaden per vunnet QALY, men den är fortfarande mycket hög vid införande av NAT (se *tabell 11*). Det finns två skäl för detta. Kostnaden för en 30-årig kvinna som drabbas av virusöverföring blir högre jämfört med en 73-åring under ett livstidsperspektiv, men framför allt blir antalet vunna QALY fler (antalet virusöverföringar påverkas inte av åldern på blodmottagaren). Eftersom riskerna för virusöverföring är så liten blir det ändå väldigt små faktiska skillnader.

Tabell 11. Kostnadseffektkvoter (kvinnor 30 år)

	Δ kost- nader	Δ effekter Undvikta QALY virus	Kostnad i kronor per und- vikt virus	Kostnad i kronor per vunnet QALY
Totalt (HBV, HCV, HIV)				
NAT + serologiska test jmf m serologiska test	135,82	8,09 ⁻⁷	4,96 ⁻⁶	167 631 000 27 371 000

Nyfödda

Genom att studera kostnadseffektskvoten för nyfödda nås de mest långsiktiga konsekvenserna av de olika strategierna. Eftersom både kostnader och effekter diskonteras med 3 procent årligen får dock de kostnader och effekter som uppstår långt in i framtiden endast liten påverkan på analysen. Kostnadseffektkvoterna för de olika strategierna för nyfödda presenteras i tabell 12. För nyfödda sjunker kostnaden per vunnet QALY ytterligare om NAT införs, men nivån är dock fortfarande mycket hög.

Tabell 12. Kostnadseffektkvoter (nyfödda)

	Δ kost- nader	Δ effekter Undvikta QALY virus	Kostnad i kronor per und- vikt virus	Kostnad i kronor per vunnet QALY
Totalt (HBV, HCV, HIV)				
NAT + serologiska test jmf m serologiska test	135,78	7,94 ⁻⁷	5,52 ⁻⁶	170 703 000 24 557 000

Känslighetsanalys

Flera av parametrarna i analysen är mer eller mindre osäkra, och en av de viktigaste parametrarna gäller risken för virusöverföring med de olika testen. Eftersom strategierna med NAT genererade så höga kostnadseffektkvoter testas alternativa värden som skulle kunna främja NAT, och i denna känslighetsanalys halveras riskerna för smittöverföring med HBV, HCV

samt HIV vid strategin med NAT. Genom detta antagande uppnås en lägre kostnad per vunnet QALY jämfört med den kombinerade strategin. Att lägga till NAT genererar dock fortfarande en mycket hög kostnad per vunnet QALY (se tabell 13).

Tabell 13. Kostnadseffektkvoter vid fördubblad riskreducering av NAT (basfallet)

	Δ kostnader	Δ effekter Undvikta virus	QALY	Kostnad i kronor per undvikt virus	Kostnad i kronor per vunnet QALY
Totalt (HBV, HCV, HIV)					
NAT + serologiska test jmf m serologiska test	135,93	9,45 ⁻⁷	4,47 ⁻⁶	143 774 000	30 418 000

Ytterligare en viktig aspekt som är något osäker är kostnaderna för testen samt kostnaden för att vara infekterad med något av de olika virusen. Genom att minska kostnaden för NAT från 136 till 75 kronor och dubblera kostnaderna för den överförda smittan testas hur stor betydelse detta har för kostnadseffektkvoterna. Av dessa förändringar är det kostnaden för NAT som har den i särklass största betydelsen. Även med dessa förändringar är dock kostnaden per vunnet QALY mycket hög.

Tabell 14. Kostnadseffektkvoter vid sänkta kostnader för NAT samt en ökad kostnad för smittöverföring (basfallet)

	Δ kostnader	Δ effekter Undvikta virus	QALY	Kostnad i kronor per undvikt virus	Kostnad i kronor per vunnet QALY
Totalt (HBV, HCV, HIV)					
NAT + serologiska test jmf m serologiska test	74,73	8,14 ⁻⁷	3,73 ⁻⁶	91 850 000	20 054 000

Variation av de övriga parametrarna får inget större utslag på kostnadseffektskvoterna och det är därför tämligen säkerställt att NAT genererar en mycket hög kostnad per vunnet QALY. Skälet till detta är att den bakomliggande risken för smittöverföring är låg.

Ekonomiska konsekvenser av eventuellt införande av NAT

En kostnadseffektanalys ger endast ett värde på vad det kostar att vinna en extra effekt med en strategi jämfört med en annan. Den säger ingenting om hur stora kostnaderna förväntas bli, och inte heller hur kostnaderna fördelas. Detta får därför beräknas separat.

I Sverige genomfördes 480 261 stycken blodtappningar år 2005 [21]. Om de serologiska testerna genomförs för att identifiera HBV, HCV samt HIV innebär detta en årlig kostnad på ungefär 48 miljoner (se tabell 15). Om man i stället använder NAT plus serologiska test ökar kostnaden med ungefär 65 miljoner kronor årligen. Till detta kommer kostnaden för lokal och administration, men detta påverkar inte relationen mellan de två strategierna.

Effekterna faller på patienterna. I praktiken påverkar detta även de närstående, men detta är inte inkluderat i beräkningen. I Sverige användes blod från 457 344 blodtappningar år 2005. I genomsnitt går varje blodtappning till 1,45 blodmottagare, vilket alltså innebär 663 149 risktillfällen för smittöverföring. Med serologiska test förväntas ett virus överföras med 70 procents risk varje år, men med NAT plus serologiska test förväntas ett virus överföras ungefär vart femte eller sjätte år. Det är dock viktigt att påpeka att de virus som överförs oftast är HBV eller HCV och att dessa i stor del av fallen inte påverkar patientens beräknade livslängd. Risken för överföring av HIV med antikroppstest är ungefär ett förväntat fall vart 10:e år. Med ett kombinerat antikropps- och antigenstest förväntas ett fall uppkomma ungefär vart 20:e år. Med NAT plus serologiska test sjunker frekvensen till ungefär ett förväntat fall vart 37:e år.

Tabell 15. Konsekvenser av de olika strategierna, per år

	Serologiska test	NAT plus serologiska test
Kostnader, test	48 026 100 kr	113 341 596 kr
Kostnader, smitta	139 261 kr	53 052 kr
Antal virusöverföringar:		
HBV	0,33	0,13
HCV	0,33	0,02
HIV	0,05	0,03
Totalt	0,71	0,18

Diskussion

Att införa NAT som tillägg till de serologiska testen för att testa blodgivare mot HBV, HCV samt HIV minskar fönsterperioderna, vilket något sänker risken för smittöverföringar. Det leder också till en något förbättrad effekt i den modell som använts i den här studien, både i form av undvikta virusöverföringar samt i antalet vunna QALY. Att införa NAT innebär dock kraftigt ökade kostnader. Kostnaden per undvikta virusöverföring samt kostnaden per vunnet QALY blir mycket hög, och är långt utöver vad som brukar betecknas som en rimlig kostnadseffektivitet. För basfallet, där medianåldern var 73 år, blev kostnaden per vunnet QALY som högst. En något bättre kostnadseffektivitet uppnås på subgrupper såsom 30-åriga kvinnor samt nyfödda. I praktiken går det dock inte att separera ut dessa grupper, och därför är det mest relevant att studera medianåldern. Det kombinerade testet med antikroppar plus antigener för test mot HIV har visat sig dominera över test med endast antikroppar, vilket innebär att det förra leder till både lägre kostnader samt en bättre effekt. Fönsterperioden för smittspridning med HCV är den som reduceras kraftigast av att använda NAT, men detta har

endast liten betydelse på kostnadseffektkvoten eftersom den bakomliggande risken för att blodgivare har HCV är så låg i Sverige.

Resultatet av den här analysen ligger i linje med de övriga studier som analyserat kostnadseffektiviteten av NAT [1, 2]. Framför allt två faktorer skiljer dessa studier åt: den bakomliggande risken för smittöverföring är lägre i Sverige än i USA, och den förväntade precisionen av NAT är högre i den här studien. Dessa faktorer påverkar resultatet åt olika håll, vilket kan förklara att kostnadseffektkvoterna inte skiljer sig alltför mycket åt mellan studierna.

Det finns osäkra variabler i den modell som har använts för att beräkna kostnadseffektiviteten på lång sikt. I dag finns inga exakta värden över risker för smittspridning med blodtransfusion i Sverige, och inte heller några säkerställda data över hur mycket NAT förväntas minska denna risk. I den känslighetsanalys som genomfördes testades därför att variera dessa risker och att ge NAT en kraftigt ökad grad av precision att identifiera virus. I samtliga fall innebar dock NAT en kraftigt ökad kostnad och endast en måttligt förbättrad effekt. Förutom risken för överföring har kostnaden för de olika testen mycket stor betydelse i analysen. Om kostnaden för NAT förväntas sjunka kraftigt skulle också strategin med NAT generera bättre kostnadseffektskvoter än i denna analys. I analysen testades därför att minska priset från 136 kronor till 75 kronor, men strategin innebär ändå mycket höga kostnader per vunnet QALY. Det är dessutom osäkert vilka kostnader de olika virusen för med sig, speciellt eftersom patienter som smittas via blodtransfusion ofta skiljer sig från medelpatienten med HBV, HCV eller HIV. Denna osäkerhet har dock ingen större påverkan på resultatet. Även patienters nyttovikter kan avvika från de värden som används i modellen, men inte heller detta torde påverka resultaten nämnvärt. Vid de osäkra fallen har vi försökt att använda värden som skulle kunna främja strategin med NAT. Exempelvis har vi inte räknat med en ökad mortalitet vid analys av barn och 30-åriga kvinnor. Kostnadsberäkningen samt nyttoviktsförlusterna av de olika virusen har också gynnat NAT, även om det får väldigt liten påverkan.

Den modell som använts är enkel i sin konstruktion eftersom det enda utfallsmåttet var om blodmottagaren blev smittad eller inte. Utifrån en smittad patient skulle man sedan kunna modellera hur sjukdomsförloppet fortskrider. Detta kräver dock en mycket mer omfattande modell, och skulle troligen ändå inte berika denna analys i någon högre grad. Eftersom medelvärden har använts för sjukdomsförloppen inkluderas nämligen det mesta av detta.

Resultatet av denna kostnadseffektsanalys är mycket tydligt. Inkludering av NAT för att testa mot HBV, HCV samt HIV hos blodgivare innebär kostnadseffektskvoter som ligger långt utöver vad som brukar benämnas kostnadseffektivt. Huvudskälet till detta är att riskerna för smittoöverföring redan är så låg med de metoder som används i Sverige i dag.

Slutsatser

- Införande av NAT för att testa blodgivare för HBV, HCV samt HIV leder till kraftigt höjda kostnader.
- Införande av NAT för att testa blodgivare för HBV, HCV samt HIV leder till marginellt ökade effekter.
- Kostnaden per undvikt virusöverföring samt kostnaden per vunnet QALY blir mycket hög av att införa NAT som tillägg till de övriga serologiska testerna.
- Införande av ett kombinerat test med antikropp plus antigen för att testa mot HIV, för de laboratorier som ännu inte gått över till kombinerade tester, innebär inte högre kostnader men en bättre effekt jämfört med endast antikroppstest.

Referenser

1. Jackson, B.R., et al., *The cost-effectiveness of NAT for HIV, HCV, and HBV in whole-blood donations*. Transfusion, 2003. **43**: p. 721-729.
2. Marshall, D.A., et al., *Cost-effectiveness of nucleic acid test screening of volunteer blood donations for hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency virus in the United States*. Vox Sanguinis, 2004. **86**: p. 28-40.
3. van Hulst, M., et al., *Pharmaco-economics of blood transfusion safety: review of the available evidence*. Vox Sanguinis, 2002. **83**: p. 146-155.
4. Yeh, J.M., et al., *Economics of transfusion*. Transfusion Medicine and Hemotherapy, 2002. **29**(4): p. 218-225.
5. Busch, M.P., *Should HBV DNA NAT replace HBsAg and/or anti-HBc screening of blood donors?* Transfusion Clinique et Biologique, 2004. **11**: p. 26-32.
6. Jarvis, L.M., et al., *Detection of HCV and HIV-1 antibody negative infections in Scottish and Northern Ireland blood donations by nucleic acid amplification testing*. Vox Sanguinis, 2005. **89**: p. 128-134.
7. Läkemedelsförmånsnämnden, *Läkemedelsförmånsnämndens allmänna råd LFNAR 2003:2*. 2003: Stockholm.
8. Tynell, E., et al., *Diagnosis and procedure-specific survival among transfusion of recipients in 1993 and 2000, Örebro county, Sweden*. Vox Sanguinis, 2005. **88**: p. 181-188.
9. SCB, *Livslängdstabell för 2006*.
http://www.scb.se/statistik/BE/BE0101/2006A01a/Be0101Livslängdstabeller_06.xls, 2007.
10. Harbarth, S., et al., *The economic burden of hepatitis B in Germany*. Eur J Epidemiology, 2000. **16**: p. 173-177.
11. El Saadany, S., et al., *Economic burden of hepatitis C in Canada and the potential impact of prevention*. Eur J Health Econom, 2005. **6**: p. 159-165.
12. SBU Alert, *Kombinationsbehandling vid kronisk hepatit C*, S. Alert, Editor. 2000, SBU: Stockholm.
13. Wong, J.B., *Hepatitis C, Cost of illness and consideration for the economic evaluation of antiviral therapies*. Pharmacoeconomics, 2006. **24**(7): p. 661-672.
14. Roberts, R.R., et al., *The cost of care for patients with HIV from the provider economic perspective*. AIDS patient care and STDs, 2006. **20**(12): p. 876-886.
15. Ghatnekar, O., et al. *Medical resource use and cost of HIV-related care in the HAART-era at a university clinic in Sweden*. in *11th European AIDS conference*. 2007. Madrid.

16. Coste, J., et al., *Implementation of donor screening for infectious agents transmitted by blood by nucleic acid technology: update to 2003*. Vox Sanguinis, 2005. **88**: p. 289-303.
17. Niederau, C., C. Fischer, and A. Kautz, *Socio-economical aspects, quality of life and state of knowledge in hepatitis B patients. Socio-economical aspects in hepatitis B*. Z Gastroenterol, 2007. **May** **45**(5): p. 355-368.
18. Foberg, U., L. Lindvall, and B. Richt, *Transfusionssmittad - livssituation och vårderfarenheter bland personer som smittats av hepatit C via blodtransfusion*, in SHS. 1995, Linköping University: Linköping.
19. Eriksson, R., et al., *The health-related quality of life in a Swedish sample of HIV-infected persons*. Journal of Advanced Nursing, 2000. **32**(5): p. 1213-1223.
20. Burström, K., M. Johannesson, and F. Diderichsen, *Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D*. Qual Life Res, 2001. **10**: p. 621-635.
21. Berséus, O., R. Norda, and J. Säfwenbergl, *Blodverksamheten i Sverige 2005: omfattning, kvalitet och säkerhet*. 2005, Svensk förening för blodtransfusion: Örebro och Uppsala.

Blodgivning och blodtransfusion i andra länder

Bengt Ekermo, Britt Åkerlind

Europeiska unionens råd antog 2003 direktivet 2002/98/EG om fastställande av kvalitets- och säkerhetsnormer för insamling, kontroll, framställning, förvaring och distribution av humanblod och om ändring av direktiv 2001/83/EG. Bakgrunden till det s.k. bloddirektivet är ambitionen att skydda folkhälsan och hindra överföring av smittsamma sjukdomar i samband med transfusioner av blod och blodkomponenter.

Smittriskerna med blodtransfusion och testregimen diskuteras i en internationell rapport [1].

Blodtappningsrutiner

När en person anmäler sig till blodgivning tar man i Sverige endast ett blodprov för testning samtidigt som personen får information, lämnar en hälsodeklaration och genomgår en intervju. Om den anmälde blir godkänd kommer han eller hon att tappas på blod först vid andra besöket. Detta är en strategi som minskar risken för överföring av infekterat blod. Andra länder i Europa som har detta förfaringssätt är Nederländerna, Norge och Danmark.

I många andra länder tillämpas praxis att tappa en påse blod vid nyanmälningens besök, trots att det innebär en förhöjd smittrisk. Inom Europa har exempelvis Storbritannien, Irland, Frankrike, Schweiz, Österrike, Portugal och Finland den rutinen.

Testmetoder i rutin

Vid ett möte med kommissionen (*European Commission, Health & Consumer protection directorate-general Directorate C - Public Health and Risk Assessment, C6 – Health measures “Meeting of the Competent Authorities on blood and blood components”, 18 oktober 2007, Brussels*) redogjordes bl.a. för hur många av de 26 medlemsländerna som infört NAT vid testning av blodtappningar.

	HBV	HCV	HIV
NAT	5	13	9
Antigen + NAT			2

Referenser

1. International Forum: Implementation of donor screening for infectious agents transmitted by blood by nucleic acid technology: update to 2003. Vox Sanguinis (2005) 88, 289-303. Författare: J. Coste, H.W. Reesink, C.P. Engelfriet, S. Laperche (+ ett stort antal medförfattare/rapportörer från Europa, samt Australien, Kanada, Hongkong och USA)

Bilagor

Bilaga 1. Analys av incidenter från blodcentralerna som har anmälts till Socialstyrelsen

Monica Axelsson

Avvikelserapporter för HBV, HCV och HIV

Socialstyrelsens föreskrifter (2006:17) om blodverksamhet trädde i kraft den 8 december 2006. Enligt föreskriften ska den ansvarige läkaren vid blodcentralen se till att Socialstyrelsen snarast underrättas om man misstänker eller vet att en blodgivare har en infektionssjukdom som kan överföras via blod.

Följande rapporterades under 2007:

HBV – ingen anmälan.

HCV – ingen anmälan.

HIV – en aktiv blodgivare anmälde själv till blodcentralen att han var hiv-positiv. Den senaste blodgivningen skedde ett halvår tidigare och blodkomponenter från den aktuella givaren transfunderades till två olika patienter. Båda dessa är testade och ingen överföring har skett.

Fallbeskrivning – Donation av HCV-positivt blod

En blodgivare som donerat blod regelbundet sedan år 2001 var anti-HCV-negativ i sållningstestet vid en blodgivning hösten 2006. Erytrocyterna transfunderades till en patient och plasman levererades till läkemedelsindustrin. Plasmaköparen konstaterade reaktivitet i ett NAT-test för HCV och meddelade resultatet till blodcentralen. Ett kontrollprov från blodgivaren verifierade reaktivitet vid PCR-test, men anti-HCV var som tidigare negativt.

Blodgivaren befann sig alltså i den så kallade fönsterperioden vid tidpunkten för den aktuella blodgivningen.

Bilaga 2. Utfall i blodgivarscreening 1985–2006 som rapporterats till Smittskyddsinstitutet

Britt Åkerlind

Nedan följer sammanställningar (se tabell 16–18) av de blodgivare som testade positivt för HBV, HCV och HIV i blodgivarscreeningen 2000–2006 respektive 1985–2006 (både regelbundna givare och nyanmällda), och som sedan anmälades till Smittskyddsinstitutet. Tabellerna är uppdelade efter smittväg [SMI 2007]. Tabell 19 visar antalet hepatit B-, hepatit C- och hiv-smittade som identifierades i blodgivarscreeningen 1996–2006, uppdelade på regelbundna respektive nyanmällda givare [SMI 2007].

Den som anmäler sig för att ge blod testas även för HTLV. Mellan åren 2001 och 2006 upptäcktes tio personer med HTLV vid nyanmälan.

Tabell 16. Antal hiv-smittade identifierade i blodgivarscreeningen 1985–2006 (både regelbundna och nyanmälda givare), uppdelat efter smittvägar

År	MSM	Hetero- sex män	Hetero- sex kvinnor	IV- missbruk män	IV- missbruk kvinnor	Okänt män	Totalt
1985	1	2					3
1986	7	1		1			9
1987	2	2					4
1988			2				2
1989	4	2					6
1990	2	2					4
1991	4		2				6
1992	1	1	1				3
1993	1		1			1	3
1994		1					1
1995	1		2				3
1996							0
1997	1	2	1				4
1998	1						1
1999		2					2
2000							0
2001			1				1
2002	1		1				2
2003	1	2	1				4
2004		1	1				2
2005	1	2					3
2006	2						2
Totalt	30	20	13	1	0	1	65

[SMI, 2007]

Tabell 17. Antal hepatit B-smittade identifierade i blodgivarscreeningen 2000–2006 (både regelbundna och nyanmälda givare), uppdelat efter smittvägar

År	Sexuell	IV-missbruk	Utländsk härkomst	Mor till barn	Utland	Okänt/saknas/ ej kliniskt anmäld	Totalt
2000	0	0	5	0	0	8	13
2001	0	1	1	3	0	14	19
2002	1	0	2	7	1	14	25
2003	0	0	2	4	1	15	22
2004	0	0	2	4	0	8	14
2005	1	0	12	1	0	9	23
2006	0	0	7	2	0	11	20
Totalt	2	1	31	21	2	79	136

[SMI, 2007]

Tabell 18. Antal hepatit C-smittade identifierade i blodgivarscreeningen 2000–2006 (både regelbundna och nyanmälda givare), uppdelat efter smittvägar

År	Sexuell	IV-missbruk	Utländsk härkomst	Mor till barn	Utland	Blod/ blod-produkt	Okänt/saknas/ ej kliniskt anmäld	Totalt
2000	2	7	2	0	0	5	24	40
2001	0	2	0	0	1	9	11	24
2002	1	6	2	0	1	4	32	46
2003	0	6	2	0	0	2	26	36
2004	0	3	0	0	1	1	17	22
2005	0	4	2	1	0	5	19	31
2006	2	1	2	1	0	5	11	22
Totalt	5	29	10	2	3	31	140	221

[SMI, 2007]

Tabell 19. Antal hepatit B-, hepatit C- och hiv-smittade identifierade i blodgivar-screeningen 1996–2006, uppdelat efter regelbundna respektive nyanmälda givare

År	Hepatit B		Hepatit C		Hiv	
	Regelbundna givare	Nyanmälda givare (ej tappning)	Regelbundna givare	Nyanmälda givare (ej tappning)	Regelbundna givare	Nyanmälda givare (ej tappning)
1996	4	26	8	78	0	0
1997	3	17	14	92	3	1
1998	0	21	9	92	1	0
1999	2	11	6	53	0	2
2000	2	14	5	44	0	0
2001	2	17	1	41	0	1
2002	3	23	2	42	0	2
2003	2	13	3	32	2	2
2004	2	12	0	22	2	0
2005	5	18	2	29	3	0
2006	2	17	3	20	2	1
Totalt	27	189	63	545	12	9

[SMI, 2007]

Sammanfattning

Den ovanstående informationen visar att majoriteten av de som testar positivt på blodcentralen hittas redan i den första undersökningen som görs utan blodgivning och som alltså inte innebär någon risk för mottagarna. Den visar också att majoriteten av de som hittas tillhör en riskgrupp, och även om det inte finns några exakta data kan man förmoda att många av dem också är medvetna om detta. Acceptansen för dagens system med urvalskriterier för blodgivare är alltså inte fullständig.