

# Screening for hepatitis C virus infection of individuals at risk hidden among the general population

## Citation for published version (APA):

Zuure, F. R. (2013). *Screening for hepatitis C virus infection of individuals at risk hidden among the general population*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20130320fz>

## Document status and date:

Published: 01/01/2013

## DOI:

[10.26481/dis.20130320fz](https://doi.org/10.26481/dis.20130320fz)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

# SUMMARY

Hepatitis C virus (HCV) infection is a major worldwide public health problem with millions of individuals infected but yet to be diagnosed. Over time undiagnosed chronic HCV infections may lead to liver cirrhosis, liver cancer, and death. Since antiviral therapeutic options for chronic HCV infection have improved substantially over recent years and are likely to improve further in the near future, effective screening strategies are needed to identify undiagnosed HCV infections. This thesis focuses on innovative approaches for the identification and screening of HCV-infected individuals hidden among the general population. This population that, among others, is comprised of individuals who experimented with injection drugs in the remote past, individuals who received a blood product transfusion before 1992, and first-generation migrants, has been estimated to account for 66% of the total HCV-infected population in the Netherlands. This thesis examines the feasibility and effectiveness of HCV screening strategies targeting this population.

### **Hepatitis C screening programs worldwide**

Chapter 2 describes the results of a systematic review of the international literature concerning HCV screening programs designed to reach the hidden population of HCV-infected individuals. We aimed to identify screening program characteristics and strategies that were effective in identifying undiagnosed infections. We found that the published programs identified only a small proportion of the estimated HCV-infected population. They were very heterogenic in their organization and screening procedures. Comparison of the programs was hindered by a lack of reported data on program characteristics and clinical outcomes, such as the initiation of treatment after diagnosis. Most programs did not include a control or comparison group to assess effectiveness. In general, high prevalence rates of HCV infection were observed in programs that used a pre-screening selection based on risk factors for HCV infection (in particular a history of injecting drug use, elevated alanine aminotransferase, or migrant status), in programs that were carried out in countries or regions with high prevalence of HCV infection, and in programs in psychiatric clinics. In general, low prevalence rates of HCV infection were found in programs targeting health care workers, in antenatal clinic programs, and in programs conducted in sexually transmitted diseases and general practitioner clinics in which no pre-screening risk selection was used. The reported use of motivational communication based on theory and/or determinants facilitating screening, and tools to increase HCV screening uptake were virtually absent.

We suggest that in low prevalence populations pre-screening selection criteria should be considered to increase efficiency. In addition, to be able to assess screening program effectiveness, there is a need for programs using a comparison group. To improve comparability of future screening programs and outcomes, we propose parameters for the reporting of screening programs worldwide. Finally, we suggest that screening programs should incorporate theory-based motivation-increasing components in order to increase screening uptake.

### **Internet-based screening for hepatitis C infection**

The third chapter of this thesis describes the development and evaluation of an Internet-based HCV screening program in the Netherlands. As was proposed through the systematic review, a pre-screening risk selection was used to identify those at risk for HCV infection. In 3.1 the development of a risk assessment questionnaire for HCV infection is described. The sensitivity and specificity of the risk assessment questionnaire were evaluated in a sample of liver patients with known HCV status, yielding sensitivity and specificity of 84.6% and 63.8% respectively.

A Web-based, multilingual version of the questionnaire was used for the Internet-based screening program (see 3.2). In that program, a theory-based public media campaign was set up in the regions of Amsterdam and South Limburg to increase awareness and stimulate HCV testing among risk groups. The campaign communicated risk factors for HCV infection and referred individuals to the online risk assessment questionnaire. Those who were determined to be at risk through the questionnaire were advised to seek blood testing for HCV. An Internet-based, low-threshold, anonymous blood testing procedure was organized through the project's Website. Reminder messages and a virtual appointment planner were incorporated to increase testing uptake. Blood test results could be obtained via the Internet using a personal identification code. Those with reactive test results were referred to the Public Health Service for confirmation testing, and referral to a hepatologist was arranged for those chronically infected with HCV. Clinical follow-up data were collected >12 months after the screening program.

Over one quarter of the individuals who completed the questionnaire reported a risk factor for HCV infection and were advised to seek blood testing. Reporting a risk factor for HCV infection was independently associated with female gender, a low or unknown educational level, older age, being born outside of the Netherlands, and not having health insurance. The uptake of blood testing was substantial. Seeking HCV testing was independently associated with older age, a medium or high educational level, living in South Limburg compared to living in Amsterdam, living closer to a laboratory, not having health insurance, receiving a reminder for testing, and risk group for HCV infection (those who reported non-injecting drug use were less likely to take the test compared with other risk groups). The prevalence of HCV infection among participants was considerably higher than the estimated prevalence in the general Dutch population. Most of those with chronic HCV infection reported former injecting drug users, and about half started treatment. Although the project was feasible and effective in the identification of HCV-infected individuals in the general population, the reach of the regional media campaigns was limited, and migrants were underrepresented among the project's participants.

In 3.3 a qualitative study of reasons for compliance and noncompliance with advice to seek blood testing through the Internet-based screening program is described. Features specific to the online testing procedure played a significant role in motivation to test for HCV infection. For example, the fact that the testing procedure allowed individuals access to a test without having to discuss or explain their desire to be tested with their general practitioner, motivated individuals to take the test. However, some features were considered problematic. For example, the lenient deadline for testing caused low commitment to the service, which was a reason for noncompliance. In addition to reasons for compliance and noncompliance related to the Internet-guided testing procedure, we identified reasons unrelated to the online testing procedure. For example, perceived benefits of testing and high perceived vulnerability were reported reasons for testing for HCV infection, whereas low perceived vulnerability and fear for the consequences of a positive test result were reported reasons for not testing for HCV infection.

### **Community-based screening for hepatitis B and C infection**

As migrants were underrepresented in the Internet-based screening program, we sought an alternative approach to reach that population. Therefore, we organized and evaluated a community-based screening program for HCV and hepatitis B virus (HBV) for first generation migrants from Egypt living in the Amsterdam region (see chapter 4). Since Egypt is the country with the world's highest prevalence of HCV infection, we hypothesized that a substantial number of undiagnosed

HCV-infected individuals could be identified through the screening of Egyptian migrants. The program also included screening for HBV infection because of its overlapping risk factors with HCV infection, and the fact that treatment options for HBV infection have improved in recent years. Egyptian migrants were recruited for educational and screening sessions at various Egyptian organizations (e.g., mosques, churches). Data regarding demographics and risk factors for HCV infection were collected using a standardized questionnaire. Chronically infected patients received referrals and follow up. Clinical follow-up data were collected from clinicians >12 months after the screening program. Phylogenetic analyses were used to ascertain the geographic origin of infections. The program reached a substantial proportion of the Egyptian migrant population for screening. Prevalence of HCV and HBV infection were higher compared with the estimated prevalence in the general Dutch population, but lower compared with the estimated prevalence in the general Egyptian population. HCV infection was independently associated with exposure to parenteral antischistosomal therapy and older age. Strains of those chronically infected with HCV and HBV were typical of those of Egypt and the Middle East, suggesting that infection occurred in the region of origin before migration. About half of those diagnosed with chronic HCV infection started treatment.

### **Concluding remarks**

The studies presented in this thesis showed that Internet-based and community-based screening strategies are feasible and could prove useful in screening for other diseases. The internet-based screening program attracted high risk groups for HCV infection, and demonstrated a high blood testing uptake. The identified HCV-infected individuals belonged to risk groups that are hidden among the general population. However, investments are needed to increase the reach of such programs. This thesis and other studies showed that thus far HCV screening programs have only identified a small proportion of the estimated number of HCV infections. It illustrates that no one screening strategy can reach all target populations and that different screening strategies and large-scale programs are necessary.

On the basis of this thesis' studies and discussion, we present the following recommendations:

- Screening programs should systematically report program characteristics and outcomes including clinical follow-up, and preferably include comparison groups to assess effectiveness of their screening strategies.
- Internet-based screening programs should include multiple tools and strategies to increase testing uptake, such as reminder messages, a clearly defined relatively tight deadline for blood testing, proximate testing locations, and solutions to technical problems. In addition, psychosocial determinants of HCV testing should be addressed using persuasive theory-based communication strategies.
- Screening programs should use national media and extensive campaigns to maximize their reach.
- Community-based screening programs for first-generation migrants from endemic countries should offer screening for HCV and HBV infection simultaneously.
- Non-invasive HBV and HCV tests should be considered for community-based and internet-based screening programs. At-home tests may become a promising tool for future screening programs.
- Future research should gain insight into the undiagnosed population per risk group, and compare the cost-effectiveness of different screening strategies.
- Ad-hoc HCV screening programs for migrants should be halted. The current knowledge about screening program effectiveness should be synthesized, resulting in a uniform national action plan in which several screening strategies are combined.

# SAMENVATTING

Hepatitis C virus (HCV) infectie is een belangrijk probleem voor de volksgezondheid met wereldwijd miljoenen mensen die besmet zijn, maar nog niet gediagnosticeerd. Ongediagnosticeerde chronische HCV-infecties kunnen op den duur leiden tot levercirrose, leverkanker en de dood. Aangezien antivirale therapeutische middelen voor chronische hepatitis C infectie onlangs aanzienlijk zijn verbeterd en de komende jaren waarschijnlijk nog beter zullen worden, zijn effectieve strategieën voor screening nodig om ongediagnosticeerde HCV-infecties op te sporen. Dit proefschrift richt zich op innovatieve strategieën voor het opsporen en screenen van HCV-geïnfecteerde personen die verborgen zijn in de algemene bevolking. Deze populatie, onder andere bestaande uit mensen die in het verleden experimenteerden met injecterend druggebruik, mensen die een bloedtransfusie kregen vóór 1992 en eerste generatie migranten, vormt naar schatting 66% van de totale HCV-geïnfecteerde populatie in Nederland. De haalbaarheid en effectiviteit van screeningstrategieën voor hepatitis C gericht op deze populatie werden onderzocht.

### **Screeningprogramma's voor hepatitis C wereldwijd**

Hoofdstuk 2 beschrijft de resultaten van een systematische review van de internationale literatuur naar hepatitis C screeningprogramma's gericht op het opsporen van de verborgen populatie van HCV-geïnfecteerde personen. Het doel van deze studie was het vinden van kenmerken en strategieën van screeningprogramma's die mensen met niet-gediagnosticeerde HCV infecties op een effectieve manier identificeerden. We vonden dat de gepubliceerde programma's slechts een klein deel van de totale geschatte HCV-geïnfecteerde populatie identificeerden. De programma's waren erg verschillend in hun organisatie en screeningprocedures. Door het ontbreken van gerapporteerde gegevens met betrekking tot programmakenmerken en klinische uitkomsten, zoals het starten van behandeling, konden de programma's slecht met elkaar vergeleken worden. De meeste programma's gebruikten geen controle- of vergelijkingsgroep om hun effectiviteit te kunnen vaststellen. In het algemeen werden hoge prevalentiecijfers gevonden in programma's die een pre-screening selectie op basis van risicofactoren voor HCV infectie hanteerden (in het bijzonder ooit-injecterend druggebruik, verhoogde alanine aminotransferase, en het behoren tot een migrantengroep), in programma's die werden uitgevoerd in landen of regio's met een hoge prevalentie van HCV infectie en in programma's in psychiatrische klinieken. In het algemeen werden lage prevalentiecijfers gevonden in programma's gericht op personeel in de gezondheidszorg, in programma's in klinieken voor zwangere vrouwen en in programma's in soa-polikliniek of huisartspraktijken waar geen pre-screening risicoselectie werd gebruikt. Er werd vrijwel niet gerapporteerd over het gebruik van motiverende communicatie op basis van sociaal psychologische theorieën of over hulpmiddelen voor het vergroten van de participatie aan de programma's, zoals herinneringsberichten. Onze aanbeveling voor landen met een lage prevalentie van HCV infectie is om pre-screening selectiecriteria te gebruiken om de efficiëntie van screeningprogramma's voor HCV infectie te vergroten. Om de effectiviteit van screeningprogramma's te kunnen bepalen, zijn programma's nodig die een controle- of vergelijkingsgroep gebruiken. Daarnaast zouden screeningprogramma's vaste parameters moeten rapporteren om toekomstige programma's en hun uitkomsten te kunnen vergelijken en evalueren. Tot slot zouden screeningprogramma's zich moeten baseren op theorie en hulpmiddelen moeten gebruiken om de participatie aan de programma's te vergroten.

### **Screening voor hepatitis C met behulp van het internet**

Het derde hoofdstuk van dit proefschrift beschrijft de ontwikkeling en evaluatie van een internet-screeningprogramma voor HCV infectie in Nederland. Zoals uit de systematische review naar voren kwam, werd een pre-screening risicoselectie gebruikt om mensen met risico op HCV infectie te identificeren. In 3.1 wordt de ontwikkeling van dit instrument, namelijk een risicovragenlijst voor

HCV infectie, beschreven. De sensitiviteit en specificiteit van de risicovragenlijst werden geëvalueerd in een populatie leverpatiënten met een bekende HCV status. De sensitiviteit en specificiteit waren respectievelijk 84,6% en 63,8%. Een online versie van deze vragenlijst werd vervolgens meertalig aangeboden in het internet-screeningprogramma (zie 3.2). In dat programma werd een op sociaal-psychologische theorieën gebaseerde publieke mediacampagne opgezet in de regio's Amsterdam en Zuid-Limburg om het bewustzijn voor HCV infectie te vergroten en risicogroepen te stimuleren zich te laten testen. De campagne communiceerde risicofactoren voor HCV infectie en verwees mensen naar de online risicovragenlijst. Mensen die volgens de vragenlijst risico hadden gelopen op HCV infectie werden geadviseerd om een HCV bloedtest te laten doen. Zij konden zich met behulp van het internet op een laagdrempelige manier anoniem laten testen. Herinneringsberichten en een virtuele afspraakplanner werden in het programma opgenomen om het testgedrag te bevorderen. De bloedtestresultaten konden via het internet worden opgevraagd met behulp van een persoonlijke identificatiecode. Degenen met positieve testresultaten (antilichamen) werden doorverwezen naar de GGD voor een bevestigingstest en mensen met een chronische HCV infectie werden verwezen naar een hepatoloog. Klinische follow-up gegevens werden >12 maanden na de screening verzameld.

Ruim een kwart van de mensen die de vragenlijst invulden rapporteerde een risicofactor voor HCV en werd geadviseerd om een bloedtest te laten doen. Het rapporteren van een risicofactor was onafhankelijk geassocieerd met vrouwelijk geslacht, laag of onbekend opleidingsniveau, hogere leeftijd, geboren zijn buiten Nederland en het niet hebben van een ziektekostenverzekering. De proportie mensen die een bloedtest liet doen was aanzienlijk. Het doen van een HCV bloedtest was onafhankelijk geassocieerd met een hogere leeftijd, een gemiddeld of hoog opleidingsniveau, het woonachtig zijn in Zuid-Limburg in vergelijking met Amsterdam, het dichterbij een laboratorium wonen, het niet verzekerd zijn voor ziektekosten, het ontvangen van een herinnering voor het testen, en de risicogroep voor HCV infectie (mensen die niet-injecterend drugsgebruik rapporteerden waren minder geneigd om zich te laten testen in vergelijking met andere risicogroepen). De hepatitis C prevalentie onder de deelnemers was aanzienlijk hoger dan de geschatte prevalentie onder de algemene Nederlandse bevolking. De meeste mensen met chronische HCV infectie rapporteerden ooit-injecterend druggebruik en ongeveer de helft startte met behandeling. Hoewel het project haalbaar en effectief was voor de identificatie van HCV-geïnfecteerde personen in de algemene bevolking, was het bereik van de regionale mediacampagnes beperkt en waren migranten ondervertegenwoordigd onder de deelnemers van het project.

In 3.3 wordt een kwalitatieve studie beschreven naar de redenen voor het al dan niet opvolgen van het advies voor een bloedtest in het internet-screeningprogramma. Specifieke kenmerken van de online testprocedure speelden een belangrijke rol in de motivatie om te testen op HCV infectie. Zo vormde het feit dat mensen een test konden doen zonder hun risico of motivatie met hun huisarts te bespreken een reden voor mensen om zich te laten testen. Echter, sommige elementen waren problematisch. Zo zorgde het ontbreken van een strakke deadline voor het doen van de bloedtest voor een lage betrokkenheid bij de service. Dat was een reden voor het niet opvolgen van het testadvies. We vonden ook redenen voor het al dan niet opvolgen van het testadvies die niet waren gerelateerd aan de testprocedure. Zo werden de voordelen van testen en een hoge perceptie van kwetsbaarheid aangemerkt als redenen voor testen, terwijl lage waargenomen kwetsbaarheid en angst voor de consequenties van een positief testresultaat genoemd werden als redenen voor het niet testen op HCV infectie.



**Screening op hepatitis B en C op locatie**

Omdat migranten ondervertegenwoordigd waren in het internet-screeningprogramma werd naar een andere strategie gezocht om deze groep te bereiken. Hierop werd een (community-based) screening op locatie voor HCV en hepatitis B virus (HBV) infectie georganiseerd. Het programma was bedoeld voor eerste generatie migranten uit Egypte die woonachtig waren in de regio Amsterdam (hoofdstuk 4). Aangezien Egypte het land is met 's werelds hoogste prevalentie van HCV infectie, veronderstelden we dat we met de screening van Egyptische migranten een groot aantal ongediagnosticeerde HCV-geïnfecteerde personen konden identificeren. Het screeningprogramma omvatte ook screening op HBV infectie vanwege de overlap in risicofactoren met HCV infectie en het feit dat de behandelingsmogelijkheden voor chronische HBV infectie in de afgelopen jaren verbeterd zijn. Egyptische migranten werden via verschillende Egyptische organisaties (bijvoorbeeld moskeeën en kerken) benaderd voor voorlichting- en screeningsessies. Gegevens met betrekking tot demografie en risicofactoren voor HCV infectie werden verzameld met behulp van een gestandaardiseerde vragenlijst. Chronisch geïnfecteerde deelnemers werden verwezen naar het ziekenhuis en opgevolgd. Klinische follow-up gegevens werden >12 maanden na de screening verzameld. Fylogenetische analyses werden gebruikt om de geografische herkomst van de gevonden infecties vast te stellen. Het programma heeft een aanzienlijk deel van de Egyptische migrantenbevolking bereikt en gescreend. De prevalentie van HCV en HBV infectie was hoger in vergelijking tot de geschatte prevalentie onder de algemene Nederlandse bevolking, maar lager in vergelijking tot de geschatte prevalentie onder de algemene Egyptische bevolking. HCV infectie was onafhankelijk geassocieerd met blootstelling aan injecties tegen schistosomiasis en hogere leeftijd. De virusstammen van de mensen met een chronische HCV of HBV infectie waren kenmerkend voor die uit Egypte en het Midden-Oosten, wat suggereert dat de infecties hebben plaatsgevonden in de regio van herkomst, voor migratie. Ongeveer de helft van de mensen met chronische HCV infectie startte met behandeling.

## Conclusies

De studies in dit proefschrift laten zien dat screeningstrategieën voor HCV infectie via internet en op locatie haalbaar zijn en mogelijk ook nuttig voor screening op andere ziekten. Het internet-screeningprogramma slaagde erin om hoogrisicogroepen voor HCV infectie aan te trekken en een groot deel van de mensen met risico liet zich testen. De personen die gevonden werden met een HCV-infectie bleken tot risicogroepen te behoren die verborgen zijn in de algemene bevolking. Echter, investeringen zijn nodig om het bereik van een dergelijk programma te vergroten. Dit proefschrift en andere studies laten zien dat de screeningprogramma's voor HCV infectie tot nu toe slechts een klein deel van het wereldwijd geschatte aantal HCV-infecties hebben geïdentificeerd. Het illustreert dat er niet één strategie is die alle doelgroepen kan bereiken en dat verschillende strategieën en grootschalige programma's nodig zijn.

Op basis van de studies en discussie in dit proefschrift presenteren we de volgende aanbevelingen:

- Screeningprogramma's zouden systematisch hun kenmerken en resultaten moeten rapporteren, inclusief de uitkomsten van klinische follow-up. Idealiter zouden zij vergelijkingsgroepen moeten gebruiken om de effectiviteit van hun screeningstrategie te kunnen beoordelen.
- Internet-screeningprogramma's zouden hulpmiddelen en meerdere strategieën moeten gebruiken om het testgedrag te vergroten, zoals herinneringsberichten, een duidelijk omschreven en relatief krappe deadline voor bloedtesten, nabijgelegen testlocaties en een oplossing voor technische problemen. Daarnaast zouden deze programma's gebruik moeten maken van op theorie gebaseerde persuasieve communicatiestrategieën gericht op psychosociale determinanten van testen op HCV infectie.
- Screeningprogramma's zouden nationale media en grootschalige campagnes moeten gebruiken om hun bereik te maximaliseren.
- Screeningprogramma's op locatie voor eerste generatie migranten uit endemische landen voor HCV en/of HBV infectie zouden gelijktijdige screening voor zowel HCV en HBV infectie moeten aanbieden.
- Niet-invasieve testen voor HBV en HCV infectie zouden kunnen worden overwogen voor outreach- en internet-screeningprogramma's. Zelftests kunnen een veelbelovend instrument zijn voor toekomstige screeningprogramma's.
- Toekomstig onderzoek zou verder inzicht moeten geven in de ongediagnosticeerde populatie per risicogroep voor HCV infectie en zou de kosteneffectiviteit van verschillende strategieën van screening moeten vergelijken.
- Ad-hoc HCV screeningprogramma's voor migranten zouden moeten worden stopgezet. De huidige kennis over de effectiviteit van screeningprogramma's moet worden samengevat, resulterend in een uniform nationaal actieplan waarin verschillende screeningstrategieën worden gecombineerd.

