

## Klinisk HBV/HCV Kvalitetssikringsrapport

2012



Udgivet  
af  
**InfCare Hepatitis DK**

# Real Q<sup>®</sup> InfCare Hepatitis DK

I **InfCare Hepatitis DK** samarbejdet indgik (*per 31 december 2012*) følgende afdelinger:

Infektionsmedicinsk Afdeling  
Århus Universitetshospital

Medicinsk hepato-gastroenterologisk Afdeling  
Århus Universitetshospital

Klinik for Mave- og Infektionssygdomme, Diagnostisk Center  
Regionshospitalet Silkeborg, Hospitalsenhed Midt

Medicinsk Afdeling, Afsnit for infektionssygdomme  
Regionhospitalet Viborg, Hospitalsenhed Midt

Medicinsk Afdeling, Afsnit for mavetarmsygdomme  
Regionhospitalet Viborg, Hospitalsenhed Midt

Infektionsmedicinsk Afdeling  
Regionshospitalet Herning, Hospitalsenhed Vest

# Real Q<sup>®</sup> InfCare Hepatitis DK

## Indledning

**InfCare Hepatitis DK** kan med stor glæde præsentere **Klinisk HBV/HCV Kvalitetssikringsrapport 2012**. Der henvises i øvrigt til den tidligere udsendte kvalitetssikringsrapport for 2011, som reference i forbindelse med læsning af denne rapport.

I **Klinisk HBV/HCV Kvalitetssikringsrapport 2012** indgår data fra Århus Universitetshospital (AUH), herunder Infektionsmedicinsk Afdeling og Medicinsk hepato-gastroenterologisk Afdeling, samt fra Regionshospitalet Silkeborg, Viborg og Herning.

**Klinisk HBV/HCV Kvalitetssikringsrapport 2012** er opdelt i tre hoved afsnit, således

- A. Klinisk kvalitetsmonitorering
- B. Status over HCV i historisk og fremtidigt perspektiv
- C. Konklusioner og opfølgning

I **Klinisk HBV/HCV Kvalitetssikringsrapport 2012** er der uderover rapportering af kvalitetssikringsdata endvidere sat fokus på anti-HCV behandling, som i disse år gennemgår et større paradigme skifte i forhold til det tidligere behandlingsregimes sammensætning og effekt, samt ikke mindst bivirkningsprofil.

**InfCare Hepatitis DK** har en vigtig mission i Danmark, nemlig sikring af, at gældende kliniske kvalitetskrav bliver indfriet i forhold til den ambulante kontrol og behandling af patienter med kronisk hepatitis B virus (HBV) og hepatitis C virus (HCV) .

**InfCare Hepatitis DK** giver endvidere mulighed for at optimere den kliniske beslutningsproces i bestræbelserne på, at patienterne i højere grad inddrages i kontrol – og behandlingsforløbet og dermed opnår en større sygdomsforståelse og som følge heraf øget adherence. Dette sikres dels ved databasens *real-time* funktioner og herunder den visuelle fremstilling af patientens sygdomsforløb. Denne tætte og valide registrering samt monitorering af patientdata giver endvidere mulighed for at sikre, at de i sundhedssektoren afsatte økonomiske midler anvendes med det bedst tænkelige udbytte med henblik på, at reducere risikoen for udvikling af morbiditet og mortalitet associeret til kronisk viral hepatitis.

**InfCare Hepatitis DK** arbejder endvidere målrettet for at afrapportere kliniske data til forskningsbrug med særlig fokus på kritiske analyser og perspektivering af den fremadrettede kliniske kvalitetssikring og optimering til gavn for hepatitispatienterne.

**InfCare Hepatitis DK** rummer mere end blot en database. Til **InfCare Hepatitis DK** knytter sig således en yderst vigtig daglig administration og drift, som varetages med stor kompetence og engagement af sekretærer, sygeplejersker og læger i de enkelte hepatitiscentre. Der skal i den forbindelse ligeledes rettes opmærksomhed mod Mattias Rasmusson (Health Solutions) og Morten Flink (ITmedico) , som med stor faglig dygtighed har bistået med IT løsninger i den løbende udvikling af **InfCare Hepatitis DK**. Endelig skal der udtrykkes en stor tak for økonomisk støtte fra en række medicinalfirmaer i Danmark, som har gjort det muligt at nå så langt, som vi er i dag.

# Real Q<sup>®</sup> InfCare Hepatitis DK

## A. Klinisk kvalitetsmonitorering

### HBV

I alt var 496 HBV patienter registrerede som værende i et aktivt ambulant forløb per 31. december 2012 (Tabel 1). Af disse blev 349 (71%) fulgt på AUH, og de resterende patienter på de tre regionhospitaller i Silkeborg, Viborg og Herning. I 2011 var der registreret 345 HBV patienter. Dette tal var baseret på patienter fra AUH, Silkeborg og Viborg, idet Herning først efter 1. Januar 2012 indgår i afrapporteringen til Region Midt. Ved sammenligning af de tre førstnævnte centre er antallet af HBV patienter steget med 25% (dvs fra 345 i 2011 til 430 i 2012).

Nukleosid analog (NA) behandling blev givet til 95 (19%) HBV patienter med forskellig procentvis behandlingsandel i de fire hepatitiscentre (Tabel 1). Antallet af NA behandlede patienter for AUH, Silkeborg og Viborg er steget med 16% (dvs fra 73 til 2011 til 85 i 2012). Entecavir og tenofovir er de hyppigst anvendte NA præparater. Der er dog fortsat 10% af patienterne, som behandles med lamivudin eller lamivudin i kombination med adefovir. Alt i alt er det initiale respons på NA behandling fundet tilfredsstillende, men der resterer dog 13% af de NA behandlede patienter, som mere end 12 måneder efter opstart af behandling findes med HBV DNA over 500 IE/ml. Svigt på behandling må tilskrives manglende adherence og/eller resistens udvikling. Resistensudvikling ses dog sjældent ved behandling med entecavir og tenofovir.

I den samlede HBV population havde 98 af de ubehandlede patienter HBV DNA  $\geq$  2000 IE/ml og af disse var der hos 8% ved biopsi og/eller fibroskanning endvidere påvist moderat fibrose eller sværere forandringer. Disse 8 patienter bør som udgangspunkt iht. guidelines tilbydes NA behandling. Endvidere havde 26 (27%) ikke fået foretaget UL- af lever i mere end 30 måneder. I den forbindelse skal det anføres, at der i alt blev identificeret 76 patienter tilhørende "non-cirrotisk gruppe" i risiko for udvikling af HCC på baggrund af etnicitet (afrikaner og asiater), samt alder (henholdsvis  $>20$  år og  $>40/50$  år), som ikke havde fået udført den anbefalede årlige ultralyd HCC screeningsundersøgelse i mere end 15 måneder. Reelt set havde en stor del af de disse patienter aldrig fået udført UL-undersøgelse af leveren.

Henholdsvis 4% og 20% af patienterne havde ikke fået målt ALAT og HBV DNA inden for de sidste 15 måneder – formentlig på baggrund af udeblivelse, da måling af disse parametre er standard i kontrolblodprøverne. Fire ud af 10 HBV patienter havde enten ikke fået udført hepatitis A virus antistof undersøgelse og/eller er non-immune. Ganske få patienter ( $< 3\%$ ) var co-inficeret med kronisk HCV og/eller HIV. HIV status var ukendt hos 41 (8%) af patienterne. Samlet set var færre patienter fra AUH, Silkeborg og Viborg i 2012 registreret med ukendt anti-HAV, anti-HCV og HIV Ab/Ag status i forhold til 2011, således henholdsvis 22% vs. 35%, 1 vs. 4% og 8% vs. 17%. Det relativt høje antal patienter med negativ anti-HAV skyldes primært, at patienterne på opfølgningstidspunktet er nyhenviste og endnu ikke er opvaccineret, idet alle patienter anbefales vaccination via egen læge/rusmiddelcenteret.

# Real Q<sup>®</sup> InfCare Hepatitis DK

Tabel 1. Oversigt over Hepatitis B virus (HBV) patient data

1.jan-31.dec 2012	Total N=496 n (%)	AUH n=349 n (%)	Regionshospital		
			Silkeborg n=29 n (%)	Viborg n=55 n (%)	Herning n=63 n (%)
<b>NA behandling</b>	<b>95 (19)</b>	<b>79 (23)</b>	<b>5 (17)</b>	<b>1 (2)</b>	<b>10 (16)</b>
Lamivudin	4 (4)	4	0	0	0
Lamivudin + Adefovir	6 (6)	6	0	0	0
Tenofovir	29 (31)	24	3	1	2
Tenofovir + Emtricitabine	6 (6)	5	0	0	1
Entecavir	50 (51)	40	2	0	7
Tenofovir + Entecavir	2 (2)	2	0	0	0
<b>NA behandlingseffekt</b>					
<i>Primary non-response</i>	0	0	0	0	0
<i>Partial virological response</i>	3	3	0	0	0
<i>Virological breakthrough</i>	0	0	0	0	0
HBV DNA (>500 IU/ ml) efter >12 mdr	12 (13)	9 (11)	1 (20)	0	2 (20)
<b>Ikke behandlet og HBV DNA &gt;2000 IU/ml</b>	<b>98 (20)</b>	<b>58 (17)</b>	<b>7 (24)</b>	<b>15 (29)</b>	<b>18 (29)</b>
>F/>7 kPa og/eller >A2	8 (8)	3 (5)	0	0	5 (28)
Lever biopsi/TE >30 mdr	26 (27)	17 (29)	1	0	7 (39)
<b>Non-cirroze, HCC risiko, UL &gt;15 mdr</b>	<b>76</b>	<b>68</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Manglende blodprøve kontrol</b>					
ALAT måling >15 mdr	17 (4)	16 (5)	0	0	0
HBV DNA måling >15 mdr	97 (20)	86 (25)	5 (17)	0	5 (8)
<b>Anti-HAV</b>					
Positiv	298 (60)	215 (62)	24 (83)	46 (85)	15 (24)
Negativ anti-HAV	89 (18)	67 (19)	5 (17)	9 (15)	9 (14)
Manglende anti-HAV	106 (22)	67 (19)	0	0	39 (62)
<b>HCV status</b>					
Positiv anti-HCV og positiv HCV RNA	10	8	0	0	2
Manglende anti-HCV	5 (1)	4 (1)	0	0	1 (2)
<b>HDV status</b>					
Positiv anti-HDV	6	2	0	4	0
Positive anti-HDV og positiv HDV RNA	2	1	0	1	0
<b>HIV Ab/Ag</b>					
Negativ	441 (90)	311 (90)	24 (83)	55 (100)	51 (81)
Manglende	41 (8)	29 (7)	5 (17)	0	10 (16)
Positiv	11 (2)	9 (3)	0	0	2 (3)
Manglende ART	3 (27)	1 (11)	0	0	2 (100)

1.<1log fald i HBV DNA ved uge 12; 2.HBV DNA > 20 IE/ml; 3.> 1 log stigning iHBV DNA over nadir

# Real Q<sup>®</sup> InfCare Hepatitis DK

## HCV

I alt var 643 HCV patienter registrerede som værende i et aktivt ambulant forløb per 31. december 2012 (Tabel 2). Af disse blev 427 (67%) fulgt på AUH, og de resterende patienter på de tre regionhospitalet i Silkeborg, Viborg og Herning. I 2011 var der registreret 430 HCV patienter. Dette tal var baseret på patienter fra AUH, Silkeborg og Viborg, men ikke Herning. Ved sammenligning af de tre centre er antallet af HCV patienter steget med 29% (dvs fra 430 i 2011 til 556 i 2012).

Genotype 1 og 3 er de hyppigst forekommende og udgjorde henholdsvis 53%, samt 35%. Tallene er formentlig noget højere, eftersom 5% af patienterne ikke var kendt med genotype på tidspunkt for opfølgelsen. Knap 75% af genotype 1 patienterne med kendt subtype var af typen 1a. Manglende oplysning om subtype skyldes, at dette svar ikke automatisk bliver tilsendt rekvirenten fra hepatitislaboratoriet.

Per 31. december 2012 havde seneste HCV RNA måling været negativ hos 132 (21%) af patienterne fordelt på henholdsvis patienter, som allerede havde opnået SVR, samt patienter i aktuell anti-HCV behandling (n=12) eller umiddelbart efter behandlingsophør indenfor 6 måneder, som muligvis vil opnå SVR eller alternativt, svigt på behandling i form af *relapse*.

I alt blev der observeret 119 patienter, som ikke tidligere havde været diagnosticeret med cirrose, og som ikke havde fået foretaget UL- lever med biopsi og/eller fibroskanning indenfor de forudgående 30 måneder.

Fyrre procent (n=255) af patienterne blev fundet med negativ anti-HAV, og yderligere 16% (n=104) havde ukendt anti-HAV status. Blot 2% (n=13) af patienterne blev fundet HBsAg positive. Hos 4 ud af 10 patienter må man mistænke manglende immunitet mod HBV, dvs ikke tidligere infektion eller ikke er blevet vaccineret. HIV diagnosen var stillet hos 28 (4%) af patienterne, hvoraf 9 (32%) ikke var i anti-HIV behandling. Elleve procent af patienterne var uden kendt HIV status. Samlet set var færre patienter for AUH, Silkeborg og Viborg i 2012 registreret med ukendt anti-HAV og HIV Ab/Ag status i forhold til 2011, således henholdsvis 10% vs. 37%, og 8% vs. 13%. Forklaring på manglende oplysninger om anti-HAV og/eller HIV Ab/Ag status kan skyldes samme årsag, som anført under HBV.

# Real Q<sup>®</sup> InfCare Hepatitis DK

Tabel 2. Oversigt over Hepatitis C virus (HCV) patient data

1.jan-31.dec 2012	Total N=643 n (%)	AUH n=427 n (%)	Regionshospital		
			Silkeborg n=63 n (%)	Viborg n=67 n (%)	Herning n=86 n (%)
<b>Genotype</b>					
1 (ukendt sub-genotype)	219 (34)	156	20	20	23
1a	79 (13)	50	4	14	11
1b	33 (5)	22	0	3	8
2	36 (6)	26	5	2	3
3	226 (35)	143	31	27	25
4	15 (2)	13	1	0	1
5 eller 6	2 (<1)	1	1	0	0
Ukendt	33 (5)	16	1	1	15
<b>Seneste HCV RNA: negativ</b>					
	132 (21)	92 (22)	17 (27)	14 (21)	9 (11)
<b>Igangværende behandling (31.12.2012)</b>					
	12 (2)	8 (2)	3 (5)	1 (2)	0
<b>Leverundersøgelse (biopsi/TE) &gt;30 mdr<sup>1</sup></b>					
	119 (19)	83 (19)	14 (22)	7 (11)	15 (17)
<b>Anti-HAV</b>					
Positiv	289 (44)	192 (45)	45 (71)	28 (42)	16 (17)
Negativ	256 (40)	184 (43)	17 (27)	37 (56)	17 (21)
Manglende	103 (16)	51 (12)	1 (2)	1 (2)	51 (62)
<b>HBV status</b>					
Positiv HBsAg	13 (2)	8 (2)	0	1 (2)	4 (5)
Manglende immunitet <sup>2</sup>	251 (39)	186 (44)	14 (21)	23 (36)	28 (34)
<b>HIV Ab/Ag</b>					
Negativ	548 (85)	360 (84)	62 (98)	67 (98)	59 (67)
Manglende	67 (11)	43 (10)	1 (2)	0	23 (28)
Positiv HIV	28 (4)	24 (6)	0	0	4 (5)
Manglende ART	9 (32)	5 (21)	0	0	0

1. Patienter, som ikke tidligere er fundet med cirrose.

2. Negativ HBsAg, anti-HBs og anti-HBc

# Real Q<sup>®</sup> InfCare Hepatitis DK

## *Cirrose*

Blandt i alt 1135 hepatitis patienter registreret med aktivt ambulært forløb i Region Midt var 140 (12%) diagnosticeret med cirrose ud fra lever biopsi (F4), fibroskanning (>15kP), UL/CT/MR eller anden klinisk vurdering (Tabel 3). Blandt de 776 patienter fulgt i AUH regi var 13% (n=97) diagnosticeret med cirrose. For de øvrige hepatitis centre var de procentvise andele af tilsvarende størrelse: Silkeborg (12/92, 13%), Viborg (14/118, 12%) og Herning (17/149, 11%). I 2011 var der registreret 98 cirrose patienter. Dette tal var baseret på patienter fra AUH, Silkeborg og Viborg, men ikke Herning. Ved sammenligning af de tre centre var antallet af cirrose patienter stort set uændret svarende til 117 i 2011 og 123 i 2012. Hepatocellulært carcinom (HCC) var i 2012 blevet diagnosticeret hos 9 (6%) af de 140 cirrose patienter med aktivt forløb.

Gastroskopi med henblik på forekomst af esophagusvaricer havde ikke på noget tidspunkt været udført hos 51 (36%) patienter. Af disse var 7 (14%) af patienterne registreret som værende ikke-kompliante. Ved sammenligning med 2011 tallene for AUH, Silkeborg og Viborg var antallet af cirrose patienter, som ikke havde fået udført gastroskopi undersøgelse faldet let fra 42% i 2011 til 36% i 2012. Faldet kunne dog i særlig grad tilskrives Silkeborg og Viborgs indsats på området, samt generelt bedre registreringsaktivitet. Af de resterende 82 (59%) patienter som tidligere havde fået udført gastroskopi havde 24 (30%) ikke fået udført kontrol gastroskopi med følgende fordeling: >15 måneder hos patienter med fund af esophagus varicer (n=3, 4%) og >30 måneder hos patienter uden fund af esophagus varicer (n=21, 26%).

HCC screening med ultralydsundersøgelse (hver 12. måned – i flg. danske retningslinjer) havde ikke på noget tidspunkt været udført hos 15 (11%) cirrose patienter. Herudover var 8 (6%) af patienterne registreret som værende ikke-kompliante. Af de resterende 117 (83%) som tidligere havde fået udført screening havde 11 (9%) ikke været screenet inden for de sidste 15 måneder. Ved sammenligning af de tre centre var antallet af cirrose patienter, som ikke tidligere havde fået udført HCC ultralydsscreening, faldet fra 15% i 2011 til 8% i 2012. Tilsvarende blev der observeret et fald i andelen af tidligere HCC screenede cirrose patienter, som ikke havde fået foretaget kontrol ultralydsundersøgelse inden for de sidste 15 måneder, således fra 42% i 2011 til 9% i 2012.

I alt 20 (14%) patienter havde ikke fået udført alfa-foetoprotein måling (hver 6. måned) som led i HCC screeningsprogrammet indenfor de sidste 8 måneder. Fibroskanning, som er en vigtig supplerende klinisk undersøgelse til udredning af cirrose patienter i forhold til sværhedsgrad af lever patologi, havde ikke været udført hos 44 (31%) af patienterne.



# Real Q<sup>®</sup> InfCare Hepatitis DK

Tabel 3. Oversigt over cirrose patient data

1.jan-31.dec 2012	Total N=140 n (%)	AUH n=97 n (%)	Regionshospital		
			Silkeborg n=12 n (%)	Viborg n=14 n (%)	Herning n=17 n (%)
<b>Gastroskopi</b>					
Ikke tidligere udført	51 (36)	38 (39)	1 (8)	3 (21)	9 (53)
Manglende compliance	7 (5)	2 (2)	1 (8)	4 (29)	0
Tidligere udført (+ compliance)	82 (59)	57 (59)	10 (84)	7 (50)	8 (47)
Fund af varicer (us >15 mdr)	3 (4)	3 (5)	0	0	0
Ej fund af varicer (us >30mdr)	21 (26)	19 (20)	0	0	2
Opdateret	58 (70)	35 (75)	10 (100)	10 (100)	6 (75)
<b>HCC screening</b>					
Ikke tidligere udført	15 (11)	9 (9)	0	0	6 (35)
Manglende compliance	8 (6)	8 (8)	0	0	0
Tidligere udført (+ compliance)	117 (83)	80 (83)	12 (100)	14 (100)	11 (65)
Ej screenet >15 mdr	11 (9)	11 (14)	0	0	0
AFP måling >8 mdr	20 (14)	15 (16)	1 (8)	0	4 (24)
Patienter diagnosticeret med HCC	9 (6)	7 (8)	1 (8)	1 (7)	0
<b>Fibroskanning</b>					
Ikke tidligere udført*	44 (31)	33 (34)	2 (17)	5 (36)	4 (24)
Tidligere udført	96 (69)	64 (66)	10 (83)	9 (64)	13 (76)

\* Cirrose diagnosticeret på anden vis (biopsi, klinisk) - fibroskanning bør anvendes supplerende fremadrettet til vurdering af sværhedsgraden af cirrose

# Real Q<sup>®</sup> InfCare Hepatitis DK

## HBV cirrose

Blandt de i alt 140 patienter med cirrose var 20 (14%) HBsAg positive, hvoraf 16 var i NA behandling (Tabel 4). Således var 4% af de 493 HBV patienter diagnosticeret med cirrose. En af cirrosepatienterne var tillige diagnosticeret med HCC, som det også havde været tilfældet for en af HBV patienter *uden* cirrose. Blandt de resterende 4 HBsAg positive cirrosepatienter som ikke var i NA-behandling var tre fundet med positiv HBV DNA, men i alle tilfælde <500 IU/ml. Hos halvdelen af HBV cirrosepatienterne var der ikke udført anti-HAV undersøgelse. Én patient blev fundet HCV RNA positiv og de øvrige 18 HBV patienter var alle anti-HCV negative. Ingen af patienterne var HIV positive. Der var dog 3 (15%) som ikke havde fået udført HIV test.

Tabel 4. Oversigt over HBV cirrose patient data

1.jan-31.dec 2012	Total N=20 n (%)	AUH n=17 n (%)	Regionshospital		
			Silkeborg n=1 n (%)	Viborg n=0 n (%)	Herning n=2 n (%)
<b>NA behandling</b>					
Ja	16 (80)	14	1	0	1
Nej	4 (20)	3	0	0	1
<b>HBV DNA (&gt;20 IE/ml)</b>					
Negativ	14 (70)	13	0	0	1
Positiv (<500 IE/ml)	6 (30)	4	1	0	1
Manglende NA behandling	3	2	0	0	1
<b>HAV status</b>					
Positiv anti-HAV	10 (50)	8	1	0	1
Negativ anti-HAV	0	0	0	0	0
Manglende anti-HAV	10 (50)	9	0	0	1
<b>HCV status</b>					
Positiv anti-HCV	1	2	0	0	0
Positiv HCV RNA	1	2	0	0	0
<b>HIV status</b>					
Negativ HIV	17 (85)	15	1	0	1
Manglende HIV Ab/Ag	3 (15)	2	0	0	1
Positiv HIV	0	0	0	0	0

# Real Q<sup>®</sup> InfCare Hepatitis DK

## HCV cirrose

Blandt de 642 HCV patienter var der registeret 121 (19%) med cirrose (Tabel 5). Af den samlede gruppe var 86 (71%) fundet HCV RNA positive ud fra seneste blodprøvesvar. Ved skæringsdato per 31. december 2012 var 5 (4%) patienter i anti-HCV behandling. Blandt de resterende 116 (96%) ikke-aktuelt behandlede patienter havde 29 (25%) opnået SVR, hvorimod 23 (20%) havde haft svigt på behandlingen. I alt var 59 (51%) patienter kategoriseret som behandlingsnaive. Negativ anti-HAV status gjorde sig gældende for 42% (n=51) af patienterne og yderligere 17% (n=21) var ikke blevet testet. Som tidligere anført var én patient co-inficeret med HBV (HBsAg positiv) og HCV. HBV non-immun status ud fra negativ HBsAg, anti-HBs og anti-HBs, var noteret hos 56 (46%) af patienterne og yderligere 7 (6%) var kategoriseret som havende inkomplet udført HBV serologi. Blot 2 patienter var co-inficeret med HIV, samt 12 (10%) patienter, som ikke var HIV testet.

Tabel 5. Oversigt over HCV cirrose patient data

1.jan-31.dec 2012	Total 121 n (%)	AUH n=81 n (%)	Regionshospital		
			Silkeborg n=11 n (%)	Viborg n=14 n (%)	Herning n=15 n (%)
<b>Seneste HCV RNA status</b>					
Positiv	86 (71)	56 (69)	8 (73)	11 (79)	11 (73)
Negativ	35 (29)	25 (31)	3 (29)	3 (21)	4 (27)
<b>HCV behandlingsstatus</b>					
Aktuelt i anti-HCV behandling	5 (4)	3 (4)	1 (9)	1 (7)	0
Ej behandling	116 (96)	78 (96)	10 (91)	13 (93)	15 (100)
SVR	29 (25)	23 (30)	2 (20)	2 (15)	4 (27)
Erfarne, svigt	23 (20)	18 (23)	0	1 (8)	3 (20)
Naive	59 (51)	32 (41)	8 (80)	10 (77)	8 (53)
Andet	5 (4)	5 (6)	0	0	0
<b>Anti-HAV</b>					
Positiv	49 (41)	33 (41)	8 (73)	6 (43)	2 (13)
Negativ	51 (42)	36 (44)	3 (17)	8 (57)	4 (27)
Manglende	21 (17)	12 (15)	0	0	9 (60)
<b>HBV status</b>					
HBsAg positive	1 (1)	1 (1)	0	0	0
Ikke-immun <sup>1</sup>	56 (46)	41 (51)	1 (9)	2 (14)	5 (33)
Inkomplet serologi	7 (6)	4 (5)	3 (27)	0	0
<b>HIV Ab/Ag</b>					
Negativ	107 (88)	73 (90)	11 (100)	14 (100)	9 (60)
Manglende	12 (10)	6 (7)	0	0	6 (40)
Positiv	2 (2)	2 (3)	0	0	0
Manglende ART	0	0	0	0	0

1. Negativ HBsAg, anti-HBs og anti-HBs

# Real Q<sup>®</sup> InfCare Hepatitis DK

## B. HCV i historisk og fremtidigt perspektiv

I perioden fra 1. jan 1997 til 31. december 2012, samt de efterfølgende 5 måneder i 2013 (dvs indtil 31. december 2013) har i alt 560 nu afsluttede HCV patienter været fulgt i Region Midt (Tabel 4). Af disse er 158 (28%) nu døde. Signifikant højere dødelighed har været observeret blandt patienter med genotype 1 i forhold til patienter med non-genotype 1: 35% versus 23% ( $P<0.01$ ). Blandt de overlevende HCV patienter har 170 (30%) opnået SVR (*sustained virological response*). Der er således fortsat 232 HCV RNA positive patienter, som ikke aktuelt følges i ambulant regi, og dermed er uden opdateret leverpatologi status, men som kunne have et potentielt anti-HCV behandlingsbehov.

Tabel 4. Status over tidligere fulgte patienter i Region Midt

	Total	Genotype			
		1	2	3	4
		N=560	n=235	n=62	n=255
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Døde	158 (28)	82 (35) <sup>1</sup>	9 (15)	65 (24)	2 (25)
Levende	402 (72)	153 (65)	53 (85)	190 (76)	6 (75)
Opnået SVR	170 (30)	37 (16)	29 (48)	101 (40)	3 (12.5)
Fortsat HCV RNA positive	232 (42)	116 (49)	24 (37)	89 (36)	3 (12.5)

1.( $P<0.01$ )

Per 1. juni 2013 blev i alt 669 patienter fulgt i ambulant forløb, hvoraf 96 (14%) havde opnået at blive virus fri (SVR) på anti-HCV behandling (Tabel 5). I alt har 1229 HCV patienter med genotype 1-4 på et givet tidspunkt været fulgt i ambulant regi i Region Midt. Endvidere indgår 2 patienter med genotype 6 i den samlede patient population, således i alt 1231 HCV patienter.

Tabel 5. HCV patienter fulgt i Region Midt med angivelse af behandlingsstatus i forhold til genotype

Behandlingsstatus	Total	Genotype			
		1	2	3	4
		N=669	n=359	n=38	n=254
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Opnået SVR	96 (14)	54 (15)	9 (24)	32 (13)	1 (5)
Afventer behandling	573 (86)	305 (85)	29 (76)	222 (87)	17 (95)

Tabel 6 viser demografiske og kliniske karakteristika for de 573 HCV RNA positive patienter med genotype 1-4, som aktuelt følges i ambulant forløb og som afventer mulighed for behandling. Det skal dog anføres at 12 (2%) patienter per 31. december 2012 var sat i anti-HCV behandling uden kendt behandlingsudkom fordelt på 8 patienter med genotype 1 og 4 patienter med genotype 3.

# Real Q<sup>®</sup> InfCare Hepatitis DK

Tabel 6. Demografiske og kliniske karakteristika for HCV RNA positive patienter i ambulante forløb.

	Total N=573 <sup>1</sup>	Genotype			
		1 n=305	2 n=29	3 n=222	4 n=17
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Aldersfordeling (fødselsår)</b>					
<1950	52 (9)	36 (12)	6 (21)	9 (4)	1 (6)
1950-1959	187 (32)	110 (36)	13 (45)	60 (27)	4 (24)
1960-1969	158 (28)	80 (26)	5 (17)	69 (31)	4 (24)
1970-1979	124 (22)	54 (18)	3 (10)	60 (27)	7 (40)
1980-	52 (9)	25 (8)	2 (7)	24 (11)	1 (6)
<b>Køn</b>					
Mænd	389 (68)	206 (68)	24 (83)	152 (69)	7 (41)
Kvinder	184 (32)	99 (32)	5 (17)	70 (31)	10 (59)
<b>Behandlingsstatus</b>					
Ubehandlet	475 (83)	260 (85)	27 (93)	171 (77)	17 (100)
Tidligere behandlet	98 (17)	45 (15)	2 (7)	51 (23)	0
Svigt under behandling	42 (43)	24 (53)	1 (50)	17 (33)	0
Relapse	56 (57)	21 (47)	1 (50)	34 (67)	0
<b>Lever patologi</b>					
Ingen fibrose	111 (19)	61 (20)	6 (21)	38 (17)	6 (35)
Mild fibrose	158 (28)	92 (31)	9 (31)	53 (24)	4 (24)
Moderat fibrose	92 (16)	41 (13)	6 (21)	42 (19)	3 (18)
Svær fibrose	52 (9)	28 (9)	3 (10)	20 (9)	1 (5)
Cirrose	82 (14)	43 (14)	3 (10)	33 (15)	3 (18)
Ukendt/undersøgelsesresultat >3 år	78 (14)	40 (13)	2 (7)	36 (16)	0

1. Heraf 12 (2%) patienter i anti-HCV behandling per 31. december 2012: genotype 1 (n=8), og genotype 3 (n=4).

Den overvejende del af patienterne har genotype 1 (53%) og genotype 3 (39%), fulgt af patienter med genotype 2 (5%) og genotype 4 (3%). Blandt patienter med genotype 1 har ca. 75% subtype 1a og de resterende subtype 1b. Patientpopulationen er karakteriseret ved relativ høj alder. Således er 2 ud af 3 patienter +43 år. Endvidere er tilsvarende 2 ud af 3 patienter mænd. Den overvejende del af patienterne er behandlingsnaive, svarende til 83%. Af de resterende 17% (n=98) behandlingserfarne har halvdelen oplevet svigt under selve behandlingsforløbet i form af *null-/no response* eller *break through*, hvor de øvrige har haft *relapse* efter behandlingsafslutning. Graden af leverfibrose har været undersøgt indenfor de sidste 3 år hos 495 (85%) patienter. I klassificering af leverpatologi indgik seneste resultat af enten leverbiopsi (Metavir fibrose score) eller fibroskanning (stivhedsgrad/kPa). I alt var 269 (47%) HCV patienter klassificeret som havende ingen eller mild lever fibrose. Blandt de resterende 226 (38%) med opdateret leverundersøgelse havde 92 (16%) moderat fibrose, 52 (9%) svær fibrose og 82 (14%) cirrose. De anførte tal for forekomst af leverpatologi blandt de fulgte patienter ligger reelt højere, da der hos nogle af patienterne formentlig er sket yderligere

# Real Q<sup>®</sup> InfCare Hepatitis DK

progression i udvikling af leverpatologi indenfor den definerede periode på 3 år. Endvidere forelå der, som anført, ikke opdaterede resultater af leverundersøgelse hos 15 % af patienterne.

I regi af **InfCare Hepatitis DK** for Region Midt har der i alt været registreret 805 HCV patienter, som potentielt ville kunne kandidere til anti-HCV behandling fordelt på 573 i aktuelt ambulans forløb, og endvidere 232 nulevende, som ikke aktuelt følges. De anførte tal er gældende for Region Midt, der med en samlet population på 1.2 mill. borgere repræsenterer ca. 20 % af alle registrerede HCV patienter i Danmark. Ved multiplikation med en faktor 5 vil man kunne opnå et estimat for den samlede situation i Danmark, hvad angår patientantal og sammensætning (køn, alder, genotype, leverpatologi, og evt tidligere behandlingsstatus), som vil kunne kandidere til anti-HCV behandling inden for nærliggende årrække. Samlet udgør denne gruppe således fire tusinde (5 x 805) HCV patienter på landsplan. En del af disse patienter må betragtes som havende et meget nært forstående behandlingsbehov, nemlig patienter med svær fibrose og cirrose. Denne patientgruppe udgør 25% af alle patienter svarende til 1000 patienter og med et yderligere antal patienter, som allerede har udviklet moderat fibrose (tabel 4).

Det anslåede antal er med stor sandsynlighed endnu højere, eftersom der eksisterer det såkaldte mørke-tal svarende til de personer, som har kronisk HCV, dvs er HCV RNA positive, men som ikke er blevet testet, og dermed ikke diagnosticeret og endelig registreret. I Region Midt har der siden juni 2011 været iværksat et hepatitis kontrol- og behandlingsprojekt i regi af østjyske statsfængsler (Øst, Midt og Møgelkær). I projektet bliver de indsatte i forbindelse med en samlet koordinerende informationskampagne tilbudt screening for kronisk viral hepatitis mhp på at identificere personer, som kunne være kandidater til anti-viral behandling i forbindelse med afsoning af fængselsdom eller efterfølgende i et hepatitiscenter, hvortil patienten henvises til videre opfølgning efter løsladelse. Projektet har kunnet dokumentere et stort antal ikke tidligere diagnosticerede personer med kronisk viral hepatitis, som udtryk for det netop eksisterende mørke-tal af HCV patienter i Danmark.

Behandling af HCV patienter har i en længere årrække været baseret på anvendelse af pegyleret interferon i kombination med ribavirin. Desværre har dette behandlingsregime været behæftet med hyppigt optrædende alvorlige bivirkninger, ligesom effekten mht eradikation af virus kun har været moderat til god. Med introduktion af proteasehæmmerne (Boceprevir og Telaprevir) som supplement til den konventionelle behandling af genotype 1 har det været muligt at opnå bedre behandlingsresultater, men bivirkninger har fortsat udgjort et betydeligt problem. Således havde i alt 40 patienter været i behandling med Boceprevir og/eller Telepravir per 31. december 2012.

Man står nu på tærsklen til at kunne tilbyde patienterne det såkaldte interferon-fri regime, der vil kunne gives i forskellige kombinationer, og som alene er baseret på brug af DAA (*direct-active antiviral agents*). Medicin med bedre effekt, kortere behandlingsvarighed og færre bivirkninger for patienten. Til gengæld bliver prisen for behandlingen med et DAA baseret regime forventelig højere end for den konventionelle behandling med pegyleret interferon plus ribavirin.

# Real Q<sup>®</sup> InfCare Hepatitis DK

## C. Konklusioner og opfølgning

Som det var tilfældet i 2011 var antallet af **InfCare Hepatitis DK** registrerede patienter med kronisk viral hepatitis, der henvises og følges i ambulant regi på hepatitiscentre i Danmark fortsat stigende i 2012. I alt blev der per 31. december 2012 fulgt 1135 patienter med kronisk viral hepatitis i Region Midt. Både for HBV og HCV patienter var antallet steget med en fjerdedel. En sådan stigning i patientantal vil naturligvis på sigt medføre behov for tilførsel af ekstra ressourcer i forhold til personale og andre driftsudgifter, herunder forbrug af medicin, laboratorieundersøgelser, radiologi, gastrokopi, mv. Det vil dog i denne forbindelse endvidere være nødvendigt at foretage prioriteringer i forhold kontrol og behandling af patienter - særligt set i lyset af introduktion af den nye HCV behandling med betydelig øgede medicinomkostninger.

Det er blandt andet på denne baggrund, at det er af stor betydning at kunne monitorere sin patientpopulation tæt med *real-time* valide data, som det er tilfældet med brug af **InfCare Hepatitis DK**. Ikke blot for at kunne sikre hepatitispatienterne den kliniske kvalitet i kontrol og behandling, men tillige for at kunne foretage de nødvendige og rette sundhedsøkonomiske prioriteringer i en tid præget af generelle nedskæringer i Sundhedssektoren.

**InfCare Hepatitis DK** indeholder endvidere et stort forskningspotentiale, som vil blive indfriet i løbet af 2013 med de første publikationer. Kronisk viral hepatitis er associeret med betydelig morbiditet og mortalitet. Der gælder ikke mindst risikoen for udvikling af levercirrose med alvorlige følgetilstande som leverinsufficiens og HCC. **InfCare Hepatitis DK** er et hjælpemiddel til forskning i såvel epidemiologiske som kliniske aspekter hos patienter med kronisk viral hepatitis i Danmark.

I 2012 kom Herning med i **InfCare Hepatitis DK** samarbejdet og Region Midt er nu fuldt dækket i den samlede overvågningsstrategi. Andre hepatitiscentre i Danmark forventes at registrere kliniske kvalitetssikringsdata mhp næste rapport for 2013.

På flere punkter er der fra 2011 til 2012 set forbedringer i forhold til klinisk kvalitetssikring af hepatitispatienter, der følges i **InfCare Hepatitis DK**. En database baseret på *real-time* integrerede IT systemer gør det dog ikke alene. Den kan betragtes som en vigtig forudsætning, men der indgår flere andre faktorer for helt at kunne optimere niveauet af den kliniske kvalitetssikring. Andre vigtige forudsætninger er at administration og drift er indpasset i den daglige ambulante rutine. Her har personalet i de enkelte centre bidraget med en uvurderlig indsats, der er med til at gøre en forskel til inspiration for andre centre i landet.

Resultaterne kan bl.a. aflæses i forhold til kontrol af gruppen af hepatitis patienter med cirrose. Der er siden sidste udgivelse af kvalitetssikringsrapport for 2011 sket en mærkbar forbedring i forhold til HCC ultralydsscreening. Det forventes, at et tilsvarende niveau vil blive opnået, hvad angår kontrol gastrokopi her i 2013. Tilsvarende har monitorering af hepatitis A og B serologi samt HIV serologi i **InfCare Hepatitis DK** medført, at en langt større andel af hepatitispatienter ikke længere står registreret med ukendt status. I kølvandet på denne fremgang, vil der i efteråret 2013 blive iværksat en koordineret vaccinationskampagne for at imødekomme Sundhedsstyrelsens anbefalinger om HBV vaccination af non-immune HCV patienter.

# Real Q<sup>®</sup> InfCare Hepatitis DK

Der er dog fortsat områder indenfor kontrol og behandling af hepatitispatienter med plads til forbedringer. Således skal der eksempelvis i årene fremover arbejdes på en sikring af, at patienterne får udført fibroskanning, evt biopsi, med tættere interval end hvad der praktiseres aktuelt. Dette vil umiddelbart sikres ved, at man i Silkeborg og Viborg får egen fibroskanner og i løbet af 2013. Som udgangspunkt bør patienterne have udført leverundersøgelse hver andet år med henblik på at identificere patienter med progredierende leverfibrose og dermed behandlingsbehov på et tidligere tidspunkt. Tabel 7 viser den aktuelle **InfCare Hepatitis DK** strategiplan for vedvarende optimering af klinisk kvalitetssikring og beslutningsstøtte. Aktiviteter og udkom relateret til opnåelse af klinisk kvalitetssikring bliver gennemgået ved årlig audit, der senest er udført januar 2013 for HBV patienterne og marts 2013 for HCV patienterne.

Tabel 7. Oversigt over fokusområder og målrettet aktion inden for klinisk kvalitetssikring og beslutningsstøtte hos hepatitispatienter i regi af **InfCare Hepatitis DK**

Fokus område	Målrettet aktion
Høj forekomst af ikke opdateret (>2 år) fibroskanning og/eller leverbiopsi.	Patienter vil blive henvist til fibroskanning og/eller leverbiopsi på initiativ af kontaktlæge.
Enkelte HBV patienter opfylder kriterier (leverfibrose og forhøjet HBV DNA, og evt forhøjet ALAT) for behandling, men er aktuelt ikke startet i behandling.	Patienter vil blive gennemgået ved den månedlige hepatitis konference med udgangspunkt i <b>InfCare Hepatitis DK</b> .
<i>Delay</i> blandt cirrose patienter til kontrol gastroskopi og/eller HCC ultralydsscreening	Vertikal intervention med henvisning af <i>delay</i> patienter til gastroskopi og/eller ultralydsundersøgelse.
Utilstrækkelig HBV vaccination af HCV patienter.	HBV vaccine kampagne iværksættes.

De kommende år kommer vil byde på store og spændende udfordringer i forhold til introduktion af nye DAA baserede anti-HCV behandlingsregimer. **InfCare Hepatitis DK** vil bidrage til denne opgave med monitorering af patienter i forhold til udvælgelse af egnede patienter ud fra de givne specifikke behandlingskriterier. Endvidere vil behandlingsforløb bliver tilsvarende tæt monitoreret for således at høste kliniske informationer i større populationssammenhænge. I den forbindelse arbejdes der med udvikling af samarbejdsrelationer i forhold andre nordiske lande og Beneluxlandene, hvor InfCare Hepatitis systemet anvendes på tilsvarende vis.

**HBV/HCV Kvalitetssikringsrapport 2013** vil blive udgivet juni 2014.

**InfCare Hepatitis DK**, August 2013