

InfCare Hepatitis DK

Klinisk Kvalitetsdatabase



HBV/HCV Kvalitetsdata Rapport

2015

Final version



CUBE

*Center for Udvikling og Forskning i
Klinisk Beslutningsstøtte, Overblik og Kvalitet*

InfCare Hepatitis DK

Klinisk Kvalitetsdatabase

I **InfCare Hepatitis DK** rapporten indgår patient data fra 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 lever- og infektionssygdomme

Regionhospitalet Viborg

Hospitalsenhed Midt

Infektionsmedicinsk Afdeling

Regionshospitalet Herning

Hospitalsenhed Vest

InfCare Hepatitis DK

Klinisk Kvalitetsdatabase

Indledning

Som i de tidligere år præsenteres kontrol og behandlingsdata for patienter med kronisk viral hepatitis i **HBV/HCV Kvalitetsdata Rapport 2015** udgående fra den danske kliniske kvalitetsdatabase **InfCare Hepatitis DK**.

Rapporten er opdelt i følgende afsnit:

- A. HBV
- B. HCV
- C. Cirrose
- C. Sammenfatning af hovedfund

Data er udtrukket 1. december 2015.

I forbindelse med udgivelse af årsrapporten vil **InfCare Hepatitis DK** gerne takke Gilead, Abbvie og MSD for støtte til dækning af drift og udviklingsudgifter.

21. december 2015

InfCare Hepatitis DK

Klinisk Kvalitetsdatabase

HBV

På tidspunkt for data udtrækning var der registreret 689 patienter med kronisk aktiv hepatitis B virus (HBV) i ambulant forløb i Region Midt (Tabel 1). Yderligere 78 patienter var registreret været afsluttet. I alt var 125 (18 %) patienter påbegyndt NA behandling med primær anvendelse af tenofovir og/eller entecavir. Hos NA behandlede patienter var 28 (22 %) fundet med måleligt HBV DNA mere end 12 mdr. ind i behandlingsforløbet.

Resultat af undersøgelse for omfang af lever fibrose ved biopsi, TE (*transient elastography*) og/eller ARFI (*acoustic radiation force impulse*) var ikke dokumenteret for 95 (14 %) patienter.

I alt opfyldte 129 non-cirrotiske HBV patienter kriterier for HCC screening jvf internationale kliniske retningslinjer.¹ Der forelå ikke dokumentation for at screening var blevet udført blandt 88 (68 %) af disse.

Tabel 1. HBV patienter i ambulant forløb med angivelse af status på NA behandling, lever fibrose undersøgelse og non-cirroze HCC screening

| | I alt N=689 n (%) | Aarhus N=471 n (%) | Silkeborg N=36 n (%) | Viborg N=65 n (%) | Herning N=103 n (%) |
|---|-------------------------|--------------------------|----------------------------|-------------------------|---------------------------|
| NA-behandling | 125 (18) | 104 (22) | 6 (17) | 1 (2) | 14 (14) |
| Lamivudin (mono) | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| Lamivudin + adefovir | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tenofovir (mono) | 71 | 60 | 6 | 1 | 4 |
| Entecavir (mono) | 43 | 36 | 0 | 0 | 7 |
| Tenofovir + entecavir | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Andet regime | 7 | 5 | 0 | 0 | 2 |
| HBV måleligt (>12 mdr.) inde i behandlingen | 28 (22) | 22 (21) | 1 (17) | 0 | 5 (38) |
| Lever fibrose grad ikke dokumenteret | 95 (14) | 51 (11) | 0 | 0 | 44 (43) |
| Indikation for non-cirroze HCC screening ¹ | 129 | 96 | 3 | 15 | 15 |
| Ikke udført | 88 (68) | 77 (80) | 2 (75) | 0 | 9 (60) |

1. Efter gældende kliniske retningslinjer (ref.1)

InfCare Hepatitis DK

Klinisk Kvalitetsdatabase

Blandt de 689 HBV patienter var 19 (3 %) HIV ko-inficeret (Tabel 2). Der forelå ikke dokumentation for resultat af HIV Ab/Ag analyse hos 17 (3 %) patienter.

Tilsvarende forelå der ikke dokumentation for HAV immunitet (tidligere infektion og/eller vaccination) hos 55 (26 %) patienter.

Tabel 2. HIV og HAV status blandt HBV patienter

| | I alt N=689 | Aarhus N=485 | Silkeborg N=36 | Viborg N=65 | Herning N=103 |
|---------------------------------|----------------|-----------------|-------------------|----------------|------------------|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| HIV | | | | | |
| Positiv | 19 (3) | 14 (3) | 0 | 0 | 5 (5) |
| Ukendt | 18 (3) | 7 (2) | 0 | 0 | 11 (11) |
| HAV immunitet ikke dokumenteret | 55 (8) | 42 (9) | 0 | 0 | 13 (13) |

InfCare Hepatitis DK

Klinisk Kvalitetsdatabase

HCV

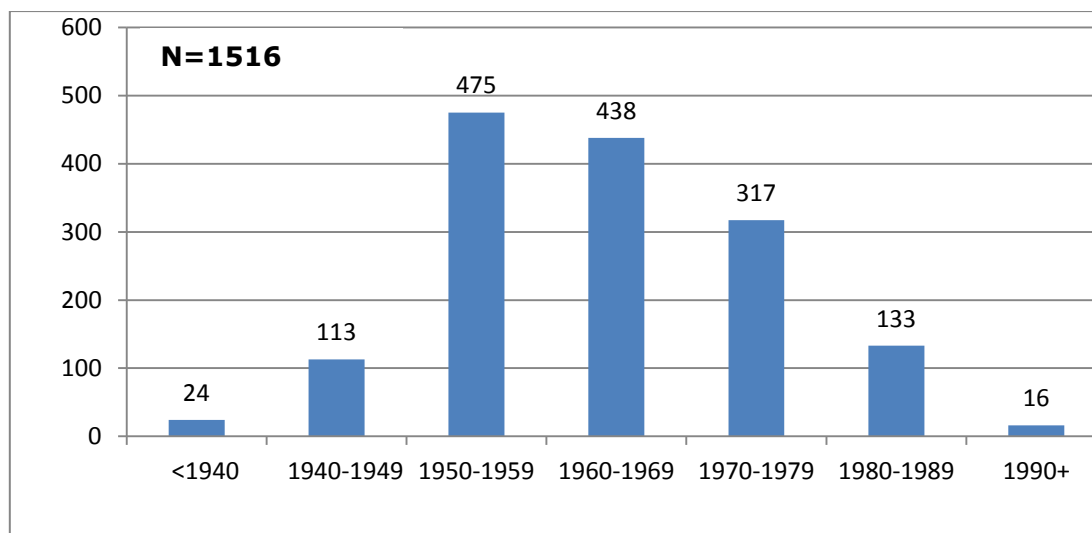
Frem til 1. december 2015 havde der været registreret 1516 patienter med kronisk HCV i ambulant forløb i Region Midt (Tabel 3). I alt var 196 (15 %) patienter døde med en signifikant større mortalitetsrate blandt mænd ($P < 0.01$).

Tabel 3. Fordeling af registrerede HCV patient population i forhold til ambulatorie forløb og mortalitet

| | I alt N=1516 <i>n (%)</i> | Levende N=1320 (85%) <i>n (%)</i> | Døde N=196 (15%) <i>n (%)</i> | P |
|------------|---------------------------------|---|-------------------------------------|-------|
| Køn | | | | <0.01 |
| Mænd | 1051 (69) | 897 (68) | 154 (79) | |
| Kvinder | 465 (31) | 423 (32) | 42 (21) | |
| Status | | | | |
| Aktive | 716 (47) | 716 (54) | | |
| Afsluttede | 800 (53) | 604 (46) | 196 | |

Den overvejende andel (81 %) af HCV patient population var født i perioden 1950-1989 (Figur 1).

Figur 1. Aldersgruppe (fødselsår) fordeling af personer registreret med kronisk HCV i Region Midt



InfCare Hepatitis DK

Klinisk Kvalitetsdatabase

På tidspunkt for data udtrækning var der registreret 716 patienter med kroniske aktiv hepatitis C virus (HCV) i ambulant forløb (Tabel 3). Blandt disse var 23 (3 %) registrerede med kronisk HBV ko-infektion (HBsAg positive).

Resultat af undersøgelse for omfang af lever fibrose ved biopsi, TE og/eller ARFI var ikke dokumenteret for 36 (5 %) patienter (Tabel 4). Herudover var der hos 116 (16 %) patienter ikke dokumentation for udførelse af lever fibrose undersøgelse inden for de sidste 2 år.

Tabel 4. HCV patienter i ambulant forløb med angivelse af status på lever fibrose undersøgelse.

| | I alt N=716 n (%) | Aarhus N=457 n (%) | Silkeborg N=50 n (%) | Viborg N=95 n (%) | Herning N=114 n (%) |
|--|-------------------------|--------------------------|----------------------------|-------------------------|---------------------------|
| Lever fibrose grad ikke dokumenteret | 36 (5) | 20 (4) | 1 (2) | 2 (2) | 13 (10) |
| Undersøgelse af lever fibrose grad (> 2år) | 116 (18) | 97 (21) | 1 (2) | 6 (6) | 12 (11) |

Blandt de 716 HCV patienter var 32 (5 %) ko-inficeret med HIV (Tabel 5). Der var ikke dokumenteret resultat af HIV Ab/Ag analyse hos 17 (2 %) patienter. Tilsvarende var der ikke dokumentation for HAV immunitet (tidligere infektion og/eller vaccination) og HBV immunitet (tidligere infektion og/eller vaccination) hos henholdsvis 43 (6 %) og 24 (7 %) af HCV patienterne.

Tabel 5. HIV, HAV og HBV status blandt HCV patienter

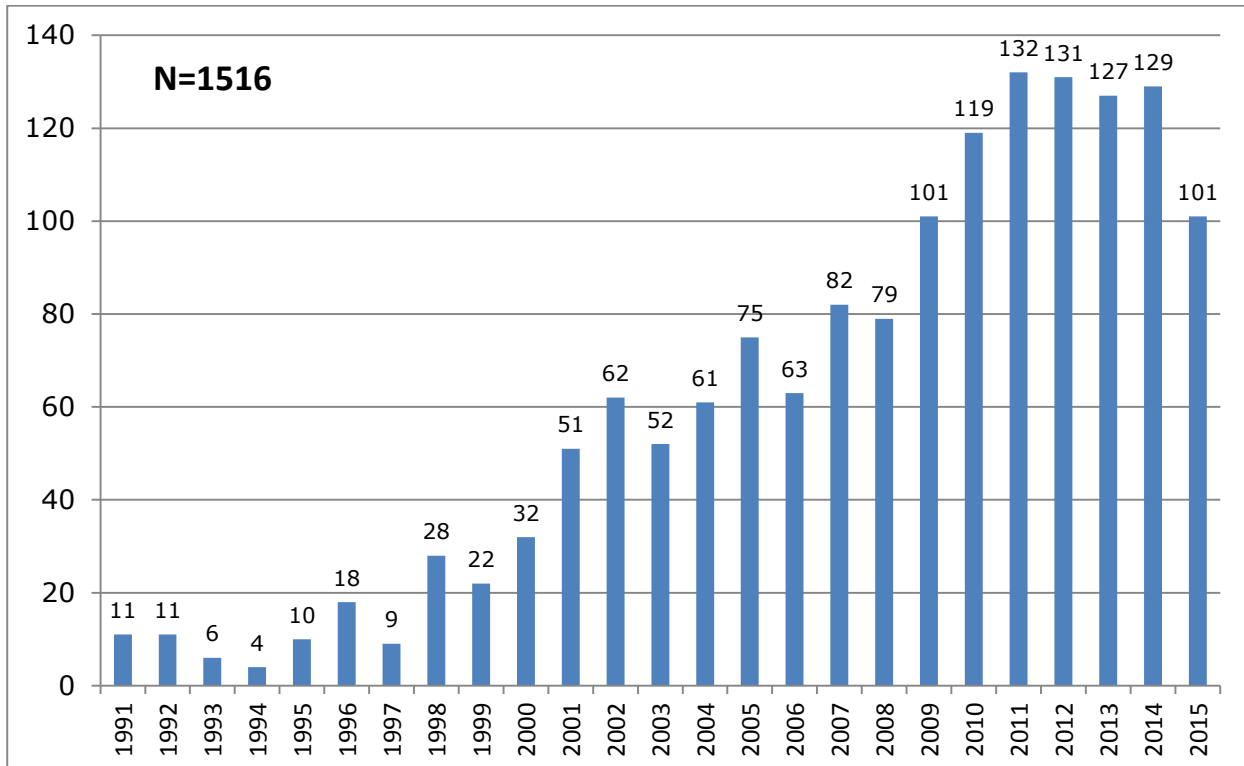
| | I alt N=716 n (%) | Aarhus N=457 n (%) | Silkeborg N=50 n (%) | Viborg N=95 n (%) | Herning N=114 n (%) |
|---------------------------------|-------------------------|--------------------------|----------------------------|-------------------------|---------------------------|
| HIV status | | | | | |
| Positiv | 32 (5) | 28 (6) | 0 | 0 | 4 (4) |
| Ukendt | 17 (2) | 5 (1) | 0 | 1 (1) | 11 (8) |
| HAV immunitet ikke dokumenteret | 43 (6) | 24 (5) | 0 | 0 | 19 (17) |
| HBV immunitet ikke dokumenteret | 49 (7) | 38 (8) | 0 | 1 (1) | 10 (9) |

InfCare Hepatitis DK

Klinisk Kvalitetsdatabase

Antallet af årlig registrerede HCV patienter i ambulant forløb er steget igennem årene med opnåelse af et plateau i gennem de sidste 5-6 år (Figur 2), hvorimod det må forventes at antallet af HCV patienter med cirrose og risiko for HCC udvikling vil stige markant i de kommende år.

Figur 2. Fordeling af årligt registrerede HCV patienter i ambulant forløb i Region Midt for perioden ≤1991 og frem til 2015 (1.december).



Af de 716 patienter i ambulant forløb var 572 (94 %) HCV patienter positive for HCV RNA og ikke i behandlingsforløb (Tabel 6). I denne gruppe med aktiv kronisk HCV infektion var svær fibrose og cirrose observeret hos henholdsvis 46 (8 %) og 39 (7 %) patienter. Ydermere var 144 (25 %) patienter observeret med moderat fibrose. Der henvises til Bilag A (*Principper for benyttelse af TE og ARFI værdier i rapportens data analyse*). En signifikant større andel af mænd var fundet med moderat/svær fibrose og cirrose end tilfældet for kvinder: 56 % versus 42 % ($P < 0.01$).

InfCare Hepatitis DK

Klinisk Kvalitetsdatabase

Tabel 6. HCV RNA positive patienter i ambulant forløb i forhold til lever fibrose grad og genotype

| Fibrose grad | HCV RNA positive n (%) | Genotype | | | | | |
|-------------------|---------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|--------------|
| | | 1 n (%) | 2 n (%) | 3 n (%) | 4 n (%) | 6 n (%) | N/A n (%) |
| Ingen fibrose | 135 (24) | 69 | 10 | 45 | 9 | 0 | 2 |
| Let fibrose | 163 (28) | 76 | 9 | 55 | 4 | 2 | 17 |
| Moderat fibrose | 144 (25) | 87 | 8 | 35 | 3 | 0 | 11 |
| Svær fibrose | 46 (8) | 22 | 3 | 16 | 1 | 1 | 3 |
| Cirrose | 39 (7) | 16 | 2 | 17 | 0 | 0 | 4 |
| Ikke dokumenteret | 45 (8) | 19 | 2 | 16 | 3 | 0 | 5 |
| I alt | 572 (100) | 289 (50) | 34 (6) | 184 (32) | 20 (4) | 3 (1) | 42 (7) |

I blandt de 800 patienter registreret som værende afsluttet var 196 (24 %) døde og 604 (76 %) levende. I sidstnævnte gruppe var 347 (23 % af den samlede HCV population på 1516 personer) registreret med vedvarende HCV RNA positive (Tabel 7). Der er observeret høj mortalitetsrate hos alle afsluttede patienter i forhold til lever patologi, i særlig grad hos patienter med svær fibrose og cirrose. Det må forventes at en stor del af afsluttede HCV RNA positive patienter med stor sandsynlighed efterfølgende har udviklet betydelig forværring af lever patologi end hvad registreret fra tidligere aktivt forløb.

Tabel 7. Fordeling af historiske HCV patienter (N=800), som tidligere har været fulgt i ambulant kontrol i forhold til død/levende status, samt HCV RNA status

| Fibrose grad | Historiske n | Døde N (%) | Levende n | SVR n | HCV RNA positive N (%) | Genotype | | | | |
|--------------|-----------------|---------------|--------------|----------|---------------------------|----------|--------|--------|--------|----------|
| | | | | | | 1 n | 2 n | 3 n | 4 n | N/A n |
| Ingen | 115 | 11 (10) | 104 | 49 | 55 (16) | 27 | 2 | 23 | 3 | 0 |
| Let | 188 | 21 (11) | 167 | 95 | 72 (21) | 35 | 5 | 32 | 0 | 0 |
| Moderat | 106 | 18 (17) | 88 | 49 | 39 (11) | 18 | 3 | 17 | 1 | 0 |
| Svær | 65 | 18 (28) | 47 | 25 | 22 (6) | 10 | 1 | 9 | 2 | 0 |
| Cirrose | 109 | 61 (56) | 48 | 19 | 29 (8) | 12 | 3 | 14 | 0 | 0 |
| N/A | 217 | 67 (31) | 150 | 20 | 130 (8) | 67 | 9 | 47 | 1 | 6 |
| I alt | 800 | 196 | 604 | 257 | 347 (100) | 169 | 23 | 142 | 7 | 6 |

InfCare Hepatitis DK

Klinisk Kvalitetsdatabase

I alt var 124 HCV patienter blevet behandlet med 2. generation DAA regime (Tabel 8). Tre patienter opnåede ikke SVR med Sofosbuvir + Simeprevir regime, men derimod med efterfølgende Sofosbuvir + Ledespravir regime, således i alt 122 regimer. Samlet SVR rate for alle de anvendte 2. generation DAA regimer er observeret til 94 %.

Tabel 8. Oversigt over 2. generation DAA behandlingsregimer iværksat i Region Midt i forhold fibrosegrad, genotype og SVR

| 2. generation DDA | I alt n (%) | Fibrose grad | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------------|----------------|---------------|----------------|---|---|------|---|----|----|---------|---|----|---|----|
| | | Ingen-Moderat | | | | Svær | | | | Cirrose | | | | |
| | | Genotype | | | | | | | | | | | | |
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| Sofosbuvir/Ledespravir | 20 | 3 | | | | 7 | | | | | | 10 | | |
| Afsluttet F/U 12 uger | 17 | 3 | | | | 5 | | | | | | 9 | | |
| SVR | 17 (100) | 3 | | | | 5 | | | | | | 9 | | |
| Sofosbuvir/Daclatasvir | 47 | | | 4 | | | | | 12 | | | 1 | | 30 |
| Afsluttet F/U 12 uger | 40 | | | 4 | | | | | 10 | | | 1 | | 25 |
| SVR | 40 (100) | | | 4 | | | | | 10 | | | 1 | | 25 |
| Sofosbuvir/Simeprevir | 24 | 2 | | | | 8 | | | | | | 14 | | |
| Afsluttet F/U 12 uger | 22 | 2 | | | | 8 | | | | | | 12 | | |
| SVR | 18 (82) | 2 | | | | 7 | | | | | | 9 | | |
| Sofosbuvir | 7 | | 3 | | | | | 3 | | | | | | 1 |
| Afsluttet F/U 12 uger | 6 | | 3 ¹ | | | | | 2 | | | | | | 1 |
| SVR | 6 (100) | | 31 | | | | | 2 | | | | | | 1 |
| MK regime ² | 26 | 16 | 2 | 3 | | 1 | | | | | | 4 | | |
| Afsluttet F/U 12 uger | 25 | 16 | 2 | 2 | | 1 | | | | | | 4 | | |
| SVR | 23 (92) | 16 | 1 | 2 | | 1 | | | | | | 3 | | |
| Dasabuvir/Ombistavir/Paritaprevir | 18 | 11 | | | | 4 | | | | | | 3 | | |
| Afsluttet F/U 12 uger | 14 | 8 | | | | 4 | | | | | | 2 | | |
| SVR | 13 (93) | 7 | | | | 4 | | | | | | 2 | | |
| Ialt | 142 | 32 | 5 | 7 | | 20 | 3 | 12 | | | | 32 | 1 | 30 |
| Afsluttet F/U 12 uger | 124 | 29 | 5 | 7 | | 18 | 2 | 10 | | | | 27 | 1 | 25 |
| SVR | 117 (94) | 28 | 4 | 6 | | 17 | 2 | 10 | | | | 24 | 1 | 25 |

1. Add on behandling med pegyleret interferon for at opnå ikke-målelig HCV RNA under behandling og efterfølgende SVR.

2. MK-5172/MK-3682/MK-8742

I blandt de 124 HCV patienter var 43 (35 %) tidligere blevet behandlet med standard interferon/peglyleret interferon + ribavirin og/eller 1. generation DAA i kombination med peglyleret interferon + ribavirin uden at have opnået SVR.

InfCare Hepatitis DK

Klinisk Kvalitetsdatabase

I blandt de 142 DAA behandlede HCV patienter havde 98 (69 %) forud for behandling været diagnosticeret med svær fibrose eller cirrose. Der resterede >85 HCV RNA positive patienter med tilsvarende progredieret lever patologi at behandle, sv.t. til > 46 % af de i alt 183 patienter med svær fibrose eller cirrose, som aktuelt er registreret i ambulans forløb.

Yderligere er 421 patienter tidligere blevet behandlet med anden form for anti-HCV terapi, således (sidst modtagne behandling): 378 patienter blevet med standard interferon/pegylet interferon +/- ribavirin (SVR 71 %; n=269) og 43 patienter med 1. generation DAA i kombination med pegylet interferon + ribavirin (SVR 58 %; n=25).

Blandt de 294 IFN behandlede HCV patienter med opnåelse af SVR var 21 (7 %) efterfølgende døde i forhold 39 (31 %) blandt de 127 IFN behandlede HCV patienter som ikke opnåede SVR ($P < 0.0001$). Mortalitet er tilsvarende høj blandt de 446 afsluttede HCV patienter som ikke på noget tidspunkt er blevet tilbudt HCV behandling, således 30 % (n=136).

InfCare Hepatitis DK

Klinisk Kvalitetsdatabase

CIRROSE

Ved data rapportering blev 195 HBV og/eller HCV patienter (HBV, n=27; HCV, n=163; HBV+ HCV, n=5) fulgt i ambulant regi, og som har været diagnosticeret med cirrose (Tabel 9). HCC screening var ikke dokumenteret udført på noget tidspunkt (= første gang) hos 22 (16 %) patienter og endvidere var årlig kontrol HCC screening ikke dokumenteret udført hos 102 (53 %) patienter.

Tilsvarende var kontrol gastroskopi til undersøgelse for forekomst og grad af varicer ikke dokumenteret udført på noget tidspunkt hos 67 (34 %).

Tabel 9. HCC screening og gastroskopi blandt HBV og/eller HCV patienter diagnosticeret med cirrose

| | I alt N=195 | Aarhus 125 | Silkeborg n=14 | Viborg n=32 | Herning n=24 |
|---|----------------|---------------|-------------------|----------------|-----------------|
| | N (%) | n(%) | n(%) | n(%) | n(%) |
| Tidl. HCC screening udført | 163 (84) | 107 (86) | 14 (100) | 31 (97) | 21 (88) |
| Kontrol screening (<14 mdr.) ikke dokumenteret* | 102 (53) | 96 (77) | 0 | 0 | 6 (25) |
| Tidl. HCC screening ikke dokumenteret* | 22 (16) | 18 (14) | 0 | 1 (3) | 3 (13) |
| Gastroskopi udført | 128 (66) | 77 (62) | 14 (100) | 25 (78) | 12 (50) |
| Tidl. gastroskopi ikke dokumenteret* | 67 (34) | 48 (38) | 0 | 7 (22) | 12 (50) |

* eller manglende compliance

Blandt de 32 HBV patienter (HBsAg positive) diagnosticeret med cirrose var 23 (72) sat i NA behandling. De øvrige 9 ikke-behandlede patienter var observeret uden detekterbart HBV DNA.

Ingen af HBV patienterne var fundet HIV positiv. HIV status var ikke dokumenteret hos én patient.

Fire af HCV (2 %) patienter var fundet HIV positive. HIV status var tilsvarende ikke dokumenteret hos én patient.

SAMMENFATING AF HOVEDFUND

HBV DNA

Måleligt HBV DNA var observeret hos 22 % af HBV patienter 12 måneder inde i NA behandlingsforløbet.

Det er vigtigt at sikre dokumentation for at den iværksatte behandling har den ønskede effekt, og i forhold til at vurdere om der evt. skulle være tale om manglende *compliance* som mulig forklaring på vedvarende viræmi.

Lever fibrose undersøgelse

Udførelse af første gang TE og/eller ARFI var ikke dokumenteret hos 14 % af HBV patienter, ligesom at udførelse af kontrol TE og/eller ARFI (< 24 måneder) ikke var dokumenteret hos 5 % af HCV patienter.

Undersøgelse for forekomst og evt. progression af lever fibrose er selvsagt en vigtig kvalitet variabel i kontrol af kroniske hepatitis patienter i ambulant forløb.

HCC og varice screening

Udførelse af første gang HCC screening var ikke dokumenteret hos 16 % af cirrotiske HBV/HCV patienter og tilsvarende udførelse af kontrol HCC screening (12 mdr) hos 53 %. Endvidere var udførelse af første gang HCC screening ikke dokumenteret hos 72 % af non-cirrotiske HBV patienter, der opfylder kriterier for HCC screening.

HCC bidrager i væsentlig grad til mortaliteten hos patienter med kronisk viral hepatitis og derfor er det vigtigt at dokumentere gældende kvalitetskrav i forhold til de eksisterende screeningsstrategier.

Udførelse af første gang gastroskopi til varice screening var ikke dokumenteret hos 34 % af cirrotiske HBV/HCV patienter.

Det er tilsvarende vigtigt at dokumentere screeningsaktivitet for at kunne medvirke til forebyggelse af potentielle alvorlige blødningskomplikationer blandt kroniske hepatitis patienter med cirrose. Der skal naturligvis tages højde for at enkelte patienter ikke ønsker at få foretaget denne undersøgelse.

InfCare Hepatitis DK

Klinisk Kvalitetsdatabase

HAV og HBV immunitet

HAV immunitet var ikke dokumenteret hos 8 % af HBV patienter, samt tilsvarende HAV immunitet og HBV immunitet hos henholdsvis 6 % og 7 % af HCV patienter.

Mortalitet og morbiditet

Der blev observeret høj forekomst af mortalitet (15 %) blandt HCV patienter med alle grader af lever fibrose og særlig markant hos mænd. Tilsvarende tendens i forhold til lever fibrose. Endvidere blev der observeret signifikant lavere (7 %) mortalitet blandt afsluttede patienter, som har opnået SVR på tidligere IFN behandlings regime i forhold til patienter, som ikke har opnået SVR (31 %), eller som ikke har modtaget behandling (30 %).

Observationer viser med al tydelighed at HCV er associeret med høj mortalitet og derfor bør behandles proaktivt i forhold til virus eradikation.

Demografi

Den overvejende andel (81 %) af HCV patienter blev observeret født i perioden 1950-1979. Denne oplysning er relevant i forhold til at overveje en mere målrettet og yderligere operationel HCV screeningsstrategi i regi af kommunerne.

Afsluttede HCV RNA positive personer

Af den samlede HCV patient population blev 349 (23 %) patienter med kronisk aktiv infektion observeret værende afsluttet. Der er således tale om en stor ubehandlet persongruppe, som lever med betydelig risiko for HCV associeret mortalitet og alvorligt lever-relateret morbiditet. Disse patienter bør indkaldes til ambulant samtale og kontrol af lever fibrose status med anvendelse af TE.

DAA

Høje SVR rater er dokumenteret. Der refterer fortsat at behandle næsten halvdelen af patienter med svær fibrose og cirrose aktuelt registreret ambulant forløb. Herudover er der en stor gruppe af patienter med moderat fibrose, som nu afventer behandling.

InfCare Hepatitis DK

Klinisk Kvalitetsdatabase

Dokumentation samlet

På flere kvalitet variable er graden af dokumentation ikke tilfredsstillende samlet for Region Midt. Det gælder særligt variable i forhold undersøgelse af leverfibrose, HCC samt varice screening af cirrose patienter, og HAV/HBV immun status.

Der er dog store forskelle de enkelte klinikker imellem. Silkeborg og Viborg ligger dog på forbilledigt vis generelt højt i graden af dokumentation.

Manglende dokumentation kan enten tilskrives af givne variable ikke er blevet registreret i den kliniske kvalitetsdatabase og/eller journal, eller at de givne undersøgelser/tiltag ikke er udført. Under alle omstændigheder er der ikke de fornødne data til rådighed for at vurdere hvorvidt gældende krav og forventninger til den kliniske kvalitet for kroniske hepatitis patienter er opfyldt.

RADS behandlingsvejledning

I den seneste RADS behandlingsvejledning² er anført at kriterie for igangsætning af DAA behandling er "Leverbiopsi eller gentagen fibroseskanning indikerende betydende fibrose (METAVIR \geq F2 eller fibroscan \geq 10 kPa)".

Man skal være opmærksom på at den i behandlingsvejledningen angivne TE (\geq 10 kPa) værdi ikke svarer til moderat fibrose, men derimod svær fibrose.³⁻⁴ Moderat fibrose svarer til TE værdi i området 7,0-9,5 kPa.

Den langt overvejende del af HCV patienter i ambulant kontrol forløb bliver i forhold til forekomst og omfang af leverfibrose monitoreret med brug af non-invasiv TE skanning. Lever biopsi benyttes undtagelsesvis eftersom at der ubehag og risici forbundet med indgrebet.⁵⁻⁶ Således bør man primært referere til TE grænse værdi i forhold til (minimum) moderat fibrose som behandlingskriterie. Man bør endvidere være opmærksom på at der indgår flere mulige fejlkilder til en given rapporteret METAVIR score, som man bør forholde sig kritisk til i klinikken og i forhold til at benytte METAVIR score som primær reference i forhold til behandlingsindikation.⁷⁻⁹

I baggrundsnotat¹⁰ til seneste RADS behandlingsvejledning er anført at "Flertallet af patienter med let forhøjede fibroskanningsværdier (7-10 kPa) normaliseres over tid".¹¹

InfCare Hepatitis DK

Klinisk Kvalitetsdatabase

Ved gennemgang af LMT værdier indenfor intervallet 7,0-10,0 kPa i forbindelse med data analyse til rapporten var det ikke muligt at nå frem til samme konklusion. Det er derimod blevet observeret at >80 % af patienter, som er fundet med en LMT værdi på $\geq 8,0$ kPa efterfølgende er blevet fundet med laveste LMT værdi $>7,0$ kPa, sv.t. moderat fibrose eller højere fibrose grad, og dermed givende behandlingsindikation. De øvrige 20 % af patienter blev fundet med laveste LMT værdi i området 5,0 – 6,9 kPa, sv.t. let fibrose grad. Således må man konkludere ud fra de givne data at en observeret LMT værdi $\geq 8,0$ kPa med efterfølgende kontrol x1 er en god klinisk reference værdi til at vurdere om en patient opfylder primær kriterie for DAA behandling, dvs moderat fibrose. Dette er specielt tilfældet nu om dage hvor det anbefalet at udføre TE med patienter fastende (<4 timer) for således at undgå falsk forhøjede værdier.

Det bemærkes at ARFI ikke indgår i det anførte kriterie. ARFI benyttes i dag i flere danske hepatitis centre til monitorering af forekomst og omfang af lever fibrose blandt HCV patienter i ambulante kontrol forløb. ARFI er godkendt som valid metode i klinisk praksis til monitorering leverfibrose på lige fod med TE. ¹²⁻¹⁴

InfCare Hepatitis DK

Klinisk Kvalitetsdatabase

REFERENCER

1. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology* 2012; 57: 167–18
2. RADS. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for behandling af kronisk hepatitis C infektion (Version: 3.0; Dok.nr: 224658; Offentliggjort: November 2015) (<http://www.regioner.dk/medicinsite/rads/behandlingsvejledninger/~media/1F99F71A94DD419E8462E326A90D8469.ashx>)
3. Castera L *et al.* Prospective comparison of transient elastography Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2004; 128: 343-350.
4. EASL. Clinical Practical Guidelines. 2015
5. Gilmore IT *et al.* Indications, methods, and outcomes of percutaneous liver biopsy in England and Wales: an audit by the British Society of Gastroenterology and the Royal College of Physicians of London. *Gut* 1995;36:437–41
6. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001;344:495–500.
7. Rousselet MC *et al.* Sources in variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. *Hepatology* 2005; 41: 257-64.
8. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S47–56
9. Regev A *et al.* Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2614–8.
10. RADS. Baggrundsnotat for behandling af kronisk hepatitis C infektion. Version 3.0. Dok nr. 219519. Offentliggjort november 2015.
11. Christiansen KM, Mossner BK, Hansen JF, Jarnbjer EF, Pedersen C, Christensen PB. Liver stiffness measurement among patients with chronic hepatitis B and C: results from a 5- year prospective study. *PLoS One* 2014;9:e111912
12. Cassinotto C *et al.* Liver fibrosis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse elastography--comparison with FibroScan M and XL probes and FibroTest in patients with chronic liver disease. *Radiology*. 2013;269: 283-92.
13. Cassinotto C *et al.* Non-invasive assessment of liver fibrosis with impulse elastography: comparison of Supersoni Shear Imaging with ARFI and Fibroscanning. *J Hepatol* 2014; 61: 550-7.
14. Takahashi H. Evaluation of acoustic radiation force impulse elastography for fibrosis staging of chronic liver disease: a pilot study. *Liver International* 2009; 30: 538-45.

InfCare Hepatitis DK

Klinisk Kvalitetsdatabase

Bilag A

Principper for benyttelse af TE og ARFI værdier i rapportens data analyse

Fibrosegrad var kategoriseret ud fra i nedenstående tabel anførte grænseværdier for henholdsvis metavir score, *transient elastography* (TE) og *acoustic radiation force impulse* (ARFI).

Som udgangspunkt er den senest registrerede værdi for den enkelte patient med en de tre mulige metoder benyttet i data analyse.

Langt fleste fibrosegrad værdier i dag er baseret på TE og ARFI målinger, eftersom at lever biopsi kun undtagelsesvis benyttes i klinisk praksis (siden 1. januar 2014 er der blot udført 6 lever biopsier i Region Midt).

Såfremt at der forelå en metavir score inden for de sidste 18 måneder af den seneste målte TE og/eller ARFI værdi, da blev metavir score prioriteret i data analysen.

| | Metavir | TE (kPa) | ARFI (m/s) |
|---------|---------|-----------|------------|
| Ingen | 0 | <5,0 | <1,19 |
| Let | 1 | 5,0-6,9 | 1,19-1,23 |
| Moderat | 2 | 7,0-9,9 | 1,24-1,58 |
| Svær | 3 | 10,0-16,9 | 1,59-1,82 |
| Cirrose | 4 | 17,0 + | 1,83+ |