

Kronisk Hepatitis C. Kombinationsbehandling med alfa-interferon og ribavirin

Kronisk hepatitis C

KOMBINATIONSBEHANDLING MED ALFA-INTERFERON OG RIBAVIRIN

Udarbejdet af en arbejdsgruppe med støtte af
Statens Institut for Medicinsk Teknologivurdering

KRONISK HEPATITIS C. KOMBINATIONSBEHANDLING MED ALFA-INTERFERON OG RIBAVIRIN

© Nina Weis, Kim Krogsgaard, Lise Lotte Kjærgård, Hans Keiding, Jesper Nørregaard, Christian Gluud, Henrik B. Krarup, Jens Ole Nielsen, Court Pedersen, Else Smith, Henrik Toft Sørensen, Ulrik Tage-Jensen; 2002

Udgivet af Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering
Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67
2300 København S
E-mail: cemtv@sst.dk
Hjemmeside: www.cemtv.dk

ISBN trykt udgave: 87-91232-05-8
ISBN elektronisk udgave: 87-91232-06-6
ISSN trykt udgave: 1601-5851
ISSN elektronisk udgave: 1601-586X

Denne rapport citeres således:
Weis N, Krogsgaard K, Kjærgaard LL et al.
Kronisk hepatitis C. Kombinationsbehandling med alfa-interferon og ribavirin.
Medicinsk Teknologivurdering – puljeprojekter 2002; 2 (2)

Layout & sats: Schultz Grafisk
Tryk: Schultz Grafisk
Tilrettelæggelse: Schultz Grafisk

Serietitel:
Medicinsk Teknologivurdering – puljeprojekter

Serieredaktion:
Finn Børlum Kristensen, Mogens Hørder, Leiv Bakketeig

Forord

Rapporten ‘Kronisk Hepatitis C. Kombinationsbehandling med alfa-interferon og ribavirin’ er resultatet af et projekt, som i 1999 blev støttet af MTV-instituttets (nu Center for Evaluering og MTV – CEMTV) MTV-pulje. Tilskuddet blev givet til Klinisk Forskningsenhed, H:S Hvidovre Hospital. I projektet deltog endvidere Cochrane Hepato-Biliær Gruppen; Økonomisk Institut, Københavns Universitet; Klinisk Kemisk afdeling og Medicinsk Gastroenterologisk afdeling, Aalborg Sygehus; Infektionsmedicinsk afdeling, H:S Hvidovre Hospital; Medicinsk afdeling C, Odense Universitetshospital; Epidemiologisk afdeling, Statens Serum Institut samt Medicinsk afdeling V, Århus Kommunehospital.

Rapporten er den tredje, som udgives i CEMTVs serie ‘Medicinsk Teknologivurdering – puljeprojekter’. Puljeprojekter er enten helt eller delvist finansieret af CEMTV, men udføres uden for centrets regi. Før en rapport kan blive publiceret i serien, skal den gennemgå eksternt peer-review hos relevante eksperter.

Rapporten er en medicinsk teknologivurdering af kombinationsbehandlingen, som blev registreret i 1999 og er således af nyere dato. Den tidligere behandlingsstandard ved hepatitis C har været monofarmakologisk behandling med alfa-interferon. Rapporten sammenligner derfor med en MTV-tilgang kombinationsbehandlingen med behandling med INF alfa-interferon alene.

Der blev udført en systematisk litteraturgennemgang inden for rammerne af det internationale Cochrane samarbejde og således brugt mange ressourcer på at sikre den samlede klinisk kontrollerede dokumentation for rapportens konklusioner om behandlingseffekter.

Patientaspektet er i denne rapport belyst ved to fokusgruppeinterviews da det blev vurderet for omfattende at gennemføre en landsdækkende spørgeskemaundersøgelse. På trods af at kun 13 patienter indgik i interviewene, var mange af svarene enslydende og interviewene har tilvejebragt nyttig og anvendelig information om patientgruppens holdninger til kombinationsbehandlingen og dens bivirkninger.

Den sundhedsøkonomiske analyse af kombinationsbehandlingen blev udført ved hjælp af en ‘markov-model’, hvor der tages udgangspunkt i

sygdommens naturhistorie og progression. Analysen sammenligner tre behandlingsstrategier; nemlig ingen behandling, behandling med alfa-interferon alene og kombinationsbehandling med alfa-interferon og ribavirin.

Organisationsaspektet er kun sparsomt beskrevet i rapporten, da forfatterne ikke anser kombinationsbehandlingen for at have organisatoriske konsekvenser på enkeltafdelinger, mellem afdelinger eller mere overordnet på landets sygehuse sammenlignet med den monofarmakologiske behandling med alfa-interferon. Der er derfor ikke udført nogen egentlig organisationsanalyse.

Det er i lyset af ovenstående CEMTVs opfattelse at rapporten med en MTV-tilgang, udgør en grundig belysning af alle relevante aspekter i forbindelse med kombinationsbehandling af kronisk hepatitis C med alfa-interferon og ribavirin.

Finn Børlum Kristensen, Centerchef

Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering

April 2002

Arbejdsgruppen

Koordinator og lægelig sekretær

1. reservelæge, ph.d. Nina Weis
Infektionsmedicinsk afdeling, Afs. 144, og Klinisk Forskningsenhed, Afs. 136.
H:S Hvidovre Hospital

Formand for arbejdsgruppen

Forskningschef, dr.med. Kim Krogsgaard
Klinisk Forskningsenhed, Afs. 136, H:S Hvidovre Hospital

Ansvarlig for effektvurdering

Ph.d. studerende, læge Lise Lotte Kjærgård
Cochrane Hepato-Biliær Gruppen, Copenhagen Trial Unit,
Center for klinisk interventionsforskning, H:S Rigshospitalet

Ansvarlig for sundhedsøkonomisk analyse

Professor Hans Keiding
Økonomisk Institut, Københavns Universitet

Cand. Polit. Jesper Nørregaard
Økonomisk Institut, Københavns Universitet

Øvrige medlemmer af gruppen (i alfabetisk orden)

Overlæge, dr.med. Christian Gluud
Cochrane Hepato-Biliær Gruppen, Copenhagen Trial Unit,
Center for klinisk interventionsforskning, H:S Rigshospitalet

Overlæge, ph.d. Henrik B. Krarup
Klinisk Kemisk afdeling, Aalborg Sygehus, afsnit Nord

Professor, dr.med. Jens Ole Nielsen
Infektionsmedicinsk afdeling, Afs. 144, H:S Hvidovre Hospital

Professor, dr.med. Court Pedersen
Medicinsk afdeling C, Odense Universitetshospital

Overlæge, ph.d. Else Smith
Epidemiologisk afdeling, Statens Serum Institut

Professor, dr.med. Henrik Toft Sørensen
Medicinsk afdeling V, Århus Kommunehospital

Overlæge, dr.med. Ulrik Tage-Jensen
Medicinsk Gastroenterologisk afdeling, Aalborg Sygehus, afsnit Syd



Indholdsfortegnelse

Projektgruppens sammenfatning	9
Summary in English	19
Ordlister og forkortelser	31
Introduktion	35
Kronisk hepatitis C: Sygdommens forløb	37
Diagnostik	37
Smitteoverførsel	38
Prognostiske faktorer	39
Udvikling fra akut hepatitis til kronisk hepatitis, cirrose, hepatocellulært carcinom og død	40
Andre studier af sygdomsforløbet	42
HCV infektion og udvikling af cirrose	43
HCV infektion og udvikling af hepatocellulært carcinom	45
Konklusion	46
Forekomst af hepatitis C i den danske befolkning	47
Prævalens og incidens af hepatitis C i Danmark	47
Antallet af stofmisbrugere i Danmark	48
Prævalensen af kronisk hepatitis C blandt stofmisbrugere	48
Screening af bloddonorer	49
Antal anmeldte anti-HCV positive bloddonorer	49
Prævalensen af kronisk hepatitis C blandt danske bloddonorer	50
Prævalensen af hepatitis C i andre grupper af befolkningen	51
National overvågning	53
Individuelle anmeldelser af hepatitis C infektion	53
Antal individuelt anmeldte tilfælde	53
Andre kilder til national overvågning	54
Konklusion	55
Beskrivelse af teknologien – alfa-interferon og ribavirin	57
Alfa-interferon	57
Ribavirin	58
Bivirkninger ved kombinationsbehandling	58
Ressourceforbrug	59
Vurdering af effekten af kombinationsbehandling med IFN og ribavirin ..	61
Den systematiske litteraturoversigt	61
Anvendte mål for behandlingseffekt	62
Litteratursøgning	62
Kvalitetsvurdering af de enkelte RKF	63
Statistisk behandling af data	63

Resultater	63
Inkluderede RKF	64
Effekt af kombinationsbehandling	64
Bivirkninger	69
Sensitivitetsanalyser	69
Kommentar	69
Konklusion	71
Hvilke patienter med kronisk hepatitis C infektion bør behandles?	73
Principper for behandling	73
Randomiserede kliniske forsøg	74
Praktisk vejledning for behandling	75
De vigtigste undtagelser (kontra-indikationer)	75
Særlige patientgrupper	75
<i>Børn</i>	75
<i>Patienter med symptomer fra andre organer end leveren</i>	75
<i>Patienter med samtidig HIV infektion</i>	76
<i>Patienter med samtidig HBV infektion</i>	76
<i>Patienter med normal ALAT</i>	76
Patienternes oplevelse af kombinationsbehandling	77
Konklusion på interview – Hvidovre Hospital	79
Konklusion på interview – Aalborg Sygehus	80
Hvem bør behandle patienter med kronisk hepatitis C?	83
Sundhedsøkonomisk analyse af kombinationsbehandling hos patienter med kronisk hepatitis C	85
Den grundlæggende model	85
Behandlingsstrategier	88
Basisberegning: Omkostninger	89
Sammenligning af omkostninger på forskellige tidspunkter (diskontering) ..	91
Indirekte omkostninger	92
Basisberegning: Samlede besparelser på omkostningssiden	92
Effekter af behandlingen	94
Basisberegning: Beregningsresultater med såvel omkostning som effekt ...	95
Følsomhedsanalyser	97
Konklusion	100
Appendiks 1	101
Appendiks 2: Meta-regressionsanalysen	103
Appendiks 3: Spørgsmål til fokusgruppeinterview	104
Appendiks 4: Taksigelser/Økonomisk støtte	106
Litteratur	107

Projektgruppens sammenfatning

I slutningen af 1990'erne forelå behandlingsresultater, der viste, at man med en kombination af lægemidlerne alfa-interferon (INF) og ribavirin vedvarende kunne fjerne virus fra blodet hos mere end en tredjedel af tidligere ubehandlede patienter, som havde kronisk leverbetændelse fremkaldt af *hepatitis C virus* (kronisk hepatitis C). I Danmark blev kombinationsbehandling med IFN og ribavirin registreret i 1999.

Kombinationsbehandling er relativt dyr, den er langt fra 100% effektiv, har mange bivirkninger, og virker primært ved at fjerne hepatitis C virus (HCV) fra blod og lever. Behandlingen har ikke en umiddelbar virkning på eventuelle symptomer på sygdommen. Den virker primært ved at forebygge fortsat sygdomsudvikling og livstruende komplikationer.

På baggrund heraf blev det fundet relevant at gennemføre en medicinsk teknologivurdering (MTV) af denne behandling. MTV er en helhedsvurdering, der omfatter en beskrivelse af sygdommen og dens helbredsmæssige konsekvenser, behandlingens effekt og bivirkninger samt den betydning, som en anvendelse af behandlingen får for patienterne, behandlingssystemet samt samfundsøkonomien.

Kronisk hepatitis C: Sygdommens forløb

Smitte med HCV giver sjældent symptomer. De fleste, der smittes, får en *kronisk infektion*. Af dem, der får en kronisk infektion, vil nogle også få *kronisk hepatitis*. I rapporten sondres mellem *kronisk HCV infektion*, dvs. vedvarende forekomst af HCV i blodet, og *kronisk hepatitis C*, dvs. vedvarende leverbetændelse fremkaldt af HCV.

På baggrund af den foreliggende litteratur beskrives sygdommens udvikling fra den primære infektion til kronisk hepatitis og skrumpelever, samt sygdommens senkomplikationer i form af skrumpelever med leversvigt og levercellekræft.

Forløbet af kronisk hepatitis C er ikke fuldkomment belyst; man kan dog på baggrund af den aktuelle viden konkludere, at:

- Ca. 65% af de, der smittes med HCV, udvikler kronisk infektion

- Den kroniske infektion medfører kun langsomt – og over en meget lang årrække – kronisk leversygdom
- Visse prognostiske faktorer – et stort alkoholindtag, mandligt køn, højere alder og samtidig infektion med HBV og/eller HIV – kan medvirke til, at leversygdom udvikles hurtigere
- Ca. 20% af patienter med kronisk hepatitis C udvikler skrumpeliver efter mere end 20 års sygdom
- Af de, der udvikler skrumpeliver, vil ca. 1-4% årligt udvikle levercellekræft
- Størsteparten af de patienter, der udvikler levercellekræft, vil dø inden for to år, med mindre de modtager en ny lever ved transplantation.

Forekomst af hepatitis C i den danske befolkning

Danske undersøgelser og indberetninger gør det ikke muligt med sikkerhed at bestemme hvor mange personer, der i alt er smittet med HCV eller antallet af nye tilfælde af kronisk HCV infektion pr. år. Det er imidlertid muligt at danne sig et skøn over antallet af hepatitis C smittede i Danmark ud fra følgende:

Da screeningen af bloddonorer blev indført i 1991, fandt man, at 0,007% af bloddonorerne var eller havde været smittet med HCV. Antallet af nye tilfælde af HCV smittede bloddonorer har siden da været lavt; i alt 10 over en 10-årig periode. På baggrund heraf *skønnes*, at knapt 2.000 personer i 'normalbefolkningen' har kronisk HCV infektion.

Der *skønnes* at være ca. 14.000 stofmisbrugere i Danmark. I denne gruppe er prævalensen af anti-HCV infektion omkring 80%, svarende til ca. 11.200 personer. Heraf vil ca. 65%, dvs. godt 7.000, have kronisk HCV infektion.

Beregnet ud fra oplysninger om indvandring fra forskellige lande samt oplysninger om smitte med HCV i disse lande er antallet af indvandrere i Danmark med kronisk HCV infektion *skønnet* til i alt ca. 2.000.

Det bedste *skøn* er, at det hovedsageligt er blandt disse ca. 11.000 personer med kronisk HCV infektion, at man fremover vil finde patienter med behandlingskrævende kronisk hepatitis C.

Teknologien – IFN og ribavirin

Behandling af kronisk hepatitis C med en kombination af IFN og ribavirin blev registreret i EU i maj 1999. Kombinationsbehandlingen havde vist væsentlig bedre effekt end IFN alene. Der er i dag enighed om, at denne

behandling kan tilbydes til tidligere ubehandlede patienter med kronisk hepatitis C. Varigheden af behandlingen er 24-48 uger, afhængigt af HCV 'undertype' samt mængden af HCV i blodet.

IFN er et naturligt forekommende protein, der stimulerer immunsystemet og direkte hæmmer forskellige virus. IFN tages som indsprøjtninger under huden med tre millioner enheder (MU) tre gange ugentligt. Patienten bliver oplært til selv at tage medicinen. Influenzalignende symptomer er den hyppigste bivirkning. De forekommer specielt ved behandlingens begyndelse (58-65%), hvorefter de aftager. Desuden forekommer hårtab (ca. 20%), søvnløshed (ca. 20%), appetitløshed (ca. 15%) og træthed (ca. 40%). Undertiden optræder alvorlige bivirkninger i form af stofskiftepåvirkning (5%), knoglemarvspåvirkning samt svær depression med selvmordstanker (<1%).

Ribavirin er en såkaldt 'nukleosidanalogue', der virker på forskellige (RNA) virus. Ribavirin tages som tablet i en daglig dosis på enten 1000 eller 1200 mg, afhængigt af om patienten vejer under eller over 75 kg. Dyreforsøg har vist, at ribavirin selv ved relativt lave doser kan give fosterskade. Kvindelige patienter og partnere til mandlige patienter bør derfor undgå graviditet i forbindelse med behandlingen. Behandling med ribavirin må først startes, når der foreligger en negativ graviditetstest. Kvinder i den fødedygtige alder og deres partnere skal anvende effektiv antikonception fra kombinationsbehandlingen starter til og med seks måneder efter, at den er afsluttet.

Ribavirin medfører en nedbrydning af de røde blodlegemer og dermed et fald i blodprocenten. Faldet er mest udtalt efter fire ugers behandling. Tredivede procent af de patienter, der bliver behandlet med ribavirin, får et fald i blodprocenten. Det kan derfor være nødvendigt at reducere dosis af ribavirin.

Vurdering af effekten af kombinationsbehandling med IFN og ribavirin

Formålet med vurderingen var at sammenligne behandling med IFN plus ribavirin og behandling med IFN alene. Dette ville give den bedste vurdering af effekten af kombinationsbehandlingen samt af bivirkningerne ved behandlingen. Vurderingen blev udført som en systematisk litteraturoversigt inden for rammerne af det internationale Cochrane samarbejde.

Oversigten blev udført som et selvstændigt projekt. Udgangspunktet var en række videnskabelige forsøg, hvor patienter med kronisk hepatitis C ved lodtrækning var fordelt til enten at få kombinationsbehandling med IFN og ribavirin – eller til at få behandling med IFN alene. Patienterne blev inddelt i tre grupper: i) de, der ikke tidligere havde fået IFN behandling (naive patienter), ii) de, der tidligere havde haft forbigående effekt af

INF (relaps-patienter), eller iii) de, der ikke havde haft effekt af IFN (non-responder patienter).

Oversigten viste, at det antal patienter, der har vedvarende effekt af kombinationsbehandling, er større end det antal patienter, der har vedvarende effekt af behandling med IFN alene. Dette uanset om effekten måles på, om HCV er forsvundet, eller om levertallet er normaliseret. Seks måneder efter behandlingens afslutning var 37% af naive patienter fortsat fri for HCV. Blandt relaps- og non-responder patienter var henholdsvis 43% og 15% fortsat fri for HCV.

Patienter, der fik kombinationsbehandling, havde også betydeligt flere bivirkninger. Kombinationsbehandling medførte f.eks. blodmangel hos ca. 30%. Dette førte til, at flere patienter måtte have nedsat dosis, eller at behandlingen helt måtte afbrydes.

Ingen af de analyserede forsøg fulgte patienterne længe nok til, at man kunne vurdere, om kombinationsbehandling havde indflydelse på sygelighed og dødelighed. Der var dog en statistisk tendens til, at kombinationsbehandling i forhold til behandling med IFN alene mindskede den samlede sygelighed og dødelighed. På trods af denne tendens er spørgsmålet dog fortsat, om de patienter, der har en effekt af behandlingen, er de samme patienter, som senere vil udvikle alvorlig leversygdom. De patienter, der har størst chance for at have effekt af behandling, har som udgangspunkt en lav risiko for at udvikle skrumpelever, og har dermed også en lav risiko for at blive syge og dø af deres kroniske sygdom. I modsætning hertil har de patienter, der har mindre chance for at have effekt af behandlingen, som udgangspunkt større risiko for senere at udvikle sygdom med komplikationer.

Hvilke patienter med kronisk hepatitis C infektion bør behandles?

Beslutningen om at tilbyde behandling må træffes under hensyntagen til den enkelte patients sygdom samt den aktuelle viden om sygdommens forløb og effekten af behandling.

Det er vigtigt at erkende, at det ikke er alle, der kan blive helbredt af den aktuelt tilgængelige behandling. Derudover kan den have en del bivirkninger, hvoraf nogle er potentielt alvorlige.

Det vil være ideelt at starte behandling hos alle, der:

- vil udvikle komplikationer til deres HCV infektion inden for 10-20 år
- vil blive helbredt af behandlingen
- ikke vil udvikle alvorlige bivirkninger
- ikke vil blive smittet igen

Det er imidlertid ikke altid muligt at identificere disse patienter. Dette betyder, at nogle patienter:

- bliver behandlet, selv om de aldrig ville have udviklet komplikationer
- ikke bliver behandlet, selv om de udvikler komplikationer
- ikke bliver helbredt af behandlingen
- bliver helbredt af behandlingen, men bliver senere smittet igen
- får alvorlige bivirkninger

Behandling bør tilbydes patienter, der opfylder følgende kriterier:

- HCV kan påvises i mere end 6 måneder
- Levertallet ALAT forhøjet (over øverste normalgrænse) mindst to gange over en periode på mindst 6 måneder
- Vævsprøve fra leveren viser moderat/udtalt betændelse og/eller moderat/udtalt bindevævsdannelse eller skrumpelever

De vigtigste undtagelser (kontraindikationer) omfatter

- Skrumpelever med leversvigt
- Aktuelt alkoholmisbrug
- Aktuelt stofmisbrug

Patienternes oplevelse af kombinationsbehandling

Patienternes oplevelse af kombinationsbehandling blev undersøgt ved hjælp af to kvalitative fokusgruppeinterview. Det blev vurderet at være for omfattende at gennemføre en landsdækkende spørgeskemaundersøgelse inden for den givne tidsramme.

De to fokusgruppeinterview blev gennemført i marts-april 2000 med patienter fra hver sin ende af landet, på hhv. H:S Hvidovre Hospital og Aalborg Sygehus.

Det fremgår af fokusgruppeinterviewet med seks patienter fra *Hvidovre Hospital*, bl.a. at

- To med sikkerhed ved, hvordan de er blevet smittet
- Fire har haft symptomer gennem mange år, og har søgt læge flere gange
- Udredningsforløbet på Hvidovre Hospital har været tilfredsstillende, omend undersøgelsesforløbet op til behandlingen opleves som langvarigt

- Fire er tilfredse med den information, der i forbindelse med diagnosen er givet om sygdom og behandling, to fandt, at de fik for megen information til at starte med
- Der er ikke tilfredshed med den information, der er givet om bivirkningernes karakter. De er voldsommere end oplyst
- Træthed, ondt i leverregionen, hudkløe og opkastningsfølelser beskrives som de mest udprægede symptomer på sygdommen
- Alle i gruppen vil tage imod behandling igen til trods for bivirkninger. Det er en belastning at have en kronisk sygdom, og man vil gøre hvad som helst for at blive rask. Dette til trods for, at der ikke er garanti om helbredelse
- Kun familie ved besked. Arbejdspladsen får besked, hvis det er nødvendigt pga. sygefravær
- Der er opbakning fra omverden, selv om andre ikke forstår, hvad sygdommen indebærer
- De, der med effekt har gennemført behandlingen, oplever, at de har fået det bedre.

Det fremgår af fokusgruppeinterviewet med syv patienter på *Aalborg Sygehus*, bl.a. at

- Fire med sikkerhed ved, hvordan de er blevet smittet
- Tre patienter blev opdaget tilfældigt, de to via bloddonorkorpset og en via henvendelse til egen læge pga. hjernerystelse. Tre opsøgte egen læge for få år siden med uspecifikke symptomer. En patient har haft et årelangt forløb (27 år), der startede med gulsot
- Forløbet i forbindelse med diagnosen har været utilfredsstillende for tre af deltagerne, idet informationen er givet pr. brev eller telefon uden forvarsel
- Aalborg Sygehus' information om diagnose, behandling og bivirkninger har været tilfredsstillende. Dog føler en patient, at lægerne er 'hurtige' til at tale om sygdommens følgevirkninger
- Flere har fået at vide, at deres virustype er den, der er nemmest at behandle, hvilket har skabt forventninger om helbredelse
- Voldsom træthed, hudkløe, humørsvingninger i form af voldsomt temperament, irritation og depression nævnes som de mest udprægede symptomer på sygdommen
- En patient føler sig godt tilpas efter endt behandling, resten har symptomer af forskellig art

- Der er opbakning fra omverden, som dog ikke helt forstår, hvad sygdommen indebærer
- Fem ville lade sig behandle igen til trods for resultat og bivirkninger, to ønsker en højere behandlingsgaranti
- Alle ville råde andre til at gå i behandling

Da kun 13 patienter indgik i fokusgruppeinterviewene kan resultaterne ikke anvendes til en kvantitativ opgørelse.

De 13 patienter gav imidlertid meget entydige svar på visse af de stillede spørgsmål, hvilket tyder på, at holdningen til de pågældende spørgsmål er ens, uanset hvilken patient, der bliver spurgt, og uanset hvilken landsdel, patienten kommer fra.

Hvem bør behandle patienter med kronisk hepatitis C?

Alle patienter med kronisk hepatitis C bør vurderes på en afdeling med speciel interesse for og ekspertise i denne sygdom. Kontrol og behandling af patienter med kronisk hepatitis C kræver – ud over klinisk erfaring – til-lige serologisk, virologisk og histopatologisk ekspertise. Disse forhold taler for centralisering af behandlingen på steder, der har det fornødne erfarings- og kompetencegrundlag. Dette er i overensstemmelse med Sundhedsstyrelsens vejledning om specialeplanlægning i Danmark. Der bør i hvert amt samt i H:S være mindst én central afdeling, som varetager denne behandling. Specielemæssigt kan det foregå på gastromedicinske, hepatologiske eller infektionsmedicinske afdelinger.

En beslutning om at tilbyde kombinationsbehandling til alle patienter, der bør behandles, kan gennemføres inden for rammerne af den nuværende specialestruktur. Det skønnes ikke, at en beslutning om et generelt behandlingstilbud kræver organisatoriske ændringer på enkeltafdelinger, imellem afdelinger eller på landets sygehuse. Der er i MTV'en derfor ikke udført en egentlig organisationsanalyse.

Sundhedsøkonomisk analyse af kombinationsbehandling hos patienter med kronisk hepatitis C

Formålet med en sundhedsøkonomisk analyse af en behandling er at afgøre, hvorvidt behandlingen vil være økonomisk fordelagtig for samfundet. Analysen omfatter alle de omkostninger samt de gevinster eller tab, som samfundet vil have, når borgerne er uarbejdsdygtige. Omkostningerne omfatter medicin, udstyr, hospitalsindlæggelse, ambulans kontakt samt personaleudgifter.

I den sundhedsøkonomiske analyse af kombinationsbehandling med IFN og ribavirin hos patienter med kronisk hepatitis C benyttes en 'Markov-model', der illustrerer sygdommens naturhistorie. Det antages, at en patient kan befinde sig i én ud af flere tilstande (HCV smittet, rask, skrumpede lever, død, osv.). Sygdommens forløb bliver beskrevet ved, at patienten bevæger sig fra én tilstand til en anden. Hvis man for hver tilstand ved, hvor stor en procentdel af patientgruppen, der i løbet af et år vil bevæge sig fra én tilstand til hver af de andre tilstande (overgangssandsynligheden), kan man over en række år beregne antallet af patienter, der er smittede, har skrumpede lever, osv.

Den økonomiske analyse sigter mod at belyse konsekvenserne af alternative behandlingsstrategier. De direkte behandlingsomkostninger er hovedsagelig prisen på den benyttede medicin.

Følgende tre strategier blev analyseret:

1. Ingen behandling
2. Behandling med IFN alene
3. Kombinationsbehandling med IFN og ribavirin

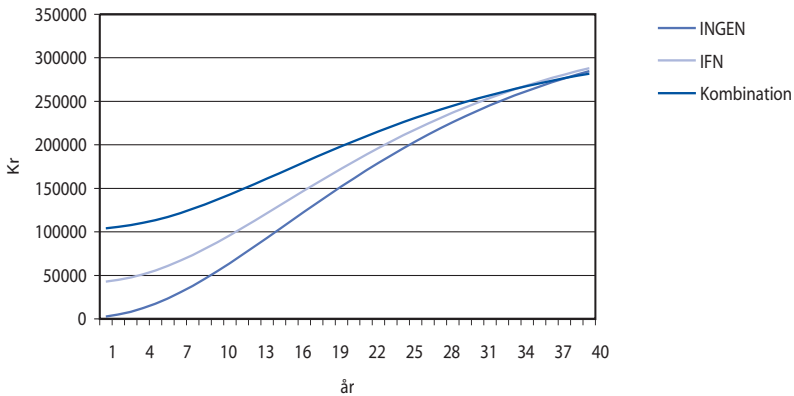
Kombinationsbehandlingens varighed er 48 uger for patienter, der har kronisk hepatitis fremkaldt af HCV 'undertype' 1 med høj virusmængde, og 24 uger for øvrige patienter, dvs. patienter med andre HCV 'undertyper' uanset virusmængde eller 'undertype' 1 med lav virusmængde.

Valget af behandlingsstrategi har indflydelse på omkostningerne. I beregningerne er det forudsat, at halvdelen af patienterne vil have behov for 48 ugers behandling, medens den anden halvdel kun behøver 24 ugers behandling. Endvidere antages det, at 60% af alle behandlede patienter har legemsvægt over 75 kg, og derfor skal have en højere dosis af ribavirin. Til vurdering af de tre forskellige behandlingstrategiers effektrater er anvendt 'vedvarende tab af HCV'. Ved '*ingen behandling*' forudsættes, at effektraten er 0%. Effektraterne for *IFN behandling* og *kombinationsbehandling med IFN og ribavirin* er ifølge resultaterne af Cochrane-reviewet henholdsvis 13% og 37%.

I figuren på næste side ses resultatet af beregningerne, gennemført under de anførte forudsætninger. Som det fremgår, skal der gå mere end 30 år, før omkostningerne forbundet med kombinationsbehandling eller IFN behandling er lavere, end hvis patienterne ikke blev behandlet.

FIGUR 1

Samlede omkostninger



Da de væsentlige udgifter ved et ubehandlet forløb først forekommer efter en lang årrække, vil der gå omkring 30 år, før udgifterne til medicinsk behandling opvejes af udgifterne forbundet med senkomplikationer. Dette resultat afhænger af prisen på den medicin, der bruges i behandlingen samt af prisen på levertransplantationer.

Samlet vurdering og konklusion

Halvdelen af de kronisk HCV smittede vil formentlig aldrig få symptomer eller leversygdom. Den anden halvdel udvikler leversygdom og eventuelt symptomer herpå over en meget lang årrække. Hos en mindre del af patienterne vil kronisk hepatitis C imidlertid kunne udvikle sig til en livstruende kronisk leversygdom. Gruppen af HCV smittede i Danmark skønnes ikke at overstige 11.000 personer. Halvdelen, dvs. 5.500, skønnes at have kronisk hepatitis. Mange af disse patienter er ikke kendt i sundhedsvæsenet, og blandt de diagnosticerede patienter vil ikke alle have udbytte af et behandlingstilbud. Antallet af patienter, der inden for de næste 10 år vil kunne tilbydes behandling, overstiger skønsmæssigt ikke 200 pr. år, selv ikke når der tages højde for større opmærksomhed på sygdommen og ændret diagnostisk praksis.

Kombinationsbehandlingen med IFN og ribavirin kan permanent fjerne HCV fra blodet og dermed helbrede og forebygge leversygdom hos omtrent 40% af alle behandlede. Kombinationsbehandlingen har en del bivirkninger, hvoraf nogle kan være alvorlige eller vedvarende, f.eks. påvirkning af stofskiftet. Behandlingen og især tilbudet om behandling opfattes dog som et entydigt gode af patienterne. På trods af ubehag og bivirkninger vil patienterne anbefale behandling til andre patienter.

En beslutning om at tilbyde kombinationsbehandling til alle patienter, der kan have gavn af behandlingen, kan gennemføres inden for rammerne af den nuværende specialestruktur. Det skønnes ikke, at en beslutning om et generelt behandlingstilbud kræver organisatoriske ændringer på enkeltafdelinger, imellem afdelinger eller på landets sygehuse.

Med den nuværende ikke ubetydelige pris på IFN og ribavirin og med den forsigtige prissætning af sundhedsvæsenets ydelser til behandling af komplikationer til kronisk hepatitis C viser den sundhedsøkonomiske analyse, at behandling med kombination af IFN og ribavirin kun vil være samfundsøkonomisk rentabel i et meget langt tidsperspektiv.

På baggrund af samtlige ovenstående overvejelser vil arbejdsgruppen anbefale, at kombinationsbehandling med IFN og ribavirin tilbydes til de patienter med kronisk hepatitis C, som opfylder de i rapporten anførte kriterier for behandling.

Efterskrift

Under afslutningen af arbejdet med MTV rapporten blev PEG-IFN (pegyleret IFN) markedsført i Danmark. PEG-IFN er en ændret formulering af IFN, som kan gøre kombinationsbehandling endnu mere effektiv. Behandling med PEG-IFN og ribavirin synes at øge den relative effektivitet med ca. 20% i forhold til 'almindeligt' IFN og ribavirin.

Når der er mulighed for at gennemføre en systematisk vurdering af kombination med PEG-IFN og ribavirin, vil det være relevant at opdatere den foreliggende MTV. Dette vil naturligvis også være aktuelt, såfremt andre mere effektive behandlinger til kronisk hepatitis C bliver tilgængelige i fremtiden.

Summary in English

Towards the end of the 1990's the results of clinical trials showed that a combination of treatment with the drugs alpha-interferon (IFN) and ribavirin could permanently eliminate virus from the blood in more than one third of naive patients suffering from chronic hepatitis caused by hepatitis C virus (chronic hepatitis C). In Denmark the combination treatment with IFN and ribavirin was licensed in 1999.

The combination treatment is quite costly, it is by far not 100% effective, it has a number of adverse effects, and acts primarily by eliminating the hepatitis C virus (HCV) from the blood and the liver. The treatment does not have an immediate effect on the symptoms of the disease. It acts primarily by preventing disease progression and development of life threatening complications.

In the light of the above it was decided to perform a health technology assesement of combination treatment of chronic hepatitis C. A health technology assesement is a general assessment including a description of the disease and the consequences of health, the effectiveness of the treatment and adverse effects together with the influence the treatment would have on the patients, the health care system, and the health economics.

Chronic hepatitis C: the natural history

Infection with HCV rarely gives symptoms. Most persons being infected will have a chronic infection. Some of the persons with a chronic infection will have chronic hepatitis as well. In this report we will distinguish between *chronic HCV infection*, i.e. a permanent deposit of HCV in the blood, and *chronic hepatitis C*, i.e. a permanent hepatitis caused by HCV.

Based on the existing articles published, the development of the disease is described from the primary infection to chronic hepatitis and cirrhosis, and also the subsequent complications like liver cirrhosis with liver failure and primary liver cancer.

The natural history of chronic hepatitis C is not exhaustively described; however, based on the present knowledge we are able to conclude, that:

- Approx. 65% of those being infected by HCV will develop a chronic infection
- The chronic infection is slowly progressive – it takes many years before it results in clinical liver disease
- Certain prognostic factors – a massive intake of alcohol, the male gender, higher age and a simultaneous infection with HBV and/or HIV – can cause a liver disease to develop more rapidly
- Approx. 20% of patients with chronic hepatitis C develop cirrhosis after more than 20 years
- Out of those developing cirrhosis, on an annual basis approx. 1-4% will develop primary liver cancer
- The majority of patients developing liver cancer will die within 24 months unless they will receive a new liver by a liver transplant.

Occurrence of hepatitis C in the Danish population

Danish surveys and reports are too incomplete to definitely determine the number of persons infected by HCV or the number of new occurrences of chronic HCV infection per year. However, it is possible to make an estimate of the number of persons infected by hepatitis C in Denmark based upon the following facts:

On introducing screening of blood donors in 1991, it was found that 0,007% of the blood donors already were or had been infected by HCV. The number of new cases of HCV infected blood donors since then has been low, i.e. a total of 10 in the course of a period of 10 years. Based upon this knowledge it is estimated that approx. 2,000 persons in the ‘normal population’ suffer from a chronic HCV infection.

It is estimated that there are about 14,000 drug addicts in Denmark. Amongst this group of persons the prevalence of anti-HCV infection is approx. 80%, equal to almost 11,200 persons. Out of whom approx. 65%, i.e. almost 7,000 persons suffer from a chronic HCV infection.

Based upon information on immigration to Denmark from various countries together with the information on HCV infection in the countries from where they immigrated, the number of immigrants in Denmark suffering from a chronic HCV infection is estimated to be approx. 2,000.

Our best guess is that the future patients demanding treatment of chronic hepatitis C will be found mainly amongst the above mentioned 11,000 persons with a chronic HCV infection.

The technology – IFN and ribavirin

The treatment of chronic hepatitis C with a combination of IFN and ribavirin was licensed in the EU in May 1999. The combination treatment had shown a significantly better effect than IFN alone.

The combination treatment has been agreed upon as the treatment of choice in naive patients with chronic hepatitis C. The duration of the treatment is 24-48 weeks, depending on the HCV ‘subtype’ and the amount of HCV in the blood.

IFN is a naturally existing protein, which stimulates the immune system and interferes with various viruses direct. IFN is to be injected under the skin in a dose of three million units (MU) thrice a week. The patient will be taught to inject him or herself.

The most frequent adverse event is flu like symptoms. These symptoms will – if at all – occur at the beginning of the treatment (58-65%), and then they diminish. Furthermore hair loss can occur (in about 20%), sleeplessness (in about 20%), loss of appetite (about 15%) and tiredness (about 40%). Sometimes serious adverse events are seen in the form of hypo function of the thyroid gland, suppression of the production of blood platelets and white blood cells and a serious depression (<1%).

Ribavirin is a so-called ‘nucleoside analogue’, having an effect on various (RNA) viruses. Ribavirin is taken as tablets in a daily dose of either 1000 or 1200 mg, depending on the patients’ weight (>/< 75 kilos).

Animal experiments have shown that ribavirin can be teratogenic even at rather low doses. Thus female patients and partners to male patients should avoid pregnancy in connection with the treatment.

The treatment with ribavirin is only to be started once a negative pregnancy test is available. Fertile females and their partners are to use efficient contraception from the start of the combination treatment and up to six months after the end of treatment.

Ribavirin causes an increased turn over of the red blood cells and consequently a decrease in the haemoglobin level. The decrease is most pronounced after four weeks of treatment. Thirty percent of the patients being treated with ribavirin experience a decrease in the haemoglobin level. Thus it can be necessary to reduce the dose of ribavirin.

Evaluation of the effect of the combination treatment with IFN and ribavirin

The purpose of the evaluation was to compare the effect of treatment with IFN plus ribavirin and the treatment with IFN alone.

This would give the best estimate of the effect of the combination treatment and of the adverse effects of the treatment. The evaluation was carried out as a systematic survey of the literature within the framework of the international Cochrane Collaboration.

The basis of the survey was a number of scientific studies where patients with chronic hepatitis C were randomised to be treated with the combination of IFN and ribavirin or to be treated with IFN alone. The patients were divided into three groups: i) naive patients, ii) patients who had previously had a temporary effect of IFN (relapsing patients), or iii) patients having had no effect of IFN (non-responder patients).

The survey showed that the proportion of patients experiencing a permanent effect of the combination treatment is larger than the proportion of patients experiencing a permanent effect of the treatment with IFN alone. This is a fact whether the effect will be measured as disappearance of HCV or on a normalisation of liver enzyme level. Six months after the end of the treatment, 37% of the naive patients were still clear of HCV. Amongst the relapsing patients and the non-responder patients 43% and 15% respectively were clear of HCV.

The patients receiving the combination treatment also had considerably more adverse events. Thus the combination treatment caused anaemia in approx. 30%. As a result of this several patients had to have a reduced dose of drugs, or the treatment had to be discontinued.

None of the studies analysed observed the patients long enough for an assessment of the combination treatment as to its influence on morbidity and mortality. However, there was a trend towards a reduction of the total morbidity and mortality in patients receiving the combination treatment as opposed to those receiving treatment with IFN alone. Despite this tendency, the question is still whether the patients having an effect of the treatment are, indeed, identical to the patients who will at a later stage develop a serious liver disease. The patients having the biggest chance of a sustained response to the treatment are the patients who have a low risk of developing cirrhosis and thus also a low risk of becoming ill and die of their chronic disease.

In contrast hereto, the patients who are less likely to respond to the treatment have a larger risk of developing disease with complications at a later stage.

Which patients with chronic hepatitis C infection should be treated?

The decision to offer treatment must be made considering the severity of the disease of the individual patient and the present knowledge of the progress of the disease and the effect of the treatment.

It is important to acknowledge that everybody cannot be cured by the treatment presently available. Furthermore the treatment can cause a number of side effects, of which some are potentially serious adverse events.

The ideal situation would be to start treatment in all patients, who will:

- Develop complications to their HCV infection within 10-20 years
- Be cured by the treatment
- Not develop adverse events
- Not be infected again

Unfortunately it is not always possible to identify the above patients, meaning that some patients will:

- Be treated even though they would have never developed complications
- Not be treated even though they will develop complications
- Not be cured by the treatment
- Be cured by the treatment, but will be infected again
- Experience serious adverse events

Treatment should be offered to the patients fulfilling the following criteria:

- HCV can be detected for more than six months
- The liver enzyme ALT is increased (exceeding the upper normal value) at least twice in the course of a period of a minimum of six months
- A liver biopsy showing a moderate/severe inflammation and/or a moderate/severe formation of connective tissue or cirrhosis

The most important exceptions (contra-indications) include

- Cirrhosis with liver failure
- Present alcohol abuse
- Present drug abuse

The patients' experience of the combination treatment

The patients' experience of the combination treatment was inquired into by the aid of two qualitative focus group interviews. It was regarded too laborious to perform a nationwide survey based on the completion of a questionnaire within the time available.

The two focus group interviews were carried out in March and April 2000 with patients from both ends of the country, viz. Hvidovre Hospital in Copenhagen and Aalborg Sygehus in Jutland.

From the focus group interview with six patients from Hvidovre Hospital, Copenhagen, it appears that

- Two patients know exactly how they got infected
- Four patients have had symptoms throughout many years and have consulted a doctor several times
- Work up at Hvidovre Hospital, Copenhagen, was satisfactory, even though the tests and examinations leading to the treatment took a long time
- Four patients find the information they got in connection with the diagnosis of the disease and the treatment satisfactory. Two patients thought they got too much information at the beginning
- None of the patients thought the information on the side effects was satisfactory. The side effects are much worse than outlined to them.
- Fatigue, pains in the liver region, itching of the skin, and nausea are described as the most distinct symptoms of the disease
- All of the six patients would accept a treatment again despite the adverse events. It is a strain to suffer from a chronic disease and they would do anything to be cured. They said this despite the fact that the known treatments offer no guarantee of cure.
- Only the family knows about the disease. The employer and colleagues will be informed, if necessary
- They experience great support even though others do not understand the implications of the disease
- Those who have gone through the treatment and have had an effect of the treatment think they feel better now

From the focus group interview with six patients from Aalborg Sygehus, Jutland, it appears that

- Four patients know exactly how they got infected

- Three patients were identified as HCV infected by chance, two of them volunteering for blood donation and one as he/she consulted his/her general practitioner due to a brain concussion. One patient have had symptoms for 27 years, starting with jaundice
- The procedure in connection with the diagnosis was unsatisfactory for three of the patients, as they were informed by letter or by telephone with no ‘warning’
- Aalborg Sygehus' information on diagnosis, treatment and side effects was satisfactory. One patient does have the feeling, though, that they jumped into telling about consequences of the disease a little bit to soon
- Several patients have been advised that their type of virus is the virus which is most successfully treated, and that has caused expectations of recovery in them
- Immense fatigue, itching of the skin, moodiness in terms of a vigorous temper, irritability, and depression are mentioned as being the most distinct symptoms of the disease
- One patient feels good after the end of treatment. The rest of the patients have various symptoms
- They experience great support even though others do not understand the implications of the disease
- Five patients would accept treatment again despite the result and the adverse events. Two patients would want some kind of guarantee of effect
- All the patients would advise other patients to accept treatment

Since only 13 persons participated in the focus group interviews, the results cannot be used in a quantitative assessment.

However, the 13 patients were very much ‘in agreement’ of the answers to several of the questions asked. This indicated that the attitude to the questions is the same, no matter which patients will be asked and no matter which part of the country the patient comes from.

Who should treat patients with chronic hepatitis C?

All patients suffering from chronic hepatitis C should be examined at a specialised medical clinic with a special interest in chronic hepatitis. Follow-up and treatment of patients with chronic hepatitis C requires – apart from clinical experience – serological, virological and histopathological expertise. These factors call for a centralisation of the treatment in places with the necessary basic qualifications and experience.

This is in accordance with the guidelines set out by the National Board of Health concerning the planning of access to various specialities in Denmark. In every county and in the Copenhagen Hospital Corporation there is to be a minimum of one central department/clinic to safeguard this treatment. A specialised department/clinic can be a Department of Medical Gastroenterology, a Department of Hepatology, or a Department of Infectious Diseases.

The decision to offer the combination treatment can be implemented within the already established structure of the health care system. It is not anticipated that offering treatment would require reorganisation in departments, between departments, or at the hospital level. As a consequence an organisational analysis has not been undertaken.

Health economic analysis of combination treatment in patients with chronic hepatitis C

The objective of a health economic analysis of a treatment is to determine whether the treatment will be economically advantageous for the society. The analysis includes all the expenses and the gains or losses, which the society will have when the citizens are unfit for work. The expenses include medication, equipment, hospitalisation, outpatient contact and salaries.

The health economic analysis of the combination treatment with IFN and ribavirin in patients with chronic hepatitis C employed a ‘Markov model’, outlining the natural history of the disease.

A patient can be in one of the following stages: infected by HCV, healthy, liver cirrhosis, dead, etc. The progress of the disease is described as the patient progresses from one stage of the disease to another. If for each disease stage it is estimated what percentage of the patients – in the course of a twelve months period – will progress from this stage to each of the other disease stages (likelihood of transition), it is possible to calculate the patient flow through the various disease stages.

The health economic analysis aims at clarifying the consequences of alternative treatment strategies. The immediate costs of the treatment are primarily the price of the medication used.

The following strategies were analysed:

1. No treatment
2. Treatment with IFN alone
3. Combination treatment with IFN and ribavirin

The duration of the combination treatment is 48 weeks for patients suffering from chronic hepatitis caused by the HCV ‘subtype 1’ with a high virus load, and 24 weeks for other patients, i.e. patients with other HCV ‘subtypes’ irrespective of virus load or ‘subtype 1’ with low virus load.

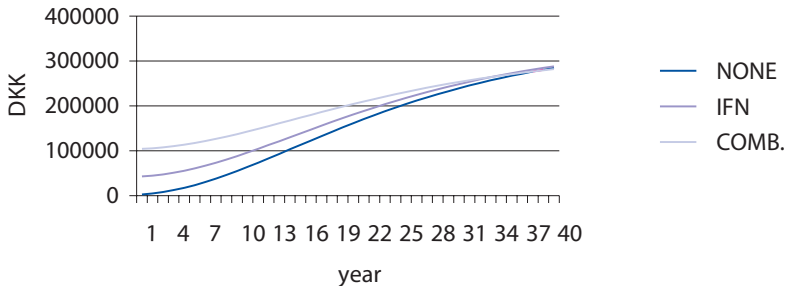
The selection of treatment strategy will affect the expenses. In the calculations it is assumed that 50% of the patients will require 48 weeks of treatment, whilst the other 50% will require only 24 weeks of treatment. Furthermore it is anticipated that 60% of all treated patients will weigh more than 75 kilos and thus will need the higher dose of ribavirin. To estimate the response rates for the three various treatment strategies, the outcome measure ‘sustained loss of HCV’ is used.

As for ‘no treatment’ it is anticipated that the response rate is 0%. The response rates for IFN treatment and combination treatment with IFN and ribavirin are – according to the results of the Cochrane review – 13% and 37% respectively.

In the figure below the results of the calculations can be seen, carried out as described above. As will be seen, more than 30 years will have to elapse before the expenses of the combination treatment or IFN treatment will be less than if the patients were not treated at all.

FIGURE 1

Total Costs



Since the expenses if no treatment is offered will incur after many years, about 30 years will elapse, before the expenses related to late complications could balance the expenses for a medical treatment out. This result depends on the treatment strategy, the price of the medication used, and the price of a liver transplant.

Conclusion

Fifty per cent of patients with chronic HCV infection will probably never develop symptoms or a liver disease. Fifty per cent will develop a liver

disease and perhaps symptoms hereof in the course of a great many years. However, in a minority of the patients chronic hepatitis C may develop into a life threatening chronic liver disease. The group of HCV infected patients is anticipated to be a maximum of 11.000 persons. Fifty per cent hereof, i.e. 5.500 persons, are estimated to suffer from chronic hepatitis. Many of these patients are unknown to the health care system, and amongst the patients with a diagnosis not all will be able to benefit from treatment. The number of patients who are candidates for treatment will within the next 10 years not exceed 200 per year, not even if we take into account that there will be more focus on the disease, and the diagnostic procedures might be altered.

The combination treatment with IFN and ribavirin can permanently eliminate HCV from the blood and thus cure and prevent a liver disease in approx. 40% of all treated patients. The combination treatment has quite a few side effects, some of which can be serious or permanent, viz. interference with thyroid function. Being offered treatment and the treatment itself are considered to be unambiguously good by the patients. Despite the side effects the patients will recommend the treatment to other patients.

A decision to offer the combination treatment to all patients who could possibly benefit from the treatment can be implemented within the framework of the existing health care system. A decision to offer treatment is not considered to require organisational changes in the individual departments/clinics, between departments or at the hospital level.

With the present rather high price of IFN and ribavirin and with the conservative estimates of costs related to health care services offered to patients with advanced liver disease, the health economic analysis shows that treatment with a combination of IFN and ribavirin from a health economic point of view will only be beneficial seen in a very long scope of time.

Based upon all the stated considerations the working group will recommend that the combination treatment with IFN and ribavirin should be offered to patients with chronic hepatitis C who fulfil the criteria for treatment as stated in this report.

Epilogue

Whilst finishing off the work with this report, the PEG-IFN (pegylated IFN) was marketed in Denmark. PEG-IFN is a new formulation of IFN, which can make the combination treatment even more effective. Treatment with PEG-IFN and ribavirin seems to increase the *relative* effectiveness by approx. 20% compared to 'normal' IFN and ribavirin.

When the possibility of implementing a systematic assessment of a combination with PEG-IFN and ribavirin will occur, it will be relevant to up-date the present report.

This naturally also applies, should other more effective treatments of chronic hepatitis C be available in the future.



Ordlister og forkortelser

<i>Abstract</i>	Resumé af et videnskabeligt forsøg eller undersøgelse
<i>Anti-HCV</i>	Antistof mod hepatitis C virus
<i>ALAT</i>	Alanin aminotransferase. Et leverenzym, der indikerer pågående levercelledød forårsaget af betændelse
<i>Alfa-foetoprotein</i>	Protein, der produceres i forbindelse med levercellenydelse. Kan være meget forhøjet hos patienter med leverkræft
<i>Biokemi</i>	Læren om organismers kemiske sammensætning og om kemiske processer i disse.
<i>Biokemisk respons</i>	Normalisering af leverenzymet alanin aminotransferase
<i>Cirrose</i>	Skrumpelever. Leverens normale struktur er ændret. I stedet opstår uregelmæssige levercellekuder omgivet af bindevæv. Kan inddeles efter formodet årsag eller udseende, stadium eller kliniske manifestationer. Symptomerne på cirrose kan variere fra ingen til at være livstruende
<i>Fibrose</i>	Bindevævsdannelse i et organ
<i>Genotype</i>	Undertype af virus
<i>HBV</i>	Hepatitis B virus
<i>HCC</i>	Hepatocellulært carcinom (se nedenfor)
<i>HCV</i>	Hepatitis C virus
<i>HCV-RNA</i>	Hepatitis C virus ribonucleinsyre (RNA – det genetiske materiale), måles i blod. Tilstedeværelse af HCV-RNA indikerer pågående hepatitis C infektion
<i>Hepatitis</i>	Betændelse i leveren
<i>Hepatocellulært carcinom</i>	En ondartet svulst i leveren bestående af omdannede leverceller
<i>Histopatologi</i>	Iagttagelse i lysmikroskop af sygdomme og sygdomsprocesser i organismens væv
<i>HIV</i>	Human immunodefekt virus
<i>IFN</i>	Alfa-interferon

<i>Incidens</i>	Antal tilfælde af en sygdom, som opstår i løbet af en given periode (ofte 1 år) i en afgrænset befolkningsgruppe
<i>Inkompenseret cirrose</i>	Skrumpelever med leversvigt
<i>Interferon</i>	Et naturligt forekommende protein, der virker på virus og immunsystemet. Der findes forskellige former. Denne rapport omhandler alfa-interferon
<i>Kombinations--behandling</i>	Behandling med både alfa-interferon og ribavirin
<i>Leverbiopsi</i>	Vævsprøve fra leveren udtaget med speciel kanyle med det formål at stille en diagnose ved mikroskopisk bedømmelse af vævsforandringer
<i>Leverenzym</i>	Proteinstof fra leveren, f.eks. alanin aminotransferase
<i>Levermorfologi</i>	Leverens struktur og udseende, vurderet ved hjælp af lysmikroskopi
<i>Median</i>	Det tal i en talrække, der deler rækken i to lige store grupper
<i>Meta-analyse</i>	En statistisk metode, der på baggrund af resultater fra flere randomiserede kliniske forsøg giver en samlet vurdering af en behandlings effekt
<i>MU</i>	Mega units (= millioner enheder)
<i>Mutere</i>	Ændring i arvematerialets sammensætning
<i>Naiv patient</i>	Patient, der ikke tidligere har fået alfa-interferon behandling
<i>Non-responder patient</i>	Patient, der ikke har haft effekt af alfa-interferon, målt ved biokemisk og virologisk respons
<i>Paraklinisk</i>	Symptom, der påvises ved laboratorieundersøgelse, røntgenteknik el.lign.
<i>Prævalens</i>	Antallet af syge på et givet tidspunkt i forhold til den gruppe af befolkningen, hvori sygdomstilfældene findes
<i>QALY</i>	Fra engelsk Quality-Adjusted Life-Year. Den brøkdelt af ét år som rask, der, vurderet af patienterne, er lige så god som et år som syg
<i>Quasi species</i>	Hos den enkelte patient findes hepatitis C virus inden for genotypen som flere genetiske forskellige grupper kaldet quasi species
<i>Randomiseret klinisk forsøg</i>	Forsøg, hvor patienterne ved 'lodtrækning' fordeles til to eller flere mulige behandlinger
<i>Randomisering</i>	Gruppering af patienter ved hjælp af 'lodtrækning'. Formålet med randomisering er, at der derved dannes to patientgrupper, der er så ens som muligt



<i>Relaps-patient</i>	Patient, der tidligere har haft effekt af alfa-interferon, men som har fået tilbagefald, målt som forhøjet alanin aminotransferase værdi og/eller forekomst af hepatitis C virus ribonukleinsyre i blodet
<i>Ribonukleinsyre</i>	Arvemateriale i visse virus inklusive hepatitis C virus
<i>RKF</i>	Randomiseret klinisk forsøg
<i>Screening</i>	Undersøgelse af en større gruppe ved hjælp af en enkelt test
<i>Serum</i>	Væske, som udskilles fra blod, når dette ved størkning befries fra blodlegemer og fibrin
<i>Udryddelse af hepatitis C virus</i>	Ingen forekomst af hepatitis C virus i blodet, målt som negativ hepatitis C virus ribonukleinsyre
<i>Vasculitis</i>	Betændelse i blodkarrets væg
<i>Vedvarende biokemisk respons</i>	Alanin aminotransferase inden for normalområdet til og med 24 uger efter behandlingsophør.
<i>Vedvarende virologisk respons</i>	Hepatitis C virus ribonukleinsyre negativ i blod fra behandlingsophør til og med 24 uger herefter
<i>Virologisk respons</i>	Hepatitis C virus ribonukleinsyre negativ i blodet
<i>Viræmi</i>	Forekomst af hepatitis C virus ribonukleinsyre i blodet
<i>WHO</i>	World Health Organisation – Verdenssundhedsorganisationen



1

Introduktion

Hepatitis C er ikke en ny sygdom. Hepatitis C virus har ligesom andre hepatitis fremkaldende virus været iblandt os gennem århundreder. Hepatitis C smitter primært med blod og kanyler, der er forurenede med inficeret blod. I lighed med hepatitis B blev hepatitis C spredt i den vestlige verden på baggrund af den epidemi af intravenøst stofmisbrug, der startede i 60'erne i Danmark. I resten af verden er hepatitis C primært spredt via usterile injektioner i forbindelse med vaccinationer og medicinindgift.

Hepatitis C har som sygdom hidtil ført en upåagtet tilværelse i offentligheden. Det skyldes, at den primære infektion ofte forløber uden symptomer, og at den kroniske infektion sjældent giver symptomer før efter mange år. Desuden blev det først muligt at diagnosticere hepatitis C sikkert omkring 1990. Med sikker diagnostik har man også fået mere viden om sygdommen, ligesom behovet for behandling har trængt sig på. Dette har ført til, at hepatitis C i dag er en i høj grad synlig sygdom.

De første videnskabelige forsøg på at behandle hepatitis C med IFN blev gjort i slutningen af 1980'erne. Effekten af denne behandling var dog ikke tilfredsstillende. I slutningen af 1990'erne forelå behandlingsresultater, der viste, at man med en kombination af INF og ribavirin vedvarende kunne fjerne virus fra blodet hos mere end en tredjedel af tidligere ubehandlede patienter. I 1999 blev kombinationsbehandling med IFN og ribavirin i Danmark registreret til behandling af patienter med kronisk hepatitis C.

Behandlingen er relativt dyr, den er langt fra 100% effektiv, har mange bivirkninger, og virker primært ved at fjerne hepatitis C virus fra blod og lever. Behandlingen har ikke en umiddelbar virkning på symptomer fremkaldt af hepatitis C. Den virker primært ved at forebygge fortsat sygdomsudvikling og livstruende komplikationer.

På baggrund af disse overvejelser er det rimeligt at gennemføre en medicinsk teknologivurdering af kombinationsbehandling med INF og ribavirin til patienter med kronisk hepatitis C.

Gruppen, der står bag arbejdet, har ønsket at tilvejebringe et detaljeret og bredt grundlag for beslutningen om at anvende denne behandling.



2

Kronisk hepatitis C: Sygdommens forløb

I 1989 lykkedes det for Houghton og medarbejdere¹ at udvikle en test til at påvise hepatitis C virus (HCV) i blod. Efterfølgende viste det sig, at HCV i mere end 90% af tilfældene² var årsag til den sygdom, der indtil da havde været benævnt non-A, non-B hepatitis.

Smitte med hepatitis C virus giver sjældent symptomer. Et mindretal af patienter får dog symptomer på akut hepatitis, med bl.a. almen sygdomsfølelse, kvalme, madlede og undertiden gulsot. Uanset om der forekommer symptomer eller ej, forsvinder virus kun fra blodet hos et mindretal af de smittede. De fleste får en kronisk infektion. Blandt de patienter, der får en kronisk infektion, vil nogle også få kronisk hepatitis. I det følgende skelnes mellem kronisk HCV infektion, dvs. vedvarende forekomst af HCV i blodet, og kronisk hepatitis C, dvs. vedvarende leverbetændelse fremkaldt af HCV.

HCV er et af fem virus (A, B, C, D og E), som hovedsageligt forårsager hepatitis. På basis af variation i HCV genomet (arvematerialet) er der defineret seks forskellige *genotyper*³. Der er ingen relation mellem genotypen og hvor alvorlig leversygdommen er⁴, men genotyperne har betydning for behandlingsrespons, og der er stor geografisk forskel i forekomsten af de enkelte genotyper. I Danmark er mere end 50% af HCV genotype 1, og ca. 30% er genotype 3. Inden for den enkelte genotype består HCV af en population af tæt relaterede, men alligevel forskellige virus, som kaldes quasi species⁵. HCV har en udtalt evne til at mutere og derved forandre udseende. Denne evne menes at være en del af årsagen til, at infektionen oftest bliver kronisk^{6,7}.

Diagnostik

Nogle patienter med kronisk HCV infektion bliver fundet ved screeningsundersøgelser, f.eks. ved undersøgelse af bloddonorere. Andre kronisk HCV smittede bliver opdaget, fordi en undersøgelse hos egen læge viser tegn på leversygdom.

Man diagnosticerer en kronisk HCV infektion ved at påvise antistoffer rettet mod HCV (anti-HCV) i blodet, suppleret med påvisning af HCV's arvemateriale (HCV-RNA) i blodet. Ved pågående HCV infektion påviser man både anti-HCV og HCV-RNA. Ved en overstået HCV infektion er blodet kun anti-HCV positivt.

Personer, der har kronisk hepatitis C infektion, kan have biokemisk tegn på levercelleskade, dvs. forhøjede leverenzymmer i blodet. Forhøjet værdi af leverenzym i blodet, f.eks. alanin aminotransferase (ALAT), er et tegn på sygdom i leveren. Det skyldes, at leverceller, der går til grunde, frigiver deres enzymer. Mere end halvdelen af patienter med kronisk hepatitis C infektion har forhøjede ALAT værdier^{2,8,9}. De målte ALAT værdier kan variere hos den enkelte patient fra gang til gang. Sammenhængen mellem ALAT værdien og graden af leversygdom, der bliver bestemt ved leverbiopsi, varierer. Man kan ikke ud fra ALAT forhøjelsen entydigt udtale sig om graden af infektionens påvirkning af leveren.

Ca. en tredjedel af patienterne med kronisk hepatitis C infektion har vedvarende normal værdi af ALAT¹⁰. Deres risiko for at få kronisk leversygdom er mindre end for patienter med vedvarende forhøjet værdi af ALAT¹¹. Risikoen for at udvikle kronisk leversygdom kan imidlertid ikke fuldstændig udelukkes^{8,12}.

Den endelige diagnostik af leversygdom hos patienter med kronisk hepatitis C er baseret på resultatet af en leverbiopsi, dvs. en undersøgelse af levervæv, der bliver udtaget med en speciel kanyle¹³. Resultatet af en leverbiopsi udtrykker mere nøjagtigt end værdien af leverenzym eller mængden af virus i blodet, i hvilken grad HCV forårsager sygdom i leveren. Forandringerne bliver betegnet som kronisk hepatitis (let, moderat og alvorlig), cirrose eller hepatocellulært carcinom (HCC). Ved moderat og alvorlig kronisk hepatitis er der tillige fibrose. Ved tiltagende fibrose kan der langsomt udvikles cirrose. Der er oftest en glidende overgang mellem graden af kronisk hepatitis og mellem alvorlig kronisk hepatitis og cirrose.

Smitteoverførsel

HCV bliver overført med blod. De fleste undersøgelser af sygdommens forløb har derfor handlet om patienter, der er blevet smittet ved blodtransfusion eller ved intravenøst stofmisbrug. Smitte som følge af blodtransfusion forekommer praktisk talt ikke længere (mindre end 1-2 tilfælde årligt), fordi alt blod nu bliver undersøgt for forekomst af antistoffer mod virus. Blodet bliver kasseret, hvis der påvises anti-HCV hos bloddonoren.

Hepatitis C virus bliver formentlig kun i ringe grad overført ved seksuel kontakt¹⁴. HCV bliver kun sjældent – ca. 5% – overført fra mor til barn ved fødsel eller amning¹⁵. Det er uafklaret, om fødsel ved kejsersnit kan mindske eller eliminere risiko for smitte^{15,16}.

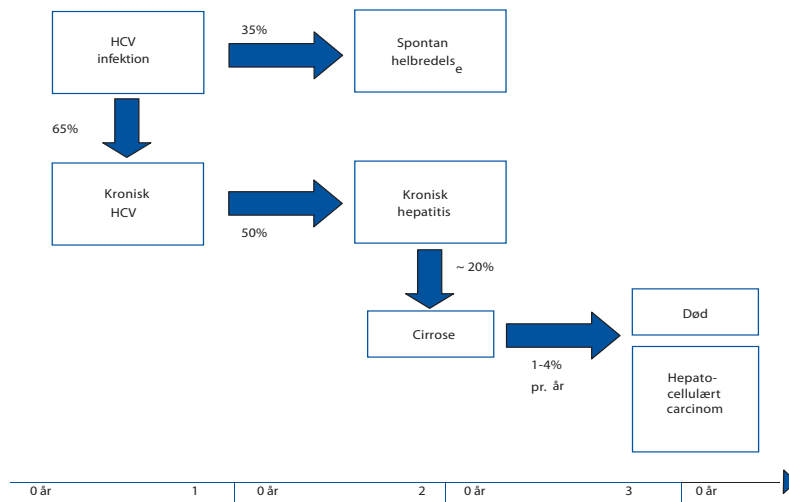


Der forekommer kun sjældent smitteoverførsel, når sundhedspersonale utilsigtet kommer til at stikke sig på en nål, der har været anvendt hos en HCV-smittet patient. Den gennemsnitlige risiko for HCV infektion efter at have stukket sig på en HCV forurenede kanyle er 1,8% med en variation fra 0% til 6% i forskellige undersøgelser¹⁷.

Der går 50-150 dage fra at man er blevet smittet med HCV, til eventuelle symptomer udvikler sig. Fuldstændigt leversvigt ved primær HCV infektion er beskrevet⁶, men det forekommer meget sjældent. Kun ca. 20% af patienterne med primær HCV infektion udvikler symptomer på akut leverbetændelse i form af almen sygdomsfølelse, træthed, kvalme og mavesmerter i leverregionen samt eventuel gulfarvning af huden og mørk urin⁴. Cirka 80% har et sygdomsforløb så mildt, at infektionen ikke bliver opdaget. Af alle HCV smittede udvikler ca. 65% kronisk infektion (Figur 2). Selv patienter med kronisk HCV infektion har sjældent symptomer. De eventuelle symptomer er ofte uspecifikke i form af træthed, irritabilitet, kvalme, hovedpine, muskel- og ledsmerter, madlede og mavegener¹⁸. Kun få patienter udvikler kronisk leversygdom med leversvigt og/eller HCC. Disse senkomplikationer optræder mange år efter smitte (Figur 2).

FIGUR 2

Hepatitis C virus (HCV) infektionens forløb



Prognostiske faktorer

Der er overvejende enighed om, at f.eks. et stort alkoholindtag (>50g/dag) medfører en hurtigere sygdomsudvikling¹⁹ og dermed en højere risiko for at udvikle cirrose og HCC²⁰. Betydningen af andre faktorer indflydelse er

fortsat omdiskuteret. Man mener, at køn, alder og immunstatus kan have betydning. Mænd udvikler i højere grad end kvinder en kronisk infektion²⁰. Høj alder påvirker sygdomsforløbet i negativ retning²¹, muligvis fordi naturlige forsvarsmekanismer bliver svækket med alderen²⁰. Patientens medfødte evne til at bekæmpe infektioner har muligvis også betydning⁷. Desuden har patienter med hypogammaglobulinæmi dårligere prognose end andre HCV smittede²².

Gordon og medarbejdere²³ har vist, at patienter, der er smittet ved blodtransfusion, udvikler cirrose i højere grad, end patienter, der er smittet på grund af intravenøst stofmisbrug. Andre undersøgelser har imidlertid ikke kunnet bekræfte, at smitemåden påvirker udviklingen af sygdommen²⁴. En mulig forskel i sygdommens udvikling kan være betinget af mængden af overførte viruspartikler. Denne mængde er mange gange større hos patienter, der modtager blod, end hos i.v. stofmisbrugere, der deler urene kanyler.

Hvilken betydning HCV genotypen har for sygdommens udvikling, er ikke afklaret. Bruno og medarbejdere²⁵ har vist, at genotype 1 i højere grad end de resterende genotyper disponerer til udvikling af HCC, mens andre²⁶ ikke har kunnet påvise en sammenhæng mellem genotypen og graden af sygdomsudvikling.

Man mener, at en samtidig infektion med andre virus som f.eks. hepatitis B virus (HBV) og HIV øger risikoen for udviklingen af alvorlig lever sygdom²⁷ herunder udviklingen af HCC²⁸.

Udvikling fra akut hepatitis til kronisk hepatitis, cirrose, hepatocellulært carcinom og død

Der er gennemført flere undersøgelser, hvor grupper af patienter med et kendt smittetidspunkt – typisk personer, der er smittet ved blodtransfusion – er blevet fulgt i mange år (Tabel 1).

Ved hjælp af disse undersøgelser kan man vurdere, hvor mange patienter med akut HCV infektion, der udvikler kronisk hepatitis, cirrose, HCC eller dør af deres HCV infektion, samt over hvor langt et tidsinterval udviklingen sker. I de fleste undersøgelser fra før 1990 (dvs. før HCV kunne diagnosticeres) var akut hepatitis C defineret ved forhøjelse af leverenzymet ALAT minimum gange 2,5 med samtidig udelukkelse af andre årsager til leverbetændelse herunder andre virus (hepatitis A virus, hepatitis B virus, Epstein-Barr virus og Cytomegalovirus). Tilsvarende er kronisk hepatitis i disse undersøgelser defineret som en forhøjelse af ALAT, 6 til 12 måneder efter den akutte hepatitis opstod.



TABEL 1**Sygdommens forløb – udvikling fra akut til kronisk hepatitis C, cirrose, hepatocellulært carcinom (HCC) og død**

Kilde	Antal patienter	Gennemsnitsalder i år	Smittet ved blodtransfusion (%)	Gennemsnitlig observationsperiode (år)	Patienter, der udvikler kronisk infektion (%;95% CI)	Patienter, der udvikler cirrose (95% CI)	Udvikling af HCC (%)	Dødsfald (%)	Lever-relaterede dødsfald (%)
Alter et al. ⁸	130	i.a.	19	3,1	60 (62;54-70)	-	-	-	-
Tassopoulos et al. ²⁹	12	50	50	1,0	6 (50;22-78)	-	-	-	-
Barrera et al. ³⁰	41	45	100	6,0	31 (76;63-89)	12(2-22)	2,4	-	-
Di Bisceglie et al. ³¹	65	52	100	9,7	45 (69;58-80)	22(11-33)	ingen	33,0	6,0
Koretz et al. ³²	80	52	100	16,0	55 (64;54-74)	10(4-19)	1,1	40,6	2,3
Seeff et al. ³³	568	49	100	18,0	i.a. (49;45-53)	21(18-24)	-	50,5	3,3
Tremolada et al. ³⁴	135	54	100	7,5	104 (77;70-84)	50(41-58)	1,0	2,9	1,4

i.a. : Ikke angivet

CI: Confidens interval (sikkerhedsgrenser)

For ca. 1.000 patienter (Tabel 1), hvor HCV smitten overvejende var sket ved blodtransfusion, blev det i løbet af en (median) periode på 10 år (spændvidde 1-18 år) observeret, at:

- 49-77% havde udviklet kronisk HCV infektion (median 64%)
- 10-50% havde udviklet cirrose (median 21%)
- 1% havde udviklet hepatocellulært carcinom
- 1,4-6% var døde af leverrelaterede årsager (f.eks. leversvigt)

De enkelte undersøgelser omfattede relativt få patienter (mellem 41 og 568). Alter og medarbejderes undersøgelse⁸ (Tabel 1) inkluderede udelukkende patienter, der selv henvendte sig med symptomer på hepatitis. HCV

infektionens generelle forløb kan derfor ikke beskrives ud fra denne undersøgelse. Yderligere fik kun få af patienterne foretaget leverbiopsi og ikke altid ud fra klare retningslinier.

Koretz og medarbejdere³² påviste klinisk cirrose hos 10% (8 ud af 80 patienter), men kun tre fik diagnosen bekræftet ved leverbiopsi. Di Bisceglie og medarbejdere³¹ foretog biopsi hos fire ud af 18 patienter med klinisk cirrose, og Tremolada³⁴ bekræftede ved leverbiopsi udvikling af cirrose hos 13 af 26 patienter.

I flere undersøgelser døde en forholdsvis stor del af patienterne af andre årsager. Gruppen af patienter, for hvem det var muligt at observere sygdommens naturlige udvikling over en tilstrækkelig lang årrække, blev således reduceret. Seeffs undersøgelse³³ viste, at dødeligheden 18 år efter blodtransfusion var ens for de patienter, der efter transfusionen havde fået kronisk hepatitis C og de, der ikke havde. I denne undersøgelse var patienterne med kronisk hepatitis C hovedsagelig ældre mænd, der gennemgik hjertekirurgi. Disse patienter havde stor risiko for at dø af anden sygdom, før deres leversygdom gav anledning til symptomer eller død. Død på grund af leversygdom var en anelse højere (3,5% i forhold til 1,5%) i gruppen af HCV smittede sammenlignet med gruppen af ikke-smittede.

Andre studier af sygdomsforløbet

I Tyskland og Irland er der foretaget undersøgelser af kvinder, der fik injektion af HCV forurenede Rhesus immunglobulin i forbindelse med fødsler.

I den tyske undersøgelse³⁵, som omfattede 350 kvinder, havde 50% udviklet kronisk infektion efter 15 års observation. Leverbiopsi udført hos 152 viste kun lette forandringer, og ingen havde cirrose. Der blev ikke foretaget bestemmelse af HCV genotype.

I den irske undersøgelse³⁶ blev 390 kvinder undersøgt 17 år efter, at de var blevet smittet med HCV genotype 1b; 47% af disse kvinder havde forhøjet ALAT, og 98% havde overvejende lette betændelsesforandringer ved leverbiopsi. Selv om 51% havde tegn på fibrose i leveren, havde kun 2% cirrose.

Grønæk og medarbejdere³⁷ undersøgte, hvordan det efter en mediantid på 23 år (9-28 år) var gået for 178 patienter, der i perioden 1969-85 var indlagt i København med akut non-A, non-B hepatitis. Både dødelighed og sygelighed på grund af cirrose og medicinforgiftning var højere for patienterne end for en køns- og aldersmatchet gruppe danskere uden non-A non-B hepatitis. For hovedparten af patienterne (61%) var smitemåden ukendt, 36% var smittet ved intravenøst stofmisbrug, og 3% ved blodtransfusion. I alt 100 (56%) patienter var i live, 71 (40%) var døde, fem var emigreret, og to kunne ikke findes. Af de 100 patienter, der var i live,



accepterede 37 mænd og 25 kvinder at blive undersøgt på ny. Anti-HCV blev fundet hos 24 patienter (42%), og 19 (33%) var HCV-RNA positive. Elleve (58%) af de 19 patienter med tegn til kronisk HCV infektion havde forhøjede værdier af ALAT. Kun tre af de 19 patienter med HCV RNA i blodet var forud for undersøgelsen bekendt med, at de havde kronisk hepatitis C.

Seeff og medarbejdere³⁸ har publiceret den undersøgelse, der til dato har haft den længste observationstid. En gruppe på 8.568 rekrutter var 45 år tidligere – i perioden 1948-54 – blevet undersøgt for halsbetændelse og gigtfeber, og deres serum var blevet gemt. Sytten (0,2%) af rekrutterne var anti-HCV-positive. Elleve (65%) af de 17 anti-HCV positive personer var HCV RNA positive (10 havde genotype 1b, og hos en kunne genotypen ikke bestemmes).

Lever sygdom eller død på grund af leversygdom forekom hos to (12%) af de 17 anti-HCV positive rekrutter og 205 (3%) af de 8.551 anti-HCV negative rekrutter. For de to anti-HCV positive personers vedkommende var leversygdommen registreret som værende 'kronisk leversygdom og cirrose', og dødsårsagen var registreret som 'leverabsces' og 'følger efter kronisk leversygdom'. For de 205 HCV negative personers vedkommende var årsagen til leversygdom hovedsagelig den samme som for de HCV positive, mens hovedparten af de døde var registreret som havende 'kronisk leversygdom og cirrose'.

HCV infektion og udvikling af cirrose

Tidsintervallet fra HCV smitte til udvikling af kronisk hepatitis og/eller cirrose eller HCC kan bedst beskrives i et langtidsstudie af ubehandlede patienter, der over årene får foretaget gentagne leverbiopsier. Der skal imidlertid være en god grund til at foretage gentagne leverbiopsier, og en sådan undersøgelse må betragtes som værende særdeles vanskelig at gennemføre. Det realistisk udførlige er derfor undersøgelser, hvor man identificerer patienter med HCV infektion, og sammenholder et skøn over sygdomsvarighed med de forandringer, der findes i en leverbiopsi.

TABEL 2
Tidsinterval fra smittetidspunkt til diagnosticering af kronisk hepatitis (KH), kronisk persisterende hepatitis^S (KPH), kronisk aktiv hepatitis^{SS} (KAH), cirrose eller hepatocellulært carcinom (HCC)

Kilde	Kronisk lever-sygdom	Antal patienter med kronisk lever-sygdom	Gennem snits alder (år)	År fra eksposition til diagnosticering af kronisk leversygdom (95% CI)	Kommentarer		
Castells ³⁹	Cirrose HCC	29	IR [#]	24 (19-28) 27 (22-31)	HCC	29,4 ± 12,6 år	efter smitte – patienter uden alkoholmisbrug
						22,7 ± 14,9 år	efter smitte – patienter med alkoholmisbrug
Kiyosawa ⁴⁰	KH Cirrose HCC	45	46	10 (7-13)	HCC	40,2 år	efter smitte for patienter under 35 år på smittetidspunktet
		23	56	21 (17-25)		20,3 år	efter smitte for patienter 35 år eller ældre på smittetidspunktet
		21	63	29 (22-31)			
Poynard ²¹	KH Cirrose	1157	46	12-44	Alder på smittetidspunktet (år)	Forventet tid til udvikling af cirrose (år)	
						<20	44
						21-30	38
						31-40	30
						41-50	20
>50	12						
Roudot-Thoraval ⁴¹	KH cirrose (21,4%)	2500	45 ^{££}	<5 til ≥15	Alder på smittetidspunktet (år)	Forventet tid til udvikling af cirrose (år)	
						<20	6,3
						21-30	8,2
						31-40	18,5
						41-50	26,5
>50	43,3						
Roberts ⁴²		59 ⁺	37	<5 ^a	Kronisk aktiv hepatitis eller cirrose blev diagnosticeret hos 8% af hele gruppen og hos 16,7% af de patienter med infektion i mere end 10 år. (Ingen udviklede cirrose inden for de første 10 år)		
Takahasi ⁴³	KPH	35	41	12 (8-16)			
	KAH2A	23	46	18 (13-23)			
	KAH2B	39	55	23 (20-26)			
	Cirrose	19	56	24 (20-27)			
Tong ⁴⁴	KPH KAH Cirrose HCC	27 30 60 14	IR IR IR IR	14 (9-18) 18 (14-22) 21 (18-23) 28 (22-34)	Tidsinterval fra BT* til udvikling af	< 50 år ved BT*	> 50 år ved BT*
					KPH	20,4	10,7
					KAH	23,6	9,8
					Cirrose	31,5	14,7
					HCC	31,5	14,7
Watson ⁴⁵	KH	75 [£]	39	14 [#]			
	Cirrose		61	19 ⁺			
	HCC		67	<45 (3 ppt.) [#]			

S: En form for kronisk hepatitis, der ikke umiddelbart vil udvikle sig til cirrose – **SS:** En form for kronisk hepatitis hvor levercelledød hurtigere vil give anledning til bindevævsdannelse og cirrose – **IR #:** Gennemsnitsalderen ikke registreret – **££:** For samtlige 6664 patienter, der indgik i undersøgelsen – **+**: Varighed estimeret i 59 af 63 patienter – **BT*:** Blodtransfusion – **£:** Patienter med leverbiopsier – **#:** Mere end 5 år for 73% af patienter; i data taget fra figurerne – **CI:** Confidence interval (sikkerhedsgrenser)

For ca. 4.000 patienter, der var inkluderet i studier med en observationstid på 10 til mere end 45 år, fandt man en højere risiko for udvikling af cirrose jo højere alder på smittetidspunktet (Tabel 2).

I Castells undersøgelse³⁹ skete udviklingen til HCC over ca. 22 år (8 - 39 år) ved et samtidigt betydeligt alkoholmisbrug, og over ca. 29 år (17 - 41 år) uden alkoholmisbrug.

Poynard og medarbejdere²⁰ har opstillet en model til vurdering af sygdommens udvikling. Den årlige udvikling af fibrose blev beregnet ud fra en enkelt leverbiopsi pr. patient i en gruppe af patienter, for hvem smittetidspunktet var kendt. Patienterne blev delt i tre grupper: En tredjedel med 'hurtig' udvikling af cirrose (tid fra infektion til cirrose <20 år), en tredjedel med 'moderat hurtig' udvikling af cirrose (20 - 50 år) og en tredjedel med 'langsom' udvikling (>50 år). Den mediane tid fra smitte til udvikling af cirrose var 30 år. Modellen viser, at cirrose ikke udvikles med en konstant hastighed. Udviklingen afhænger af alder og sygdomsvarighed. Cirrose udvikles hurtigere med stigende alder, og jo længere tid sygdommen har været.

HCV infektion og udvikling af hepatocellulært carcinom

Kronisk HCV infektion er forbundet med en øget risiko for HCC. De fleste tilfælde opstår hos patienter, der allerede har cirrose. Når der først er udviklet cirrose, udvikles HCC blandt 1-4% pr. år⁴⁶. Udvikling af HCC ses sjældent hos patienter, der ikke udvikler cirrose⁴⁷.

HCV er ikke i stand til at trænge ind i værtscellernes arvemasse⁴⁸. Men HCV kan påvises i HCC-væv og omgivende levervæv⁴⁹. Dette tyder på, at en vedvarende forekomst af virus er en vigtig faktor for udvikling af denne type af leverkræft. Det skyldes formentlig, at hepatitis C virus giver anledning til levercelledød. Dette giver igen anledning til levercellenydannelse, som giver risiko for mutationer, der kan give anledning til udvikling af kræft⁵⁰.

HCC udvikles hyppigere blandt mænd end blandt kvinder og hyppigere blandt ældre end blandt unge. Kew og medarbejdere⁵¹ har vist, at patienter, der har en samtidig infektion med HCV og HBV, har en 82,5 gange så stor risiko (relativ risiko) for at udvikle HCC sammenlignet med en køns- og aldersmatchet kontrolgruppe. Den relative risiko for at udvikle HCC var 6,6, hvis patienterne kun var inficeret med HCV. Patienter med HCC vil dø inden for en to-års periode, med mindre de kan gennemgå en levertransplantation.

Konklusion

Forløbet af kronisk hepatitis C er ikke fuldkomment belyst, men det kan på baggrund af den aktuelle viden konkluderes, at:

- Efter smitte med HCV vil ca. 65% udvikle kronisk infektion
- Kronisk HCV infektion kan – over en lang årrække – medføre kronisk leversygdom
- Visse prognostiske faktorer – stort alkoholindtag, mandligt køn, højere alder og samtidig infektion med HBV og/eller HIV – kan medvirke til en hurtigere udvikling af sygdom
- Cirka 20% af patienter med kronisk hepatitis C udvikler cirrose efter mere end 20 års sygdom
- Af de, der udvikler cirrose, vil ca. 1-4% pr. år udvikle HCC
- Størsteparten af de patienter, der udvikler HCC, vil dø inden for få år, med mindre de modtager en ny lever ved transplantation



3

Forekomst af hepatitis C i den danske befolkning

Hyppigheden af en sygdom kan beskrives på to måder:

1. Hvor mange *har* sygdommen (prævalens)
2. Hvor mange *får* sygdommen (incidens)

Prævalens er antallet af syge på et givet tidspunkt i en gruppe af befolkningen. Ved angivelse af prævalens skal både tidspunkt og gruppen af undersøgte være specificeret. Angives en prævalens af hepatitis C, vil det dreje sig om prævalensen af diagnosticerede tilfælde.

Incidens angiver hyppigheden af nye sygdomstilfælde. Incidens afhænger af gruppen af undersøgte, og det tidsrum, hvor sygdomstilfældene er opstået. Ved angivelse af incidens skal både risikogruppen og tidsrummet, hvori sygdomstilfældene er opstået, være specificeret.

Prævalens og incidens af hepatitis C i Danmark

Der foreligger ingen undersøgelser, der fuldstændigt beskriver prævalensen og incidensen af hepatitis C i den danske befolkning. Ideelt skulle man tage blodprøver af hele befolkningen for at kunne bestemme prævalensen af hepatitis C i Danmark. En sådan undersøgelse er hverken praktisk eller økonomisk realistisk at udføre. Der er dog foretaget undersøgelser i forskellige befolkningsgrupper, der enten har en forventelig høj forekomst af hepatitis C (stofmisbrugere), eller fordi en sådan undersøgelse har tjent et praktisk formål (bloddonorere).

Betinget af smittemåde kan patienter med hepatitis C deles i tre større grupper.

De patienter,

1. der er smittet ved transfusion med blod eller blodprodukter
2. der er smittet ved intravenøst stofmisbrug
3. hvor smittemåden er ukendt

Siden 1991 er alle bloddonorer i Danmark blevet undersøgt (screenet) for forekomst af antistoffer mod hepatitis C. Blod fra en anti-HCV positiv bloddonor bliver kasseret. Gruppen af patienter, der er smittet ved blodtransfusion, vil derfor aftage for med tiden fuldstændig at forsvinde.

Personer, der har et intravenøst stofmisbrug, er den gruppe i befolkningen, der har den højeste prævalens af hepatitis C. Det er også i denne befolkningsgruppe, man vil forvente at se den højeste incidens. De nøjagtige tal for prævalens og incidens i gruppen er dog ukendte.

Antallet af stofmisbrugere i Danmark

Sundhedsstyrelsen oprettede i 1996 et landsdækkende register over stofmisbrugere, der var i metadonbehandling, og har siden da haft mulighed for at følge denne gruppe af befolkningen. Resultaterne bliver offentliggjort i 'Nye tal fra Sundhedsstyrelsen'⁵²⁻⁵⁴. Registreringen af stofmisbrugere, der er i behandling, har sammen med Rigspolitiets tal over narkotikarelaterede dødsfald dannet baggrund for en artikel: 'Skøn over antal dødsfald blandt stofmisbrugere og over antal stofmisbrugere i Danmark'⁵⁵. Der foreligger derudover en publikation om dødsfald blandt stofmisbrugere i perioden 1970-1995⁵⁶.

På baggrund af disse oplysninger skønnes antallet af stofmisbrugere i Danmark at være stabilt omkring 14.000. Der er en dødelighed på ca. 350 stofmisbrugere pr. år, og der er et 'frafald' på grund af afvænnning på ca. 350 stofmisbrugere pr. år. Heraf falder ca. 100 forventeligt tilbage i deres misbrug igen. Tallene er dog behæftet med en betydelig usikkerhed, der til dels er betinget af vanskeligheder med at afgrænse gruppen af stofmisbrugere. Tilgangen af nye stofmisbrugere gennem de seneste ti år lader til at være stabil – ca. 600 pr. år (Else Smith, Epidemiologisk afdeling, Statens Serum Institut; personlig meddelelse).

Prævalensen af kronisk hepatitis C blandt stofmisbrugere

I 1998 blev der i Københavns kommune foretaget en undersøgelse af prævalensen af kronisk hepatitis C blandt stofmisbrugere, der henvendte sig med henblik på at få metadonbehandling⁵⁷. Denne gruppe er hverken repræsentativ for danske eller københavnske stofmisbrugere, idet den kun omfatter de ca. 25% af stofmisbrugere i metadonbehandling, der frivilligt henvendte sig for at deltage i undersøgelsen. Undersøgelsen viste, at mere end 70% af disse stofmisbrugere var blevet smittet med hepatitis C virus inden 25 års alderen. Over 80% af de stofmisbrugere, der oplyste, at de aldrig havde delt sprøjter eller kanyler med andre, var smittet. Det kan tolkes, som at de aldrig plejede at dele sprøjte eller kanyler, eller at de kun har brugt fælles 'værktøj' i form af kokekar, papir etc. i forbindelse med stofindtagelsen.



En undersøgelse⁵⁸ blandt 325 indsatte i fængsler på Fyn 1996-97 bekræftede denne høje prævalens af anti-HCV blandt stofmisbrugere, idet 87% var anti-HCV positive. For ikke-stiknarkomaner var prævalensen 10% og altså hyppigere forekommende end i den øvrige befolkning. Yderligere en dansk undersøgelse⁵⁹ blandt stofmisbrugere bekræfter denne høje prævalens af anti-HCV. Undersøgelserne viser ikke, hvor mange, der havde kronisk infektion eller kronisk hepatitis.

Ifølge de danske undersøgelser, der foreligger, er prævalensen af anti-HCV blandt stofmisbrugere ca. 80%. Med et skønnet antal på 14.000 stofmisbrugere vil der derfor være ca. 11.200 anti-HCV positive stofmisbrugere i Danmark. Heraf vil mindst 65% – 7.280 stofmisbrugere – have kronisk HCV infektion.

Screening af bloddonorer

Landets blodbanker skal hver måned indberette, hvor mange portioner blod, der er tappet, og i hvor mange tilfælde, screening har afsløret donor som værende anti-HCV positiv. Blodbanken skal udfylde en blanket vedrørende køn, alder og risikofaktorer for den person, der er fundet anti-HCV positiv.

Når en person første gang henvender sig som bloddonor, får vedkommende undersøgt en blodprøve for forekomst af antistoffer mod forskellige virus, der kan overføres med blod, blandt andet HCV. En sådan person kaldes en *kandidatdonor*. Der bliver ved dette første fremmøde ikke tappet blod. Ved alle følgende fremmøder bliver personen igen undersøgt for forekomst af virusinfektioner og tappet. Blodet kan anvendes, såfremt der ikke kan påvises antistoffer mod virus. En bloddonor, der tappes gentagne gange, kaldes en *regelmæssig donor*.

Antal anmeldte anti-HCV positive bloddonorer

Epidemiologisk afdeling, Statens Serum Institut, har registeret i alt 111 personer, som i perioden 1994-1999 blev fundet anti-HCV positive ved bloddonorscreening. Toogtyve var donorer, der havde givet blod, før screening for HCV blev indført (1991). De blev screenet ved fornyet henvendelse og fundet anti-HCV positive. Nioghalvfjerds personer var kandidatdonorer. Ti personer var regelmæssige donorer, der havde udviklet antistoffer i den periode, hvor de var bloddonorer. Der er ikke påvist anti-HCV ved screening af nogen regelmæssig donor siden 1998 (Tabel 3).

Overvågningen viser altså et fald i antallet af kandidatdonorer, der får påvist anti-HCV.

TABEL 3**Anti-HCV positive personer ved bloddonorscreening i perioden 1994-1999**

År	HCV-positive kandidatdonorer		HCV-positive regelmæssige donorer	
	Antal	(‰)*	Antal	(‰)**
1994	16	(0,64)	3	(0,0115)
1995	19	(0,76)	2	(0,0076)
1996	15	(0,60)	1	(0,0038)
1997	11	(0,44)	4	(0,0153)
1998	9	(0,36)	0	(0,0000)
1999	9	(0,36)	0	(0,0000)
Total	79	-	10	-
Gennemsnit pr. år	-	(0,53)	-	(0,0064)

* Promille af det skønnede antal årlige kandidatdonorer på ca. 25.000

** Promille af det skønnede antal regelmæssige donorer i perioden 1994 til 1999 på ca. 260.000

Prævalensen af kronisk hepatitis C blandt danske bloddonorer

Bedømt ud fra screening af bloddonorerne er prævalensen af anti-HCV positive 0,008%. Det svarer til 111 anmeldte personer blandt bloddonorerne over en seksårig periode.

I 1996 blev der, på anbefaling af Sundhedsstyrelsen, foretaget en såkaldt hepatitis C-lookback undersøgelse i Danmark⁶⁰. Ved denne undersøgelse opsporede man personer, der havde modtaget blod eller blodprodukter fra de anti-HCV positive donorer, der blev fundet, da screening for forekomst af anti-HCV blev indført i 1991. Formålet var at opgøre antallet af personer, der ved transfusion var blevet smittet med hepatitis C, før screening blev indført.

Undersøgelsen⁶⁰ viste, at 0,07% (193 af 283.744) af de danske donorer, der var registreret i 1991, var anti-HCV positive. Blod fra 150 af disse 193 anti-HCV positive donorer var blevet givet til 1.018 personer. Heraf var 288 (29%) stadig i live. Ethundredeatten af disse personer blev ikke kon-

taktet på grund af høj alder eller alvorlige sygdomme. Af 157 undersøgte modtagere af muligt hepatitis C inficeret blod, var 128 (82%) anti-HCV positive, og 88 (56%) HCV RNA positive.

Et engelsk studie⁶¹ undersøgte for nylig 5.579 modtagere af i alt 21.923 portioner anti-HCV *negativt* blod for overførsel af smitte med HCV. Ikke én var blevet smittet.

De 0,07% anti-HCV positive bloddonorer, der blev fundet, da screening af donorer for HCV blev indført, kan desuden danne baggrund for et forsigtigt skøn over forekomsten af HCV i 'normalbefolkningen'. Hvis man forudsætter, at ca. 4 millioner personer har en alder, der matcher bloddonorgruppens, når man frem til, at knap 3.000 personer er anti-HCV positive, og at 65% heraf – 1.950 personer – har kronisk HCV infektion.

Prævalensen af hepatitis C i andre grupper af befolkningen

En dansk undersøgelse⁶² af prævalensen af hepatitis C blev gennemført i København blandt personer, der blev indlagt på H:S Hvidovre Hospital i marts eller april måned 1994. I alt 1,5% (7 af 466 deltagende personer) var anti-HCV positive, og 1,1% (5 af de 7) var ligeledes HCV-RNA positive.

En anden undersøgelse⁵⁹, der blev gennemført blandt danske homoseksuelle mænd, viste at 1,4% (2 ud af 147) var anti-HCV positive.

WHO anslår, at prævalensen af kronisk hepatitis C er 3% på verdensplan, og at 170 millioner mennesker er kronisk inficerede med risiko for at udvikle levercirrose og/eller HCC⁶³.

Danmarks Statistik har registreret antallet af indvandrere i Danmark⁶⁴. Hvis man sammenholder dette tal med WHO's tal for prævalensen af anti-HCV i de lande, indvandrerne kommer fra, kan man danne sig et indtryk af, hvor mange med anden etnisk baggrund i Danmark, der er anti-HCV positive (Tabel 4). For nogle landes vedkommende er prævalensen kun bestemt ud fra en enkelt undersøgelse. Tabellen viser, at antallet af anti-HCV positive med anden etnisk baggrund således beregnet er ca. 3.000 personer. Heraf må ca. 65% – 1.950 personer – have kronisk HCV infektion. Og for disse personer gælder det, at kun en lille del er diagnosticeret.

TABEL 4

Skøn over antal HCV-positive indvandrere i Danmark pr. 1. jan. 1999. I tabellen er inkluderet de lande, hvorfra det samlede antal anti-HCV positive personer er 50 eller højere

Indvandret fra	Anti-HCV prævalens	Antal indvandrere i DK	Antal anti-HCV-positive indvandrere i DK
Jugoslavien	1,40%*#	32.199	450
Polen	1,40%	10.234	143
Tyrkiet	1,50%	28.207	423
Egypten	18,10%	1.223	221
Somalia	0,97%	10.669	103
USA	1,80%	5.541	98
Irak	0,50% *	10.791	54
Libanon	7,90%	11.629	919
Pakistan	2,40%	9.693	233
Vietnam	6,10%	8.070	492
TOTAL			3.136

* Tallene for HCV prævalens baseret på én undersøgelse

Tallene stammer kun fra Kroatien

National overvågning

Individuelle anmeldelser af hepatitis C infektion

I henhold til Sundhedsstyrelsens bekendtgørelse om anmeldelse af smitsomme sygdomme⁶⁵ med henvisning til lov om foranstaltninger mod smitsomme sygdomme (lov nr. 14 af 21. marts 1979) samt lov bekendtgørelse (nr. 426 af 19. august 1976) om udøvelse af lægegerning, er akut HCV infektion anmeldelsespligtig. Danske læger har således siden 1991 ved lov haft pligt til at meddele Epidemiologisk afdeling, Statens Serum Institut, hvilke patienter, de diagnosticerer med akut hepatitis C. Siden 1994 har landets læger været opfordret til også at indberette, når de fandt patienter med kronisk hepatitis C⁶⁶, men først fra 1. maj 2000 har anmeldelsen af kronisk hepatitis C været lovpligtig.

Antal individuelt anmeldte tilfælde

I registeret i Epidemiologisk afdeling, Statens Serum Institut, er der ved indgangen til år 2000 registreret 344 personer med akut hepatitis C over en otteårig periode (1991-1999). Tabel 5 viser fordelingen i perioden 1991-1999. Nye anmeldte tilfælde af akut hepatitis C varierer fra 67 i 1995 til 14 i 1999. Antallet er faldet år for år. Andelen, der kan tilskrives intravenøst stofmisbrug, har været høj, men svingende, og udgjorde 86% i 1999. Antallet af intravenøse stofmisbrugere, anmeldt med akut hepatitis C, toppede i 1993 med 49 tilfælde. Herefter er set et fald til 12 tilfælde i 1999.

I registeret i Epidemiologisk afdeling, Statens Serum Institut, er der endvidere for perioden 1994-1999 i alt anmeldt 642 personer med kronisk hepatitis C (ikke vist i tabel). Hovedparten er intravenøse stofmisbrugere.

TABEL 5**Anmeldte tilfælde af akut hepatitis C samt antal og (%) intravenøse stofmisbrugere i perioden 1991-1999**

	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
Antal hepatitis C*	27	31	65	56	67	31	28	25	14
Antal stofmisbrugere (%)	12 (44)	23 (74)	49 (75)	38 (68)	39 (58)	20 (65)	21 (75)	15 (60)	12 (86)

* Blandt anmeldte tilfælde af akut hepatitis C indgår 101 personer (heraf 90 intravenøse stofmisbrugere), som blev vurderet at have samtidig akut hepatitis B og C.

Andre kilder til national overvågning

I mange år er alle personer, der er udskrevet fra et sygehus med diagnosen akut eller kronisk hepatitis C, blevet registreret i Sundhedsstyrelsens Landspatientregister. I forbindelse med udarbejdelsen af herværende rapport søgte man Datatilsynet om tilladelse til udtræk fra Landspatientregisteret.

Udtræk fra Landspatientregisteret i perioden 1994-1999 viser, at:

- I alt 1.859 patienter blev udskrevet med diagnosen kronisk hepatitis C (DB 18.2) i perioden 1994-1999
- Antallet af udskrevne patienter og det totale antal sengedage blev fordoblet i denne periode
- Det gennemsnitlige antal sengedage pr. udskrevet patient forblev stationært – 10 dage (Tabel 6)

På baggrund af disse tal kan man få et indtryk af – men langt fra et fuldstændigt tal for – antallet af tilfælde med kronisk hepatitis C. Tallene er formentlig minimumstal. Man må antage, at en stor del af de kronisk HCV inficerede ikke bliver diagnosticeret, og derfor ikke bliver registreret.

TABEL 6**Udtræk fra Landspatientregisteret for patienter udskrevet med diagnosen kronisk hepatitis C (DB 18.2) i perioden 1994-1999**

År	Antal indlagte patienter	Totalt antal sengedage	Gennemsnitligt antal sengedage pr. indlagt patient
1994	200	1.884	9.4
1995	247	2.572	10.4
1996	292	2.341	8.0
1997	343	3.483	10.2
1998	359	3.215	9.0
1999	418	3.719	8.9

Konklusion

Det er ikke muligt ud fra danske undersøgelser eller indberetninger at vurdere, hvor mange personer, der i alt er smittet med HCV (prævalens), eller antallet af nye tilfælde af kronisk HCV infektion pr. år (incidens).

Da screeningen af bloddonorer blev indført i 1991, fandt man i bloddonor-korpset en prævalens af anti-HCV på 0,07%. På baggrund heraf skønnes, at knapt 2.000 personer i 'normalbefolkningen' har kronisk HCV infektion. Antallet af nye tilfælde af anti-HCV positive bloddonorer har siden da været lavt, i alt 10 i løbet af en 10-årig periode (Tabel 3).

Blandt stofmisbrugere er prævalensen af anti-HCV mere end 80%, svarende til ca. 11.200 personer. Heraf vil mere end 7.000 have kronisk hepatitis C infektion.

Beregnet ud fra tal fra Danmarks Statistik og WHO er prævalensen af kronisk hepatitis C infektion blandt indvandrere i Danmark i alt ca. 2.000.

Det bedste skøn er, at det hovedsagelig er blandt disse ca. 11.000 personer med kronisk HCV infektion, at behandlingskrævende patienter med kronisk hepatitis C fremover vil findes.



4

Beskrivelse af teknologien – alfa-interferon og ribavirin

Der er i dag enighed om, at en kombinationsbehandling med IFN og ribavirin er den foretrukne behandling af kronisk hepatitis C. Varigheden af behandlingen er 24-48 uger afhængigt af virus genotype samt mængden af virus i blodet. Detaljer i behandlingsplanen er gennemgået nedenfor.

Alfa-interferon

Indtil for nylig var IFN den eneste registrerede behandling i Danmark for patienter med kronisk hepatitis C. IFN er et naturligt forekommende protein, der dels stimulerer immunsystemets bekæmpelse af virusinfektioner og dels har en direkte hæmmende virkning på virus. IFN har også længe været anvendt til behandling af patienter med kronisk hepatitis B infektion. Man regner med, at stoffets binding til cellens overflade udløser en række reaktioner inde i cellen, bl.a. ændring af cellens stofskifte. Den konkrete virkning på virus kendes ikke.

Kronisk hepatitis C bliver behandlet med tre millioner enheder (MU) tre gange om ugen. Patienten oplæres til selv at tage medicinen ved indsprøjtning under huden. Hvis behandlingen har effekt, kan den sædvanligvis måles ved et fald i HCV-RNA i blod inden for uger til få måneder efter behandlingens start. Et vedvarende virologisk respons ses hos ca. 15%.

Influenzalignende symptomer er en af de hyppigste bivirkninger. De forekommer specielt i starten af behandlingen (ca. 58-65%), hvorefter de aftager. Desuden forekommer hårtab (ca. 20%), søvnløshed (ca. 20%), appetitløshed (ca. 15%) og træthed (ca. 40%). Undertiden optræder alvorlige bivirkninger i form af stofskiftepåvirkning (5%), knoglemarvspåvirkning samt svær depression med selvmordstanker (<1%)⁶⁷.

Da der er risiko for alvorlige bivirkninger under behandlingen, møder patienterne til lægesamtale og blodprøvekontrol én gang om ugen i den første måned, og herefter en gang om måneden. De bliver undersøgt for virusmængde målt ved HCV-RNA, for knoglemarvs-, lever- og nyrefunktion samt stofskiftet. Der er vedtagne kriterier for justering af dosis, samt for hvornår der er behov for at afbryde behandlingen på grund af risiko for

alvorlige bivirkninger. Umiddelbar effekt af behandlingen bliver defineret ved fravær af HCV-RNA i blodet ved behandlingens ophør. Varig effekt bliver defineret ved fravær af HCV-RNA seks måneder efter behandlingens ophør.

Ribavirin

Behandling med IFN i kombination med ribavirin til patienter med kronisk hepatitis C blev registreret i EU i maj 1999. Kombinationsbehandling havde da vist væsentlig bedre effekt end IFN alene, både for naive- og relaps-patienter^{68,24}. I den systematiske litteraturoversigt^{69,70}, som er blevet gennemført i forbindelse med herværende rapport, har kombinationsbehandling med ribavirin og IFN vist sig ikke alene at have bedre effekt blandt naive og relaps-patienter, men også blandt patienter, der ikke tidligere har haft effekt af IFN.

Ribavirin er en såkaldt nukleosidanalogue, der virker på forskellige (RNA) virus. Stoffet tages som tablet i en daglig dosis på enten 1.000 eller 1.200 mg, afhængigt af, om patienten vejer under eller over 75 kg. Behandling af patienter med kronisk hepatitis C med ribavirin alene kan reducere ALAT. Men ribavirin har ikke en effekt på HCV RNA i blodet.

Dyreforsøg har vist, at ribavirin, selv ved lave doser, kan give fosterskade (personlig meddelelse, Schering-Plough, 2000). Kvindelige patienter og partnere til mandlige patienter skal derfor undgå graviditet. Behandling med ribavirin må først startes, når der foreligger en negativ graviditetstest. Fertile kvinder og deres partnere skal anvende effektiv antikonception fra kombinationsbehandlingens start til og med seks måneder efter dens ophør.

Bivirkninger ved kombinationsbehandling

Ribavirin medfører nedbrydning af de røde blodlegemer og dermed et fald i blodprocenten. Dette er mest udtalt efter 4 ugers behandling^{71,72}. Kombinationsbehandling medfører blodmangel hos godt 30%⁷⁰ og hos ca. 12% så udtalt, at behandlingen må stoppes^{68,24}. Kombinationsbehandling med ribavirin og IFN medfører oftere forpustethed, kløe, kvalme, appetitløshed samt søvnforstyrrelser – end behandling med IFN alene^{69,72}. I tilfælde af bivirkninger kan man reducere dosis. Undertiden må behandlingen afbrydes helt. Dette sker, hvis der opstår tegn på hjerte- eller nyresygdom, eller svær depression med risiko for selvmordsforsøg. I RKF med kombinationsbehandling med ribavirin og IFN forekom alvorlige bivirkninger hos 2-4%. Hos ca. 1% af patienterne var problemerne livstruende^{68,69,73}. Der er således hyppigere behov for at afbryde behandlingen ved kombinationsbehandling (10-12%) end ved IFN alene (8%)^{70,73}.



IFN og ribavirin synes at forstærke hinandens virkning⁷⁴. En konsensusrapport fra 'European Association for the Study of the Liver' publiceret i 1999⁶⁷ anbefaler, at naive patienter får tilbudt kombinationsbehandling i 6 eller 12 mdr. afhængigt af genotype samt virusmængde i blodet. Dette under forudsætning af, at der ikke er kontra-indikationer. Hos patienter med HCV genotype 1 samt høj virusmængde i serum (>3,5 mill. viruskopier/ml) bliver behandlingen afbrudt, hvis ikke HCV-RNA er negativ senest 6 måneder efter behandlingens start⁶⁹. Patienter med HCV genotype 1 og lav viræmi (<3,5 mill. viruskopier/ml) og patienter med HCV genotype 3 bliver behandlet i 6 måneder.

Ressourceforbrug

Alle personer, der får diagnosticeret HCV infektion hos deres praktiserende læge, bør henvises til vurdering på en hospitalsafdeling, hvor lægerne har kompetence til at varetage behandling af patienter med kronisk HCV infektion. På baggrund af blodprøver og leverbiopsi bliver graden af leversygdom fastslået. Behovet for leverbiopsi som vejledning i spørgsmålet om behandling kan diskuteres, men aktuelt er der enighed om, at der bør foretages biopsi, således at graden af leversygdom er kendt⁶⁷. Risikoen for alvorlige komplikationer ved leverbiopsi bør være under 1/1.000, når den foretages på afdelinger, hvor lægerne har rutine i at udføre proceduren⁷⁵.

Hvis behandling bliver iværksat, er de direkte udgifter til medicin afhængige af behandlingens varighed (Tabel 7). Dosis af IFN er uafhængig af patientens vægt. Derimod skal ribavirin doseres i forhold til patientens vægt (over eller under 75 kg), hvilket influerer på prisen. Pris for medicinudgifter for IFN alene og kombinationsbehandling fremgår af tabel 7 nedenfor. Ud over medicinudgifter skal medregnes et antal kontrolbesøg til en samlet udgift af 1.430 kr. pr. gang. Disse udgifter er ikke medregnet i tabellen.

TABEL 7

Direkte medicinudgifter til behandling med enten IFN alene eller kombinationsbehandling med IFN og ribavirin. Behandlingsvarighed for kombinationsbehandling 24 uger (ved genotype 1 med lav viræmi og non-1) eller 48 uger (ved genotype 1 og høj viræmi). Ribavirin doseres afhængigt af vægt.

Behandlingstype	Vægt (kg)	Varighed (uger)	Udgift til medicin (2000 DKK)
IFN alene	-	48	42.770
IFN og ribavirin	≤75	24	65.848
IFN og ribavirin	>75	24	74.918
IFN og ribavirin	≤75	48	131.696
IFN og ribavirin	>75	48	149.836

(IFN indgives med flerdosispen – danske priser, apotekernes udsalgspris, 2000)

Efter endt behandling bør patienten følges først hver tredje måned, og derefter hvert halve år. Såfremt der ikke er opnået effekt af behandlingen, bør patienten fortsat følges med speciel fokus på evt. udvikling af fibrose og cirrose. Det anbefales at foretage leverbiopsi hvert 4.-5. år⁶⁷.

5

Vurdering af effekten af kombinationsbehandling med IFN og ribavirin

Som et selvstændigt projekt i forbindelse med herværende rapport er der foretaget en vurdering af effekten af kombinationsbehandling med IFN og ribavirin^{69,70}. Vurderingen tog udgangspunkt i en række videnskabelige forsøg, hvor patienter med kronisk hepatitis C var randomiseret til enten at få kombinationsbehandling med IFN og ribavirin eller til at få behandling med IFN alene.

Formålet var at give den bedste vurdering af *effekten* af og *bivirkningerne* til kombinationsbehandling sammenlignet med behandling med IFN alene.

Den systematiske litteraturoversigt

Vurderingen blev udført som en systematisk litteraturoversigt inden for rammerne af det internationale Cochrane samarbejde.

Principperne for udarbejdelse af en systematisk oversigt er:

- Arbejdet bliver udført i henhold til en forsøgsprotokol, der i denne sammenhæng er accepteret af Cochrane samarbejdets lever-galdevsgruppe og publiceret elektronisk i Cochrane Biblioteket ('The Cochrane Library')
- Dernæst bliver alle videnskabelige artikler, der beskriver de gennemførte randomiserede kliniske forsøg (RKF), identificeret og vurderet
- Resultaterne af de enkelte RKF bliver samlet i en overordnet analyse, en såkaldt meta-analyse. I meta-analysen bliver effekten af behandlingen beregnet ud fra det totale antal patienter, der har haft effekt af behandlingen, i forhold til det totale antal behandlede patienter.

Den aktuelle systematiske oversigt inkluderede RKF, i hvilke patienter med kronisk hepatitis C var randomiseret til IFN og ribavirin eller IFN alene^{69,70}. Både naive patienter, relaps-patienter og non-responder patienter blev inkluderet. Patienter, som samtidig havde hepatitis B, HIV infektion eller tegn på leversvigt, blev ikke inkluderet.

RKF blev inkluderet i oversigten, uanset hvilke doser IFN og ribavirin, der var givet, og uanset varighed af behandlingen. RKF blev også inkluderet uafhængigt af sprog og publikationsform (artikel i et videnskabeligt tidsskrift eller abstract).

Anvendte mål for behandlingseffekt

Der blev i oversigten anvendt flg. primære mål for behandlingseffekt:

1. Virologisk respons (tab af virus fra blodet) ved behandlingsophør
2. Vedvarende (6 måneder efter behandlingsophør) virologisk respons
3. Antal tilfælde af alvorlig leversygdom (cirrose, hepatocellulært carcinom) eller behov for levertransplantation
4. Antal dødsfald (uanset årsag)

Effekten af behandling blev desuden vurderet bedømt ved (sekundære effektmål):

1. Normalisering af ALAT ved behandlingsophør
2. Vedvarende (6 måneder efter behandlingsophør) normalisering af ALAT
3. Mindskning i betændelses- og bindevævsforandringer i leveren
4. Forbedring af livskvalitet
5. Forekomst af bivirkninger til behandlingen

Litteratursøgning

Elektronisk litteratursøgning blev udført i følgende litteraturdatabaser:

- The Cochrane Hepato-Biliary Group
- Controlled Trials' Register
- The Cochrane Library Controlled Trials' Register
- MEDLINE
- EMBASE

Yderligere RKF blev identificeret ved en gennemgang af referencelisterne fra de fundne videnskabelige artikler. Derudover blev der rettet forespørgsel både til forfatterne af de videnskabelige artikler og til de lægemiddelfirmaer, som producerer IFN og/eller ribavirin.



Kvalitetsvurdering af de enkelte RKF

For hvert RKF blev kvaliteten af den anvendte videnskabelige metode vurderet ud fra, om i) randomiseringen var korrekt udført, og ii) forsøget var dobbelt blindet^{76,77}.

De inkluderede RKF blev delt i fire grupper: forsøg, der havde korrekt randomisering med eller uden dobbelt blinding, og forsøg, der var dobbeltblinde med eller uden korrekt randomisering.

Statistisk behandling af data

Alle analyser blev udført i henhold til det såkaldte ‘intention-to-treat’ princip. Med dette analyseprincip bliver der gjort rede for alle patienter, der indgår i forsøget. Dette uanset om patienten har ønsket at stoppe behandlingen, eller om behandlingen har måttet afbrydes, f.eks. pga. bivirkninger. ‘Intention-to-treat’ princippet bliver anvendt for at undgå at overvurdere effekten af behandlingen. Dette analyseprincip giver desuden resultater, der kommer tættest muligt på det, man vil kunne opnå i almindelig klinisk praksis. Appendix 2 giver en mere detaljeret og teknisk beskrivelse af de gennemførte analyser.

Resultater

Elektroniske litteratursøgninger identificerede 1.032 publikationer. Yderligere 123 publikationer blev identificeret via gennemgang af videnskabelige artikler og tidsskrifter. Af de i alt 1.155 publikationer blev 678 umiddelbart udelukket, fordi de var ‘dubletter’ eller oplagt irrelevante.

Af de resterende 477 publikationer blev der udelukket:

- 210 oversigtsartikler og grundvidenskabelige studier
- 93 ikke randomiserede studier
- 55 RKF, som ikke opfyldte de specificerede kriterier for at indgå i oversigten

Femogtyve publikationer kunne ikke inkluderes i oversigten, enten fordi relevante resultater ikke er omtalt, eller fordi det er usikkert, om forsøgene var randomiserede. Fem RKF, der opfyldte inklusionskriterierne, var på opgørelsestidspunktet stadig i gang. De resterende 89 publikationer beskrev 48 RKF, der opfyldte kriterierne for at blive taget med i oversigten.

Inkluderede RKF

I alt 6.585 patienter blev i de 48 RKF randomiseret til behandling med IFN og ribavirin eller IFN alene. Enogtyve RKF (44%) var publiceret som abstracts; resten som videnskabelige artikler. Forsøgsresultaterne blev publiceret i perioden fra januar 1995 til august 2000.

Den planlagte behandlingsvarighed var mellem 6 og 52 uger (median^{§1} 26 uger). I 20 RKF blev patienterne fulgt til behandlingsophør, og i 28 RKF blev patienterne fulgt imellem 12 til 96 uger efter behandlingsophør (median 24 uger). Der blev anvendt følgende forskellige doseringer af IFN: 3 millioner enheder (MU) 3xugl. i 22 RKF, 6 MU 3xugl. i 18 RKF, 4,5 MU 3xugl. eller 5 MU 3xugl. i 8 RKF – med eller uden ribavirin. Dosis af ribavirin var i 34 RKF 1.000-1.200 mg/dag, i 10 RKF var den 600-800 mg/dag, og i 4 RKF anvendtes 14-15 mg/kg/dag.

Patienternes gennemsnitsalder var 43 år. Den mediane andel af patienter med cirrose var 13% (fra 0 til 52%). Den mediane andel af mænd var 64% (fra 20 til 100%). Den mediane andel af patienter med HCV genotype 1 var 59% (fra 0 til 100%).

Femten RKF omfattede naive patienter, 6 RKF omfattede relaps-patienter, 15 RKF omfattede non-responder patienter. Ti RKF omfattede både relaps- og non-responder patienter. Et RKF omfattede både naive og relaps-patienter. I et RKF oplyste forfatterne ikke, om de inkluderede patienter var naive, relaps- eller non-responder patienter.

Kun 5 RKF var både dobbelt blindede og havde gennemført korrekt randomisering.

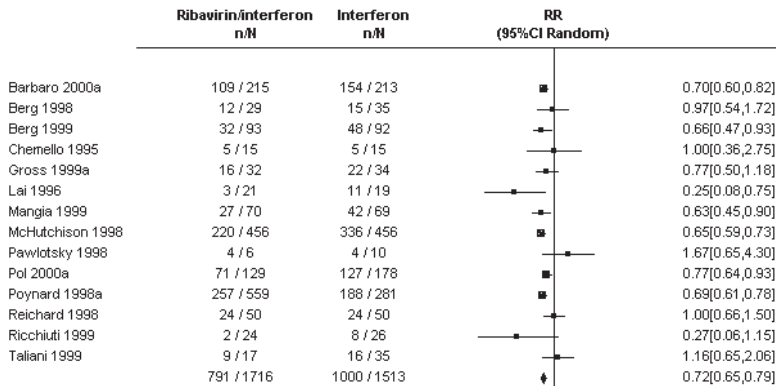
Effekt af kombinationsbehandling

Andelen af naive patienter, der havde virologisk respons ved behandlingens ophør, var 54%, i forhold til 34% af de, der fik IFN alene. Risikoen for, at naive patienter ikke havde virologisk effekt ved behandlingsophør, var dermed 28% lavere efter kombinationsbehandling sammenlignet med IFN alene (Figur 3).

1. [§] Medianen angiver det tal, der deler gruppen i to lige store antal

FIGUR 3

Effekten af kombinationsbehandling med IFN og ribavirin i forhold til IFN alene hos tidligere ubehandlede patienter. Effekten er vurderet ud fra virologisk respons (HCV-RNA negativ) ved behandlingens afslutning, og er udtrykt ved forholdet mellem risikoen for ikke at have effekt af den ene behandling i forhold til risikoen for ikke at have effekt af den anden behandling (relativ risiko).

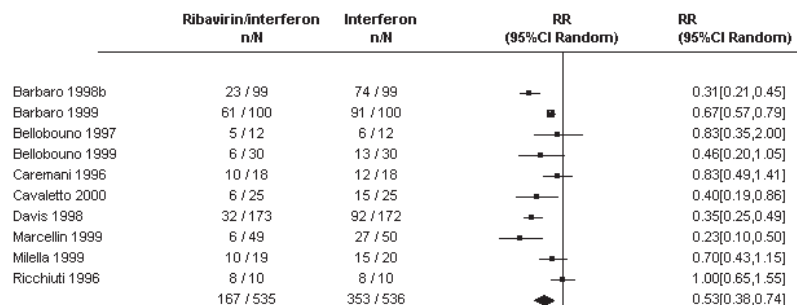


Ved behandlingsophør var der virologisk effekt hos henholdsvis 69% og 34% af relaps-patienterne og 31% og 13% af non-responder-patienterne. Risikoen for, at relaps- og non-responder patienter ikke havde en virologisk effekt, var dermed reduceret med hhv. 47% (Figur 4) og 17% (Figur 5) efter kombinationsbehandling.

Seks måneder efter behandlingens ophør var andelen af naive patienter med virologisk effekt øget fra 13% til 37% (Figur 6). Hos relaps-patienter var andelen øget fra 10% til 43% (Figur 6). Hos non-responder-patienter var andelen øget fra 2% til 15% (Figur 6). Alle forskellene var statistisk signifikante.

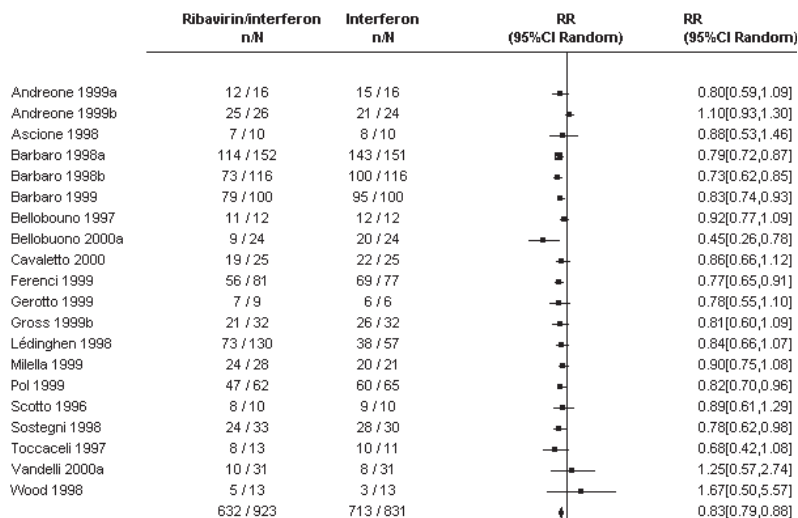
FIGUR 4

Effekten af kombinationsbehandling med IFN og ribavirin i forhold til IFN alene hos patienter, der tidligere har haft en forbigående effekt af IFN. Effekten er vurderet ud fra virologisk respons (HCV-RNA negativ) ved behandlingens afslutning, og er udtrykt ved forholdet mellem risikoen for ikke at have effekt af den ene behandling i forhold til risikoen for ikke at have effekt af den anden behandling (relativ risiko).



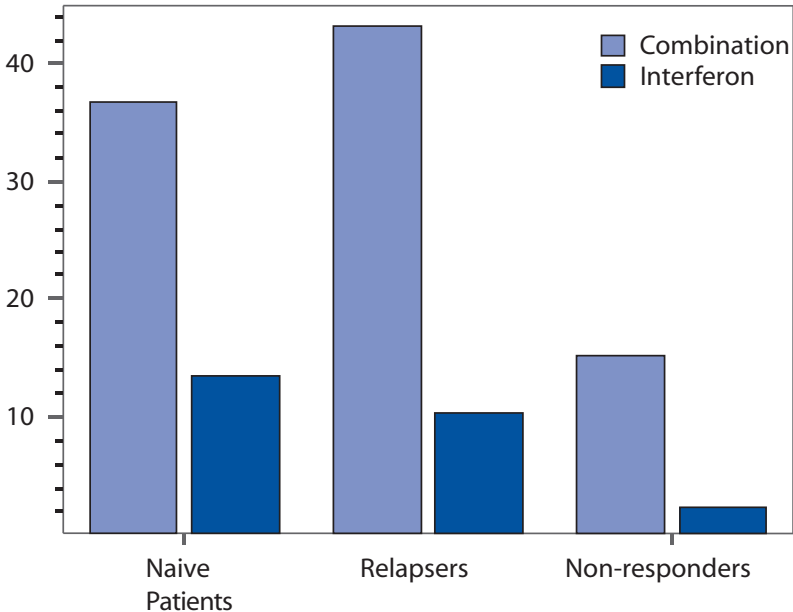
FIGUR 5

Effekten af kombinationsbehandling med IFN og ribavirin i forhold til IFN alene hos patienter, der tidligere uden effekt har været behandlet med IFN. Effekten er vurderet ud fra virologisk respons (HCV-RNA negativ) ved behandlingens afslutning og er udtrykt ved forholdet mellem risikoen for ikke at have effekt af den ene behandling i forhold til risikoen for ikke at have effekt af den anden behandling (relativ risiko).



FIGUR 6

Andelen af patienter, der 6 måneder efter afsluttet behandling har virologisk effekt (HCV-RNA negativ) af kombination af IFN og ribavirin eller IFN alene. Der er angivet resultater for både tidligere ubehandlede patienter (naive patienter), patienter der har haft forbigående effekt af tidligere IFN behandling (relaps-patienter), og for patienter, der ikke har haft effekt af behandling med IFN (non-respons-patienter).

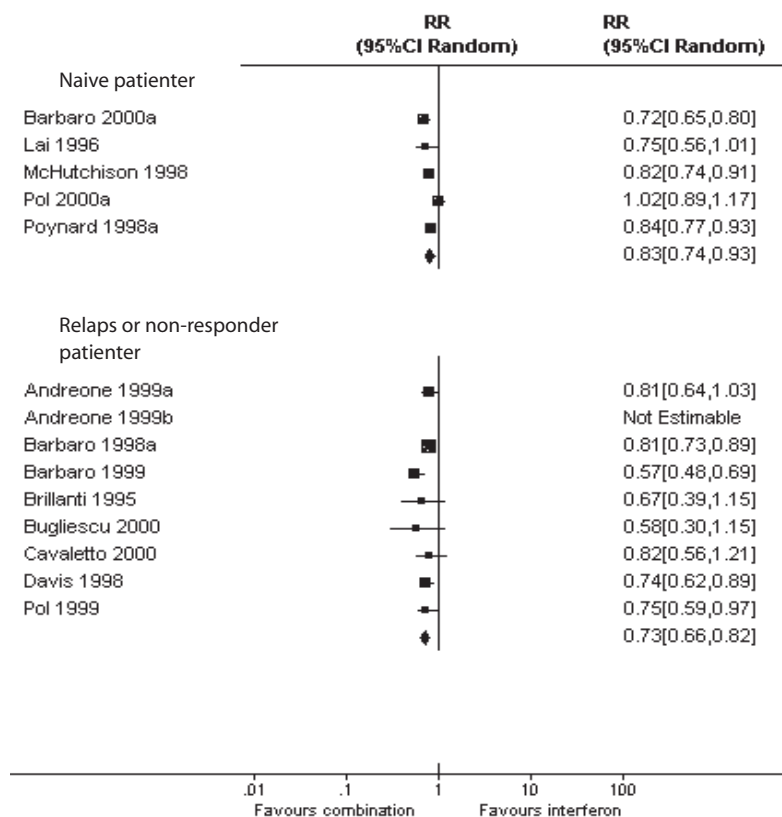


Ingen af studierne var designet til at vurdere, om kombinationsbehandling i forhold til IFN alene påvirkede sygelighed og dødelighed. Der forekom to dødsfald pga. ulykke – ét under hver af de to behandlinger. Én patient, der fik behandling med IFN alene, begik selvmord. Og én patient, der blev behandlet med IFN alene, udviklede HCC. I alt 18 patienter udviklede cirrose (bedømt ved leverbiopsi). Den samlede forekomst af leversygelighed og død havde en statistisk tendens til at være lavere blandt patienter, der fik kombinationsbehandling (Peto odds ratio 0.45 [0.19-1.06], P=0.07).

For alle tre patientgrupper havde kombinationsbehandling en statistisk signifikant bedre effekt på normalisering af ALAT – både ved behandlingens ophør og 6 måneder efter. Kombinationsbehandling øgede chancen for at have forbedring i levervævet (Figur 7).

FIGUR 7

Effekten af behandling med kombination af IFN og ribavirin i forhold til IFN alene på vævsforandringer i leveren. Der er angivet resultater for både tidligere ubehandlede patienter, patienter, der har haft forbigående effekt af tidligere IFN behandling, og for patienter, der ikke har haft effekt af behandling med IFN. Effekten er udtrykt ved forholdet mellem risikoen for ikke at have effekt af den ene behandling i forhold til risikoen for ikke at have effekt af den anden behandling (relativ risiko).



Et enkelt forsøg⁷⁸, som omfattede non-responder og relaps-patienter, undersøgte behandlingens effekt på oplevelsen af livskvalitet. Kombinationsbehandling havde en signifikant effekt på nogle aspekter beskrevet som ‘bodily pain’, ‘general health’, ‘social functioning’, og ‘mental health’. Ingen af de fundne RKF havde undersøgt oplevelsen af livskvalitet hos naive patienter eller hos non-responder-patienter.

Bivirkninger

Blandt patienter, der fik kombinationsbehandling, var der et statistisk signifikant øget antal, der fik afbrudt behandlingen, set i forhold til patienter, der fik IFN alene (12% mod 8%, relativ risiko 1.28 [95% CI 1.07-1.52]). Det var tillige oftere nødvendigt at reducere medicindosis hos de patienter, der fik kombinationsbehandling end hos de, der fik IFN alene (11% mod 5%, relativ risiko 2.44 [95% CI 1.58-3.75]).

Patienter, der fik kombinationsbehandling, fik oftere blodmangel end de, der fik IFN alene (31% mod 1%, relativ risiko 16.67 [95% CI 5.68-48.89]).

Risikoen for depression var derimod ikke forskellig i de to behandlingsgrupper (13% mod 13%).

Sensitivitetsanalyser

Dosis og behandlingsvarighed af IFN og ribavirin var forskellig i de enkelte RKF. Der blev derfor foretaget såkaldte sensitivitetsanalyser for at undersøge, hvilken betydning dosis og behandlingsvarighed havde på effekten. Analysen viste, at kombinationsbehandling øgede antallet af patienter med virologisk effekt signifikant uanset dosis og varighed af IFN behandlingen.

Hverken publikationsform (videnskabelig artikel over for abstract) eller den metodologiske kvalitet havde en statistisk signifikant indflydelse på vurderingen af effekten.

Den såkaldte 'funnel plot analyse' viste ingen tegn til, at de små RKF overvurderede behandlingens effekt (intercept 1.04, standard error 1.06, $p=0.33$).

Meta-regressionsanalysen blev anvendt til at undersøge, om særlige karakteristika ved patienterne (alder, køn, HCV genotype og diagnosticeret cirrose), tidligere behandling og respons på tidligere behandling samt dosis og varighed af behandling havde en effekt på virologisk respons. Resultater af meta-regressionsanalysen er beskrevet i Appendix 2.

Kommentar

Den systematiske litteraturoversigt viser, at kombinationsbehandling i forhold til behandling med IFN alene øger andelen af patienter, som har vedvarende effekt af behandlingen. Dette uanset om effekten måles på, om virus er forsvundet, eller om levertallet er normaliseret. Kombinationsbehandling øger også antallet af bivirkninger signifikant.

Seks måneder efter behandlingens ophør havde 37% af behandlingsnaive patienter, 43% af relaps-patienter, og 15% af non-responder patienter virologisk effekt af kombinationsbehandling.

Kombinationsbehandlingen øger også antallet af patienter, der har en forbedring i levervævet vurderet ved mikroskopi af leverbiopsi.

Ingen af de analyserede forsøg fulgte patienterne længe nok til sikkert at vurdere, om kombinationsbehandling havde indflydelse på sygelighed eller dødelighed. Alligevel var der en statistisk tendens til, at kombinationsbehandling i forhold til behandling med IFN alene mindsker den samlede sygelighed og dødelighed.

I to af de inkluderede RKF, hvor patienterne blev fulgt i mere end 6 måneder efter behandlingsophør^{24,80}, havde 44% af de patienter, der fik kombinationsbehandling, og 17% af de patienter, der fik IFN alene, et virologisk respons efter 6 måneder. Yderligere 6 måneder senere havde hhv. 42% og 16% af patienterne stadig et virologisk respons. Dette taler for, at vedvarende respons oftest er reelt 'vedvarende', men at sene tilbagefald kan forekomme.

De foreliggende resultater viser, at der er en effekt af kombinationsbehandlingen målt på virus og levervævsforandringer. Det er imidlertid ikke klart, om de patienter, der har effekt af behandlingen, er de samme patienter, som ubehandlet ville udvikle leversygdom med komplikationer⁸¹. Stigende alder, sværere levervævsforandringer og samtidigt alkoholmisbrug er tidligere identificeret som faktorer, der øger risikoen for, at ubehandlede patienter med kronisk hepatitis C udvikler cirrose⁸². Forløbet af kronisk hepatitis C kan måske også afhænge af den etniske baggrund⁷². De patienter, der har størst chance for at respondere på behandling, har som udgangspunkt en lav risiko for at udvikle cirrose. De har dermed også en lav risiko for at blive syge og dø af deres kroniske sygdom^{83,84}. I modsætning hertil har de patienter, der har mindre chance for at respondere på behandlingen, muligvis større risiko for senere at udvikle sygdom med komplikationer⁸⁵.

I den systematiske oversigt var gennemsnitsalderen for patienterne 43 år. Tretten procent havde cirrose, de fleste RKF ekskluderede patienter med alkoholmisbrug, og de fleste studier blev udført i industrialiserede lande. De fleste af de inkluderede patienter har derfor en ringe risiko for på kort sigt at udvikle sygdom med komplikationer.

En velkendt bivirkning ved behandling med ribavirin er blodmangel⁷¹. Denne bivirkning forekom hos 30% af de naive patienter, der fik kombinationsbehandling. Dosis af ribavirin blev enten sat ned, eller behandlingen afbrudt, hvis det var nødvendigt.

Kun ét af de inkluderede RKF undersøgte behandlingseffekten på livskvalitet, og resultaterne heraf var inkonklusive⁷⁸.



Konklusion

Den systematiske oversigt viser, at kombinationsbehandling i forhold til IFN behandling alene øger andelen af patienter – uanset kategori – som har et vedvarende virologisk respons.

Kombinationsbehandling øger andelen af patienter med normalisering af ALAT og andelen af patienter med forbedring i levervævsforandringer. Men kombinationsbehandling øger også forekomsten af bivirkninger.

Kombinationsbehandling har muligvis en gavnlig effekt på risikoen for at udvikle leversygdom eller dø.

6

Hvilke patienter med kronisk hepatitis C infektion bør behandles?

Beslutningen om at tilbyde behandling til en patient med kronisk hepatitis C kan være vanskelig, fordi sygdommens forløb fortsat ikke er tilstrækkelig godt belyst⁸⁶. Vor viden om behandlingsresultater er hovedsagelig baseret på undersøgelser^{24,68}, hvor patienterne kun har været fulgt i meget kort tid efter behandlingens afslutning sammenlignet med den periode, der går fra smitte med HCV til udvikling af alvorlig sygdom. Det er således uklart, om de patienter, der på kort sigt har effekt af behandling, er de samme patienter, der på længere sigt ville have udviklet komplikationer til HCV infektionen⁶⁹.

Undersøgelserne er endvidere karakteriseret ved, at de patienter, der indgik, skulle opfylde nogle meget strikte kriterier (Tabel 8) for at kunne deltage. Det vil sige, at det ikke er et tilfældigt udsnit af patienter med kronisk hepatitis C, der har deltaget i undersøgelserne.

Principper for behandling

Beslutningen om at tilbyde behandling må træffes under hensyntagen til den enkelte patients sygdom samt den aktuelle viden om sygdommens forløb og behandlingens effekt.

Det er vigtigt at erkende, at den aktuelt tilgængelige behandling ikke medfører helbredelse for alle, og at den kan have en del bivirkninger, hvoraf nogle er potentielt alvorlige⁶⁹.

Det anses for realistisk, at bedre og mere sikre behandlingsformer vil blive udviklet inden for en overskuelig fremtid. Det betyder, at man ikke nødvendigvis skal tilbyde den nuværende behandling til en person, der først risikerer at udvikle komplikationer om f.eks. 30 år.

Det vil være ideelt at starte behandling hos alle, der:

- vil udvikle komplikationer til deres HCV infektion inden for 10-20 år
- vil respondere på behandlingen med helbredelse

- ikke vil udvikle alvorlige bivirkninger
- ikke vil blive smittet igen

Det er imidlertid ikke altid muligt at identificere en patientpopulation som nævnt ovenfor, hvilket betyder, at nogle patienter

- bliver behandlet, selv om de aldrig ville have udviklet komplikationer
- ikke bliver behandlet, selv om de udvikler komplikationer
- bliver behandlet, men opnår ikke effekt af behandlingen
- bliver helbredt, men senere bliver smittet igen
- får alvorlige bivirkninger

Randomiserede kliniske forsøg

I de to største RKF hos naive patienter^{24,68} og i de fleste af de RKF, der indgik i den systematiske litteraturoversigt, var der tale om stort set identiske in- og eksklusionskriterier. Det er vigtigt at kende disse kriterier, idet man ikke nødvendigvis kan overføre behandlingsresultater fra en udvalgt population til hele populationen af HCV smittede personer. I tabel 8 er anført de vigtigste kriterier for deltagelse. Personer, der – på grund af et stort alkohol- eller stofmisbrug – ikke kunne forventes at gennemføre behandlingen, blev også ekskluderet.

TABEL 8

Kriterier for deltagelse i randomiserede kliniske forsøg

Hvem kunne være med ? (Inklusionskriterier)	Hvem kunne <i>ikke</i> være med? (Eksklusionskriterier)
<ul style="list-style-type: none"> • Alder ≥ 18 år • HCV-RNA positiv • Leverbiopsi med betændelse • ALAT forhøjet ≥ 6 måneder 	<ul style="list-style-type: none"> • Alder < 18 år • HCV-RNA negativ • Leverbiopsi uden betændelse • ALAT forhøjet < 6 mdr. • Inkompenseret cirrose (leversvigt) • HIV infektion • HBV infektion • Organtransplantation • Psykisk sygdom • Epilepsi • Hjertesygdom • Hæmofili • Autoimmun sygdom • Dårligt reguleret sukkersyge

Praktisk vejledning for behandling

Behandling bør tilbydes patienter, der opfylder følgende kriterier^{67,87,88}:

- HCV-RNA positiv i mere end 6 måneder
- ALAT forhøjet (over øverste normalgrænse) mindst to gange over en periode på mindst 6 måneder
- Leverbiopsi med moderat/udtalt inflammation og/eller moderat/udtalt fibrose eller cirrose

De vigtigste undtagelser (kontra-indikationer)

- Inkompenseret cirrose (leversvigt)
- Aktuelt alkoholmisbrug
- Aktuelt injektionsmisbrug

Der er i randomiserede og ikke randomiserede forsøg behandlet ca. 100 patienter med kronisk hepatitis C pr. år i de sidste fire år i Danmark (Henrik Krarup, Klinisk kemisk afdeling Aalborg Sygehus, personlig meddelelse). Disse patienter har opfyldt ovenstående behandlingskriterier. Med adgang til behandling uden for forsøg skønnes det samlede antal patienter pr. år at kunne udgøre maksimalt 200.

Særlige patientgrupper

Børn

Der foreligger ingen RKF vedrørende kombinationsbehandling af børn. Selv hvad angår behandling med IFN alene, er erfaringerne hos børn beskedne. HCV infektion synes at have et mildt forløb hos børn, og generelt kan behandling ikke tilrådes uden for randomiserede kliniske forsøg⁸⁹.

Patienter med symptomer fra andre organer end leveren

De fleste patienter med kronisk HCV infektion har ingen symptomer. Gener som træthed, muskel- og ledsmerter synes ikke at være hyppigere end i befolkningen generelt. Veldefinerede sygdomsmanifestationer uden for leveren er f.eks. kryoglobulinæmi, glomerulonefritis og vaskulitis. Disse manifestationer er potentielt livstruende. Der foreligger ikke data vedrørende effekt og sikkerhed af behandling i sådanne tilfælde. Men på baggrund af kendskabet til mekanismen til disse komplikationer må det imidlertid anses for rimeligt at forsøge behandling med IFN i kombination med ribavirin.

Patienter med samtidig HIV infektion

HCV infektionen har et alvorligt forløb hos patienter med samtidig HIV infektion^{90,91}. Der foreligger endnu ingen endelige resultater fra store igangværende RKF. Set i lyset af den dårlige prognose for disse patienter, må det aktuelt tilrådes, at de får tilbudt behandling, hvis de har biokemisk tegn på sygdomsaktivitet, og hvis leverbiopsi viser forandringer, der placerer dem i gruppe med høj risiko for sygdomsprogression. Patienter med mindre udtalt sygdomsaktivitet bør alene modtage behandling som led i RKF. Behandlingen skal tage hensyn til den risiko, der er for at kombinationsbehandlingen ribavirin og IFN og den medicin, der anvendes til behandling af HIV infektionen, gensidigt påvirker hinanden.

Patienter med samtidig HBV infektion

Der foreligger ingen RKF hos patienter med samtidig HCV og HBV infektion. Hvis der er indikation for at behandle HCV smittede patienter, der samtidig har en HBV infektion, skal man tage stilling til, om patienten samtidig skal behandles for hepatitis B.

Patienter med normal ALAT

De fleste patienter med vedvarende normal koncentration af ALAT har beskeden betændelsesaktivitet vurderet ved leverbiopsi og har dermed en god prognose. Det er ydermere ikke dokumenteret, om denne gruppe har klinisk effekt af behandlingen. Behandling bør derfor kun foregå i RKF.

Der er ikke enighed om, hvorvidt alle patienter med kronisk HCV infektion og normal ALAT bør have foretaget leverbiopsi.

Det er en klinisk iagttagelse, at nogle patienter med vedvarende normal værdi af ALAT har udtalte betændelsesforandringer eller udtalt fibrose i leverbiopsi. Det vides ikke, hvor godt denne gruppe af patienter responderer på behandling. Sådanne patienter bør – om muligt – behandles som led i RKF.



7

Patienternes oplevelse af kombinationsbehandling

Patienternes oplevelse af behandlingen er et vigtigt element i enhver form for behandlingsstrategi. Oplevelse af livskvalitet kan have større betydning for patienten end eventuelt vundne leveår, specielt når det drejer sig om en sygdom som kronisk HCV infektion. Patienten kan forvente at leve med HCV i en meget lang årrække. Formålet med den aktuelt tilgængelige behandling bliver derfor i højere grad at fritage patienten for symptomer og bekymring for sygdommens udvikling, fremfor at forlænge patientens overlevelse.

I litteraturen findes undersøgelser af patienters opfattelse af livskvalitet, men ofte er kun et mindre antal patienter undersøgt ad gangen. I en undersøgelse af 72 patienter med HCV uden cirrose oplyste patienterne at have en oplevelse af lavere livskvalitet end patienter, der havde kronisk hepatitis B. Effekten af behandlingen blev ikke undersøgt⁹². I en anden undersøgelse af 38 patienter med kronisk HCV fandt man samme oplevelse af livskvalitet hos patienter med og uden cirrose. Hos patienter, der havde fået IFN behandling, var oplevelsen af livskvalitet uafhængig af, om patienten senere opnåede effekt ved afsluttet behandling (responders versus non-responders). Dog beskrev de, der responderede på behandlingen, færre følelsesmæssige problemer og mindre angstelse efter afsluttet behandling, end de, der ikke havde opnået effekt⁹³. En tredje og større undersøgelse af 642 patienter med kronisk hepatitis C viste, at livskvaliteten blev vurderet ens og lav for patienter forud for behandling med IFN alene, uanset om de efter fuldført behandling havde opnået effekt af behandlingen eller ej. Patienter, der opnåede en vedvarende effekt af behandlingen, opnåede en forbedret livskvalitet. Dette i modsætning til de patienter, der ikke opnåede vedvarende effekt af behandlingen⁹⁴.

Patienternes oplevelse af kombinationsbehandling blev i herværende rapport undersøgt ved hjælp af to fokusgruppeinterview. Det blev vurderet, at en landsdækkende spørgeskemaundersøgelse ville være for omfattende at gennemføre inden for den givne tidsramme.

I et fokusgruppeinterview stilles en lille udvalgt gruppe mennesker spørgsmål ud fra en interviewguide. Gruppen består af et antal (6-12) strategisk

udvalgte repræsentanter for en nærmere karakteriseret gruppe. Formålet er gennem svar på spørgsmål og diskussion mellem deltagerne at få afklaret gruppens holdninger til det emne, der er i fokus⁹⁵.

Der blev i marts-april 2000 gennemført to kvalitative fokusgruppeinterview med patienter fra hver sin ende af landet, på henholdsvis Hvidovre Hospital og Aalborg Sygehus.

Interviewene blev udført af en ekstern konsulent. Gennemførelsen af de to fokusgruppeinterview blev struktureret ud fra en på forhånd udarbejdet dialogguide (Appendix 3).

Spørgsmålene i dialogguiden var formuleret således, at det blev belyst

- Hvordan patienterne oplevede det at blive undersøgt for deres sygdom
- Hvordan diagnosen blev stillet
- Hvorledes de havde taget beslutning om at skulle i behandling
- Hvorledes de havde oplevet behandlingen og dens eventuelle bivirkninger
- Om de ville gentage at modtage behandling
- Hvilket råd, de ville give andre med hensyn til at skulle behandles

Patienterne var udvalgt således, at

- Nogle var tidligt i behandlingsfasen
- Nogle var godt i gang
- Andre havde afsluttet behandling – med eller uden bivirkninger og effekt.

Et af MTV gruppens medlemmer identificerede og adspurgte patienter på Infektionsmedicinsk afdeling, Hvidovre Hospital, om de ønskede at deltage i interviewet, hvorefter den eksterne konsulent indkaldte dem pr. brev. Medicinsk Gastroenterologisk afdeling, Aalborg Sygehus, identificerede og indkaldte patienter til interview i Aalborg.

Af hensyn til den praktiske gennemførelse af interviewet var det nødvendigt, at patienterne kunne forstå og tale dansk. Hele interviewet varede 2 timer inklusive introduktion og afslutning. Selve interviewet varede 1½ time. Interviewene blev optaget på video til brug for senere afrapportering og slettet herefter. Interviewpersonerne fremstår anonymt.

Interviewene behandles i rapporten hver for sig. Ligheder og forskelle mellem resultaterne af de to interview bliver fremhævet, og danner basis for den afsluttende konklusion.



I interviewet på Hvidovre Hospital deltog seks personer, heraf to mænd og fire kvinder. Otte gav tilsagn om deltagelse, men to udeblev.

I interviewet på Aalborg Sygehus deltog syv personer, heraf fire mænd og tre kvinder. Otte gav tilsagn om deltagelse, men én forlod stedet igen. Han ønskede ikke at blive optaget på video med den begrundelse, at han var politisk flygtning.

Konklusion på interview – Hvidovre Hospital

Det fremgår af fokusgruppeinterviewet med seks patienter fra Hvidovre Hospital, at

- To med sikkerhed ved, hvordan de er blevet smittet
- Fire har haft symptomer gennem mange år, og har søgt læge flere gange
- Udredningsforløbet på Hvidovre Hospital har været tilfredsstillende, omend undersøgelsesforløbet op til behandlingen opleves som langvarigt
- Fire er tilfredse med den information, der i forbindelse med diagnosen er givet om sygdom og behandling; to fandt, at de fik for megen information til at starte med
- Der er ikke tilfredshed med den information, der er givet om bivirkningernes karakter. De er voldsommere end oplyst
- Træthed, ondt i leverregionen, hudkløe og opkastningsfornemmelser beskrives som de mest udprægede symptomer på sygdommen
- Alle i gruppen vil tage imod behandling igen til trods for bivirkninger. Det er en belastning at have en kronisk sygdom, og man vil gøre hvad som helst for at blive rask. Dette til trods for, at der ikke er garanti for helbredelse
- Kun familie ved besked. Arbejdspladsen får besked, hvis det er nødvendigt pga. sygefravær
- Der er opbakning fra omverden, selv om andre ikke forstår, hvad sygdommen indebærer
- De, der med effekt har gennemført behandlingen, oplever, at de har fået det bedre.

Konklusion på interview – Aalborg Sygehus

Det fremgår af fokusgruppetimeinterviewet med i alt syv patienter på Aalborg Sygehus, at

- Fire med sikkerhed ved, hvordan de er blevet smittet
- Tre patienter blev opdaget tilfældigt, de to via bloddonorkorpset og en via henvendelse til egen læge pga. hjernerystelse. Tre opsøgte egen læge for få år siden med uspecifikke symptomer. En enkelt har haft et årelangt forløb (27 år), der startede med gulsot
- Forløbet i forbindelse med diagnosen har været utilfredsstillende for tre af deltagerne, idet informationen er givet pr. brev eller telefon uden forvarsel
- Informationen om diagnose, behandling og bivirkninger har været tilfredsstillende; dog føler en enkelt, at lægerne er ‘hurtige’ til at tale om sygdommens følgevirkninger
- Flere har fået at vide, at deres virustype er den, der er nemmest at behandle, hvilket har skabt forventninger om helbredelse
- Voldsom træthed, hudkløe, humørsvingninger i form af voldsomt temperament, irritation og depression nævnes som de mest udprægede symptomer på sygdommen
- En enkelt føler sig godt tilpas efter endt behandling; resten har symptomer af forskellig art
- Der er opbakning fra omverden, som dog ikke helt forstår, hvad sygdommen indebærer
- Fem ville lade sig behandle igen til trods for resultat og bivirkninger, to ønsker en højere garanti for behandlingseffekt
- Alle ville råde andre til at gå i behandling

På baggrund af interviewene skal en forskel mellem de to landsdele, kulturelt og mentalt, som umiddelbart springer i øjnene, fremhæves:

- Københavnerne har den holdning, at den givne information om bivirkningernes karakter er stærkt underdrevet og bagatelliseret. Influenzalignende symptomer bliver opfattet som en mild omskrivning af nogle symptomer, der viste sig at være voldsommere end forventet.
- Jyderne stiller slet ikke spørgsmålstejn ved informationen om bivirkninger. De konstaterer blot, at de har haft bivirkninger i form af disse symptomer, og at det – som forventet – var voldsomt.



Det samlede antal patienter i disse to kvalitative fokusgruppeinterview er 13. Interviewene kan derfor ikke anvendes til en kvantitativ opgørelse af de givne svar.

De 13 patienter gav imidlertid meget entydige svar på visse af de stillede spørgsmål, hvilket tyder på, at holdningen til de pågældende spørgsmål er ens, uanset hvilken patient, der bliver spurgt – og uanset, hvilken landsdel, patienten kommer fra.

Det drejer sig specielt om spørgsmålene vedrørende beslutning om behandling, eventuel gentagelse af behandling samt eventuel anbefaling af at gå i behandling.

Det fremgår af de givne svar, at

- De adspurgte patienter ved, at de har en kronisk sygdom, som kan være potentielt livstruende, og de vil gøre hvad som helst for at blive raske – og overleve.
- Uanset hvilke lidelser behandlingen påfører disse patienter, så er de parat til at gå det igennem igen, for de ser intet alternativ.
- Disse patienter vil til enhver tid og på trods af egne dårlige erfaringer, anbefale andre at tage imod behandling. De begrundede dette med, at med den 'helbredelsesgaranti', der gives, kan man ikke vide, hvem der vil få glæde af behandlingen.



8

Hvem bør behandle patienter med kronisk hepatitis C?

Alle patienter med kronisk hepatitis C bør vurderes på en afdeling med speciel interesse for og ekspertise i denne sygdom. Stillingtagen til det optimale tidspunkt for medikamentel behandling samt opdateret viden om de aktuelle behandlingsmuligheder er af afgørende betydning for behandling af patienter med sygdommen. Kontrol og behandling af patienter med kronisk hepatitis C kræver – ud over klinisk erfaring – tillige serologisk, virologisk og histopatologisk ekspertise. Analyse af virus genotype og mængden af virus i blodet er faktorer, der indgår i vurdering af behandlingsvarigheden. Alle disse forhold taler for centralisering af behandlingen på steder med det fornødne erfarings- og kompetencegrundlag. Dette er i overensstemmelse med Sundhedsstyrelsens vejledning om specialeplanlægning i Danmark. Der bør i hvert amt samt i H:S være mindst én centraliseret funktion til at varetage denne behandling. Specielemæssigt kan det foregå på gastromedicinske, hepatologiske eller infektionsmedicinske afdelinger. Antallet af patienter i Danmark gør det hensigtsmæssigt at centralisere behandlingen til ovennævnte afdelinger. På nuværende tidspunkt er behandlingen i Danmark organiseret som beskrevet.

En beslutning om at tilbyde kombinationsbehandling til alle patienter, der bør behandles, kan gennemføres inden for rammerne af den nuværende specialestruktur. Det skønnes ikke, at en beslutning om et generelt behandlingstilbud kræver organisatoriske ændringer på enkeltafdelinger, imellem afdelinger eller på landets sygehuse. Der er i MTV'en derfor ikke udført en egentlig organisationsanalyse.

Patienter med kronisk hepatitis C har ofte andre helbredsmæssige problemer og undertiden alvorlige komplikationer eller komplicerende sygdomme. Det kan dreje sig om inkompenaseret cirrose, betændelse i blodkarrene (vasculitis) og HIV infektion. Det er vigtigt, at behandlingen tager hensyn til det samlede sygdomsbillede. Den initiale vurdering af patienten omfatter – ud over en klinisk undersøgelse – tillige bestemmelse af HCV-RNA i blodet, vurdering af levermorfologien ved leverbiopsi samt øvrige laboratoriemæssige undersøgelser af leverens funktionstilstand.



9

Sundhedsøkonomisk analyse af kombinationsbehandling hos patienter med kronisk hepatitis C

Formålet med en sundhedsøkonomisk analyse af en behandling er at afgøre, hvorvidt behandlingen vil være økonomisk fordelagtig for samfundet. Til dette formål er der brug for en opgørelse af såvel omkostningerne ved behandlingen som dens effekter. Som det vil fremgå af det følgende, er afgrænsningen af disse omkostninger og effekter ikke altid lige simpel, og også vurderingen af deres størrelse giver anledning til en del overvejelser. Det skyldes naturligvis delvis, at en række af de størrelser, der indgår, er underkastet usikkerhed, men der kan også være et element af subjektivitet i afgrænsningen af, hvad der bør indgå som omkostninger og som effekt.

I de senere år er interessen for sundhedsøkonomisk vurdering af især medicinsk behandling steget kraftigt. Der er blevet etableret ret faste procedurer for, hvorledes denne type analyse skal gennemføres, og hvordan omkostninger eller effekter skal værdisættes. Analysen er imidlertid stadig en *vurdering*, der ikke bør betragtes som mere objektiv og uangribelig, end den egentlig er.

I det følgende vil vi først give en kort beskrivelse af den model, der lægges til grund for de efterfølgende beregninger; derefter beskrives de to sider af analysen, nemlig opgørelsen af omkostninger og af effekter, i detaljer, og der redegøres for de benyttede antagelser. Til slut præsenteres og kommenteres resultaterne, og følsomhedsanalysen kommenteres.

Den grundlæggende model

En økonomisk vurdering af en medicinsk behandling søger at svare på spørgsmålet om hvorvidt den anvendelse af samfundets ressourcer, som behandlingen er udtryk for, er ønskværdig i den forstand, at borgerne ønsker resultatet af behandlingen snarere end en alternativ anvendelse af de ressourcer, som er ofret. I praksis opgøres ofte forholdet mellem resourceforbruget og den behandlingseffekt, som dette forbrug har givet anledning til, den såkaldte cost-effectiveness brøk knyttet til behandlingen,

som kan sammenlignes med tilsvarende cost-effectiveness brøk for andre behandlinger.

En opstilling af en sådan brøk forudsætter naturligvis, at såvel omkostninger som effekter hver især lader sig opgøre som et enkelt tal, hvilket især for effekterne er problematisk. Det vil dog ofte være muligt alligevel at sammenligne behandlinger, nemlig i situationer, hvor den ene behandling er at foretrække frem for den anden såvel på omkostnings- som på effektsiden (i dette tilfælde siges der at foreligge dominans). I det følgende er det især denne form for sammenligning, som vi vil stræbe imod.

Indledningsvis skal det bemærkes, at ud fra en helt bogstavelig fortolkning vil 'omkostningerne' ved kombinationsbehandlingen være udgiften til den anvendte medicin såvel som de udgifter, der løber på i forbindelse med konsultation og indlæring. På den anden side er 'effekterne' alt det, som behandlingen resulterer i, nemlig en reduceret risiko for at udvikle alvorlige og behandlingstunge leversygdomme. Disse sygdomme udgør både en personlig belastning i form af reduceret livskvalitet og en belastning af samfundet i form af behandlingsudgifter og reduceret arbejdsindsats i samfundet. I denne fortolkning består effekter både af noget individuelt, der ikke lader sig måle i penge, og noget samfundsmæssigt, der kan opgøres i kroner og øre. I overensstemmelse med traditionen på området vil vi lade de resultater, der kan opgøres som pengebeløb, som en besparelse i samfundets udgifter forårsaget af behandlingen, indgå på omkostningssiden som sparede udgifter, og lade effektsiden bestå alene af det, der ikke kan opgøres i kroner og øre.

Da det hermed såvel på omkostnings- som på effektsiden af vor økonomiske analyse bliver af betydning at skønne over den reduktion i leversygdomme, som behandlingen afstedkommer, vil den anvendte model være indrettet netop på dette. Det antages, at en patient kan befinde sig i én ud af flere tilstande (HCV smittet, rask, cirrose med leversvigt, død, etc.). Sygdommens forløb beskrives ved, at patienten flytter fra én tilstand til den anden. Hvis man for hver tilstand ved, hvor stor en procentdel af patientgruppen, der i løbet af et år vil flytte fra én tilstand til hver af de andre tilstande (overgangssandsynligheden), kan man følge patientantallet over tid. Fra en given starttilstand (med specificerede patientmængder i de forskellige tilstande) kan man således holde kontrol med udviklingen i patientantallet i hver enkelt af tilstandene. Den tekniske betegnelse er en 'Markov-model', hvor den vigtige information er indeholdt i overgangssandsynlighederne.

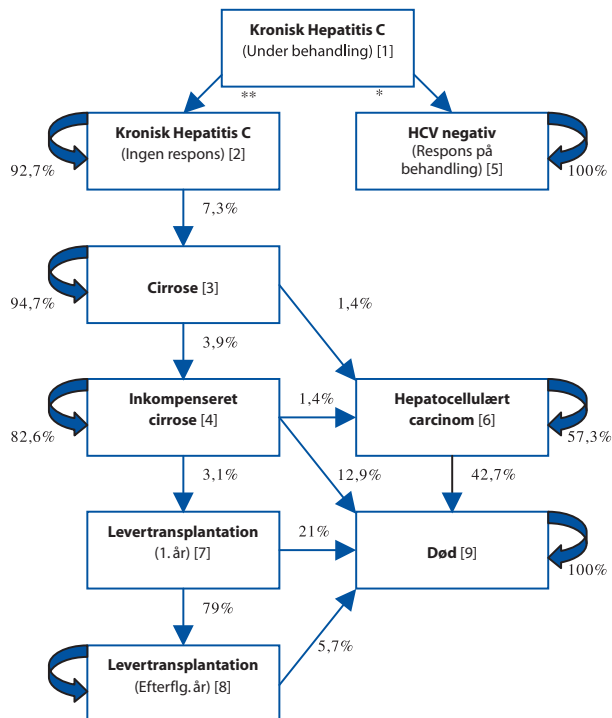
Figur 8 viser den anvendte Markov model, som omfatter i alt ni forskellige tilstande. Analysen starter med en patient i behandling for kronisk hepatitis C (tilstand [1]). Behandlingen kan enten føre til respons på behandlingen (tilstand [5]) eller fortsat sygdomsudvikling ved manglende respons (tilstand [2]). Den sidste tilstand er, ud fra et helbredsmæssigt synspunkt,



meget lig den oprindelige. Ud fra et økonomisk synspunkt er den derimod forskellig, fordi der ikke længere behandles. Fra denne tilstand kan udvikles cirrose med grader af komplikationer, repræsenteret ved de tre tilstande [3], [4] og [6]. I tilstand [4] vil der under normale omstændigheder blive foretaget levertransplantation. Som følge af de store omkostninger, der er forbundet med levertransplantation, er den indlagt som en selvstændig, men kortvarig, tilstand [7]. Patienter har efter levertransplantation behov for særlig behandling. Dette er repræsenteret ved tilstand [8]. Endelig er der en tilstand [9], som repræsenterer patienter, der er afgået ved døden som følge af leversygdommen.

FIGUR 8

Markov model for kombinationsbehandling af kronisk hepatitis C. Hver kasse repræsenterer et af sygdomsforløbs stadier. Pilene illustrerer mulige overgange fra et stadie til hvert af de andre.



Overgangssandsynlighederne, der er angivet på figuren, er hentet fra Younossi et al.⁹⁶. De angivne tal refererer til et sygdomsforløb uden behandling eller efter behandling uden resultat. Der er ikke i figuren indsat tal for

overgangssandsynligheden fra behandling til helbredelse (dvs. fra [1] til [2]), og dermed heller ikke til tilstanden kronisk hepatitis, idet disse overgangssandsynligheder vil være specifikke for de behandlingsstrategier, der vælges.

Ved de fleste tilstande er der overvejende sandsynlighed for at forblive i tilstanden (pilen, der peger tilbage mod tilstanden). Der går normalt relativt lang tid, før sygdommen udvikler sig i en sådan grad, at patienten bliver placeret i en ny tilstand (undtagen som nævnt i tilstand [7]).

Modellen udgør en simplificering af det faktiske sygdomsforløb, og fremhæver de aspekter af forløbet, der er relevante i en sundhedsøkonomisk analyse. Det kan indvendes, at der ikke er indlagt en mulighed for at behandle non-compliance (den indledende behandling er enten virkningsfuld eller har ingen virkning, der er ikke en tilstand for påbegyndt, men ikke afsluttet, behandling); dette fænomen er dog skønnet til at være mindre betydningsfuldt i forhold til de øvrige aspekter af forløbet. En mere detaljeret udgave (med flere tilstande) forudsætter også kendskab til langt flere overgangssandsynligheder, der kun kendes med en betydelig usikkerhedsmargin, og den vil derfor næppe give en større afklaring.

Ved brug af modellen kan det afgøres, hvor mange ud af en given population startende i tilstand [1] med diagnosticeret kronisk hepatitis, som efterhånden – hvor det underforstås, at man i løbet af et år kun kan bevæge sig en gang fra en tilstand til en anden – vil bevæge sig igennem modellens tilstande. Hvis det for hver tilstand opgøres, dels hvor store udgifter, der kræves til behandling af patienter, dels hvilken livskvalitet, som kan opnås i den pågældende tilstand, vil man kunne få et billede af såvel samlede omkostninger som samlet effekt i hvert enkelt år fra starttidspunktet og fremefter, og de sparede omkostninger, henholdsvis vundne effekter, kan da findes ved at sammenligne resultaterne ved en given behandling med, hvad man finder i tilfældet, hvor der slet ikke gives behandling. I de følgende beregninger er populationen fulgt over en periode på op til 40 år; længden er valgt ud fra hensynet til på den ene side at have en tilstrækkelig lang fremtid foran sig ved beregningerne, afvejet over for det forhold, at den medicinske teknologi i løbet af 40 år må forventes at have udviklet sig så meget, at den konkrete behandling næppe længere er relevant.

Behandlingsstrategier

Den økonomiske analyse sigter mod at belyse konsekvenserne af tre alternative behandlingsstrategier, nemlig:

1. Ingen behandling
2. Behandling med interferon
3. Kombinationsbehandling med interferon og ribavirin



Kombinationsbehandlings varighed er

- 48 uger for patienter, der har kronisk hepatitis fremkaldt af HCV genotype I med høj virusmængde
- 24 uger for øvrige patienter, dvs. patienter med andre HCV genotyper eller genotype I og lav virusmængde

I beregningerne er forudsat, at halvdelen af patienterne vil have behov for 48 ugers behandling, mens den anden halvdel kun behøver 24 ugers behandling; denne andel svarer til erfaringerne i patientbehandlingen. Endvidere antages det, at 60% af de behandlede patienter har legemsvægt på under 75 kg; dette har indflydelse på prisen for behandling med ribavirin.

TABEL 9

Basisskøn: Behandlingspris og responsrater ved alternative behandlingsstrategier

	Pris for medicin DKK	Responsrate %
Ingen behandling	0	0
Behandling med interferon	42.770	13
Kombinationsbehandling med interferon og ribavirin	104.240	37

Til vurdering af de tre forskellige behandlingstrategiers responsrater er anvendt 'vedvarende virologisk respons'. Responsraten svarer til overgangssandsynligheden fra tilstand [1] til tilstand [5]. Responsraterne for henholdsvis IFN behandling og kombinationsbehandling med IFN og ribavirin er taget fra resultaterne af Cochrane-reviewet.

Basisberegning: Omkostninger

I det følgende gennemgås detaljerne i den vurdering af omkostninger og effekter ved kombinationsbehandling for hepatitis C, som er valgt som basis. Beregningen suppleres med en følsomhedsanalyse, hvor de anvendte skøn ændres. Vi vil i første omgang koncentrere os om omkostningssiden, hvorunder vi som nævnt ovenfor også ser på de omkostninger, der spares ved den medicinske behandling. I tabel 10 er angivet de antagelser, der gøres om udgifterne til medicin og behandling i hver af modellens tilstande; disse udgifter udgør, hvad der i terminologien knyttet til sundhedsøkonomiske analyser betegnes som *direkte omkostninger*. Foruden sådanne direkte omkostninger vil der eventuelt kunne påløbe *indi-*

rekte omkostninger i form af samfundets tab ved at borgere ikke deltager i produktionen på grund af sygdom, og eventuelt også de såkaldte *uhåndgribelige omkostninger* knyttet til angst i forbindelse med sygdomsforløbet. De uhåndgribelige omkostninger er ifølge sagens natur vanskelige at værdisætte, og det vil vi i overensstemmelse med sædvane på området afholde os fra at gøre. De indirekte omkostninger vil blive diskuteret nedenfor.

TABEL 10

Direkte omkostninger: Basisskøn for direkte omkostninger i tilstandene [2]-[7]. DKK

	Medicin- udgifter	Hospitals- behandling	I alt direkte omkostninger
Kronisk hepatitis [2]	2.340	–	2.340
Cirrose [3]	2.340	14.507	16.847
Inkompenseret cirrose [4]	2.340	43.522	45.862
Hepatocellulært carcinom [6]	2.340	82.280	84.620
Levertransplantation [7]	–	800.833	800.833
Levertransplantation, efterfølgende [8]	80.083	–	80.083

Til skønnene i tabellen skal bemærkes, at der heri kun indgår de omkostninger, der følger af patientens *øgede* kontakt til sundhedsvæsenet som følge af sygdommen i den betragtede tilstand. Kronisk hepatitis C er i den indledende fase ikke en sygdom, der giver anledning til andet end en formodet noget hyppigere kontakt til den praktiserende læge og et øget medicinforbrug. De årlige omkostninger *ud over* det gennemsnitlige grundforbrug (som i år 2000 udgjorde 2.340 kr.) lader sig ikke opgøre ud fra eksisterende data, men vil formentlig være relativt beskedne. Et forsigtigt skøn kunne være et beløb af samme størrelsesorden som det gennemsnitlige grundforbrug. Dette skøn er i overensstemmelse med Younossi og medarbejdere⁹⁶, der arbejder med en skønnet udgift på \$319, svarende til ca. 2.500 kr.

Det antages, at den gennemsnitlige patient med cirrose (i tilstand [3] og [4]) vil have behov for hospitalsbehandling ud over en øget kontakt til den primære sundhedssektor. Til vurdering af omkostningerne ved sådanne behandlinger benyttes såkaldte DRG-takster udarbejdet af Sundhedsministeriet i analysen. Der er i alt knap 500 diagnose-relaterede grupper (DRG), som hver især omfatter en nogenlunde ensartet type behandling.

Hver af disse grupper er prissat ud fra faktiske omkostninger på udvalgte danske sygehuse. Imidlertid kan der ved brugen af DRG-takst ikke skelnes mellem kompenseret cirrose (dvs. uden symptomer), og den alvorlige tilstand inkompenaseret cirrose (med symptomer på leversvigt). De hører begge til samme gruppe, DRG 202, 'cirrose og alkoholisk hepatitis', hvis pris er 29.015 kr. Da der ikke foreligger data for den typiske frekvens af indlæggelser, antager man, at der ved kompenseret cirrose bliver udløst en behandling hvert andet år (svarende til en årlig omkostning på 50% af DRG-taksten), mens der kun går 2/3 år mellem en behandling for inkompenaseret cirrose (således at den årlige omkostning til hospitalsbehandling bliver 150% af DRG-taksten). Til hospitalsbehandlingen skal lægges det øvrige ressourcetræk på sundhedssektoren (ud over hvad der må anses for normalt). Her anvendes det samme forsigtige skøn som for kronisk hepatitis C uden cirrose, dvs. 2.340 kr.

For tilstand [6] benyttes DRG-takst til 82.280 kr. (DRG 199, 'Diagnostiske indgreb på lever og galdeveje, med ondartet svulst'). Beløbet er dog ikke et særlig præcist udtryk for det årlige ressourcetræk på sygehusvæsenet. Tilstand [6] forlades dog ret hurtigt, så omkostningerne vil her kun få beskeden indflydelse på den samlede vurdering. Behovet for tilsyn hos praktiserende læge og for medicin vil være øget i denne tilstand. Størrelsen lader sig næppe fastslå, hvorfor skønnet på de 2.340 kr. årligt også anvendes her.

For tilstand [7] benyttes DRG-takst 800.833 kr. (efter DRG 480, 'levertransplantation'). Der er ikke tilføjet andre omkostninger, idet tilstanden kun beskriver selve indgrebet. Det forhold, at der råder knaphed på organer til transplantation, er ikke inddraget i værdisætningen.

Der findes ikke data for det årlige ressourcetræk på den primære og sekundære sundhedssektor efter en levertransplantation. Man ved dog, at dette træk er ganske stort. I den efterfølgende analyse er det sat til 10% af DRG-taksten for levertransplantation. Det skal understreges, at denne vurdering er ret vilkårlig.

Som helhed er vurderingen af ressourcetrækket i de forskellige tilstande sat højt snarere end lavt, hvilket skal ses i lyset af, at de omkostningsmæssige gevinster ved den medicinske behandling for hepatitis C viser sig at være beskedne. Når dette er tilfældet selv ved en optimistisk vurdering af bespareelserne, vil konklusionen være så meget mere robust.

Sammenligning af omkostninger på forskellige tidspunkter (diskontering)

Det typiske patientforløb vil bestå af en ret lang periode med et forholdsvis mildt sygdomsforløb – i økonomisk henseende med relativt små omkostninger. Dette forløb efterfølges af et meget ressourcetungt forløb af kortere

varighed. De store ressourcetræk falder ret sent, og kan derfor ikke indgå på lige fod med de øjeblikkelige omkostninger. I overensstemmelse med, hvad man gør i andre typer af økonomiske kalkyler med lang beregningshorisont, vil der være behov for en diskontering af fremtidige omkostninger, således at de bliver opgjort i nutidsværdi.

Hertil er der brug for en rentefod, der skal afspejle, hvor meget værdi, der procentvis skal lægges til en krone i dag, for at den kan svare til en krone næste år. I basisberegningen er anvendt en rentefod på 3% p.a., der nogenlunde afspejler den økonomiske vækst i samfundet.

Indirekte omkostninger

Den væsentligste post blandt de indirekte omkostninger er produktionstab knyttet til sygdommen og dens behandling (idet vi erindrer om, at dette tab af arbejdsindsats i samfundet som følge af sygdom reduceres ved den medicinske behandling og derfor vil indgå i vor undersøgelse som en gevinst eller besparelse).

De indirekte omkostninger vil ofte være af en størrelsesorden, der gør dem udslagsgivende for analysens resultat, og de bør behandles med en vis varsomhed. Hvis en gennemsnitlig patient forsømmer sit arbejde i blot $\frac{1}{2}$ måned årligt i 10 år, vil det med en forsigtig værdisætning af den tabte indsats til 5.000 kr. årligt føre til, at gevinsten ved behandling overstiger omkostningerne. Det er oplagt, at når en type af omkostninger som denne kan være bestemmende for analysens udfald, må den behandles tilsvarende omhyggeligt. Direkte og indirekte omkostninger anbefales derfor som regel holdt adskilt. I visse sammenhænge ses endda bort fra de indirekte omkostninger.

Selv om den sidste fremgangsmåde næppe er rimelig i almindelighed, forekommer den at være bedste udvej i det konkrete tilfælde. Kun halvdelen af patientgruppen må formodes at være erhvervsaktiv (personlig meddelelse Henrik Krarup). Hertil kommer, at tabet af arbejdsdage som følge af sygdommen i dens indledende stadier er ret beskedent. Der foreligger ikke pålidelige data om erhverv og sygefravær i patientgruppen. I lyset af de foregående betæneligheder må sådanne data anses for nødvendige, hvis der skal tillægges troværdige indirekte omkostninger. Der er derfor ikke inddraget indirekte omkostninger i aktuelle analyse.

Basisberegning: Samlede besparelser på omkostningssiden

Det er nu muligt på grundlag af de oven for angivne skøn at finde frem til et udtryk for ændringen i de samlede udgifter knyttet til Hepatitis C og dets videre forløb ved hver af de undersøgte strategier. I tabellen nedenfor er disse samlede direkte omkostninger over en årrække, ført tilbage til



udgangspunktet ved diskontering, angivet for varierende længder af beregningshorisonten, det antal år, hvor patienterne og deres udgifter følges. Tallene viser, at der skal gå en række år, før virkningen af den medicinske behandling slår igennem i form af omkostningsbesparelser. Det hænger naturligvis sammen med, at der først spares omkostninger af betydning, når det er muligt at undgå de mere omkostningskrævende leversygdomme, og det sker først i løbet af nogle år.

TABEL 11

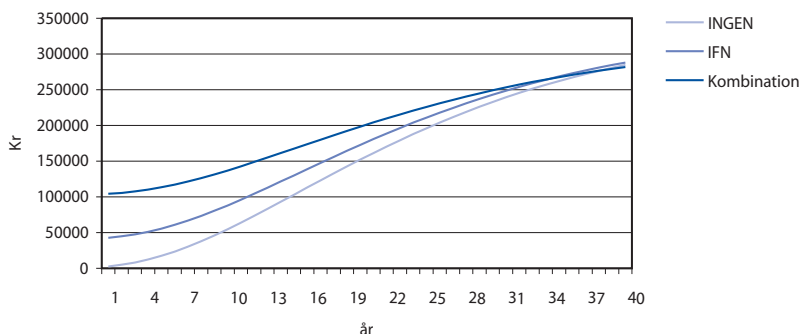
Basisberegning: Samlede omkostninger pr. patient ved alternative behandlingsstrategier og ved forskellig behandlingshorisont. DKK

	10 år	15 år	20 år	25 år	30 år	40 år
Ingen behandling	52.108	100.384	149.398	193.410	230.160	281.987
Behandling med interferon	88.104	130.104	172.746	211.037	243.009	288.099
Kombination	137.042	167.456	198.335	226.062	249.215	281.866

I figuren nedenfor ses det, hvorledes de samlede omkostninger ved de tre behandlingsstrategier varierer med længden af beregningshorisonten. Som det fremgår, skal der gå over 30 år, før omkostningerne ved kombinationsbehandlingen er lavere end ved ingen behandling, og faktisk også over 30 år, før den er bedre end monoterapien.

FIGUR 9

Samlede omkostninger



Når kombinationsbehandlingen først efter omkring 30 år er omkostningsmæssigt mere fordelagtig end ingen behandling, vil den næppe kunne retfærdiggøres alene ud fra et hensyn til omkostningsbesparelser i sundheds-

væsenet (naturligvis med behørig hensyntagen til usikkerheden i basisberegningen, jvf. det senere afsnit om følsomhedsanalyser). Der må derfor også ses på effekterne af behandlingen.

Effekter af behandlingen

En opgørelse af behandlingens effekt til brug ved sammenligning af forskellige behandlinger kræver normalt, at effekten kan opsummeres i et enkelt indeks for helbredseffekt. Det svage led i denne metode er konstruktionen af et indeks for helbredstilstand, der på troværdig måde afspejler den sundhedsbaserede livskvalitet i forskellige stadier af sygdommen.

Der er gennemført en række analyser af kombinationsbehandlingen for kronisk hepatitis C, hvor der benyttes et indeks for helbredstilstand^{80,96,97}. I alle disse analyser er der benyttet et indeks af QALY-type (indeksværdien af en helbredstilstand skal forstås som den brøkdel af et år i perfekt helbred, som patienterne anser for lige så godt som et år i den pågældende tilstand). Forfatterne henviser til, at der ikke foreligger målinger foretaget med udvalgte patienter, og vælger da selv en indeksværdi. Den konsensus i litteraturen, der opstår ved gensidig reference, kan dog ikke skjule de tildelte indeksværdiers helt subjektive karakter. Hertil kommer, at der med nogen berettigelse kan rejses tvivl om, hvorvidt QALY-indekset har et teoretisk meningsfuldt fundament.

I den foreliggende analyse er der gennemført cost-effectiveness beregninger med tillagte QALY-værdier hentet fra litteraturen⁹⁶. Disse indekstildelinger er som følger:

TABEL 12

QALY – indeksværdier for udvalgte tilstande

Tilstand	QALY-værdi
[2] Kronisk hepatitis	0,82
[3] Skrumpelever	0,78
[4] Dekompenseret skrumpelever	0,65
[5] Rask (HCV negativ)	1
[6] Leverkræft	0,25
[7] Levertransplantation	0,5
[8] Efter levertransplantation	0,7
[9] Død	0

Ud over de i tabellen anførte tildelinger af QALY benyttes også en vurdering af livskvalitet under medicinsk behandling, sat til 0,73 for såvel interferon som kombinationsbehandling.

De QALY-værdier, der tillægges i den enkelte tilstand, diskonteres tilbage med den samme kalkulationsrentefod, som er benyttet på omkostningssiden. Tilbagediskontering af QALYs betyder, at et leveår, der falder en gang ude i fremtiden, er mindre betydningsfuldt for den typiske patient end et leveår, som er tæt på. Dette lyder måske umiddelbart rimeligt, men er dog ikke trivielt, og det er heller ikke nogen nødvendighed, at der skal anvendes samme diskontering for leveår som for omkostninger; valget repræsenterer det simplest mulige i fravær af særlige argumenter for en mere kompliceret tilgang.

Basisberegning: Beregningsresultater med såvel omkostning som effekt

I tabel 13 vises opgørelsen af omkostninger såvel som effekter for de tre behandlingsstrategier i perspektiver på henholdsvis 20, 30 og 40 år. Det ses, at begge typer af behandlinger udviser et bedre resultat på effektsiden end strategien 'ingen behandling'. Kombinationsbehandlingen dominerer de øvrige behandlinger, når der vælges en horisont på 40 år, derimod ikke ved en kortere horisont. Som nævnt tidligere må en 40 års periode i den konkrete sammenhæng anses som lidt vel lang.

TABEL 13

Basisberegning: Omkostninger og effekter ved alternative behandlingsstrategier

	20 år		30 år		40 år	
	Omkostninger	Effekter	Omkostninger	Effekter	Omkostninger	Effekter
Ingen behandling	149.398	14,95	230.160	20,26	281.987	24,02
Behandling med interferon	172.746	15,49	243.009	21,41	288.099	25,99
Kombinationsbehandling med interferon og ribavirin	198.335	16,66	249.215	23,71	281.866	29,78

På effektsiden er opgørelsen præget af den subjektive karakter af de tildelte indekssværdier, og den skal derfor tages med forbehold. Opgørelsen viser, at der relativt hurtigt melder sig en gevinst i helbredseffekt, som hører sammen med den faktiske helbredelse og det ret store spring fra indekssværdien 0,82 tildelt kronisk hepatitis og værdien 1 for helbredelse. Der er ikke helt så markante virkninger på effekt- som på omkostningssiden af at udvide beregningshorisonten. De forskellige former for behandling er alle bedre end ingen behandling, uden at forspringet dog bliver dramatisk på noget tidspunkt.

Ud fra beregningerne af samlede omkostninger og samlede effekter ved alternative beregningshorisonter kan der beregnes cost-effectiveness brøker, idet forskellen i omkostning ved en behandling (enten med interferon alene eller med interferon og ribavirin i kombination) frem for ingen behandling divideres med forskellen i effekt. Resultaterne ses i tabellen nedenfor.

TABEL 14

Cost-effectiveness af kombinationsbehandling og behandling med interferon ved alternative antagelser om beregningshorisont: DKK ofret pr. QALY opnået

	10 år	20 år	30 år	40 år
Behandling med interferon	248.701	42.960	11.141	3.112
Kombinationsbehandling med interferon og ribavirin	146.920	28.567	5.525	-21

Det ses, at kombinationsbehandlingen selv ved en kort beregningshorisont viser et bedre resultat end monoterapien; dette skyldes den bedre responsrate, som mere end opvejer den højere pris på kombinationsbehandlingen. At cost-effectiveness brøken bliver negativ ved den lange beregningshorisont, er et udtryk for, at kombinationsbehandlingen nu faktisk ikke blot giver bedre effekt, men den giver også penge tilbage i forhold til ingen behandling.

Det er åbenbart, at resultatet skal tages med forbehold, idet de anvendte skøn overalt er temmelig usikre. Der tegner sig imidlertid et indtryk af, at den medicinske behandling, såvel monoterapien som kombinationsbehandlingen, på kort sigt er relativt dyr. I det følgende vil vi kort opsummere en række følsomhedsanalyser, der kan belyse, i hvilket omfang konklusionerne af basisberegningen er robuste over for ændringer i de enkelte skøn.

Følsomhedsanalyser

De skøn, der har dannet grundlag for basisberegningen, kan opdeles i tre grupper, nemlig

1. Responsrater og overgangssandsynligheder
2. Omkostninger i de enkelte tilstande
3. Livskvalitet i de enkelte tilstande

Hertil kommer så antagelsen om diskonteringsrentefod; en højere diskonteringsrente svarer til en ringere vægt på fremtiden, og kan som sådan i grove træk sammenlignes med en kortere beregningshorisont.

Hvad angår responsrater, vil en forringelse af respons på omkring 10% betyde en responsrate på 11% for interferonbehandling og 33% for kombinationsbehandlingen. Det giver følgende ændring i resultater:

TABEL 15

Følsomhedsanalyse: Hovedresultater ved 10% lavere respons for den medicinske behandling

	10 år	20 år	30 år	40 år
Samlede omkostninger*				
Ingen behandling	52.108	149.398	230.160	281.987
Interferon	89.146	175.734	247.612	293.738
Kombinationsbehandling	139.126	204.311	258.421	293.145
Samlede effekter**				
Ingen behandling	8,014341	14,94704	20,25660	24,02124
Interferon	55,87547	15,39306	21,21858	25,66910
Kombinationsbehandling	114,07990	16,46511	23,32252	29,14483
Cost-effectiveness***				
Interferon	340.980	59.046	18.142	7.131
Kombinationsbehandling	172.018	36.172	9.217	2.177

* DKK

** QALY

*** DKK pr. QALY opnået

Det ses, at kombinationsbehandlingen ikke længere dominerer, selv ikke efter de 40 år. Den er dog stadig væsentlig bedre end interferonbehandlingen, når der ses på cost-effectiveness brøker.

En generel ændring i omkostningerne ved de enkelte tilstande vil formodentlig være af mindre interesse, snarere vil der knytte sig usikkerhed til de enkelte tilstandes relative vægt. Det kan således forventes, at omkostningerne ved de senere stadier af leversvigt vil påvirke resultatet, således at den medicinske behandling bliver mere fordelagtig, jo større disse omkostninger er. Denne formodning bekræftes af tabel 16 nedenfor, der viser virkningerne af en fordobling af omkostningerne i tilstandene [4]-[8].

TABEL 16

Følsomhedsanalyse: Hovedresultater ved 100% forøgelse af omkostninger til behandling for cirrose, hepatocellulært carcinom og levertransplantation

	10 år	20 år	30 år	40 år
Samlede omkostninger*				
Ingen behandling	90.289	279.067	438.512	541.411
Interferon	121.321	285.558	424.275	513.797
Kombinationsbehandling	161.096	280.026	380.477	445.303
Samlede effekter**				
Ingen behandling	8,014341	14,94704	20,25660	24,02124
Interferon	61,59534	15,49052	21,40984	25,98508
Kombinationsbehandling	117,84610	16,66003	23,70506	29,77678
Cost-effectiveness***				
Interferon	214.407	11.943,30	-12.344	-14.060
Kombinationsbehandling	122.483	559	-16.829	-16.698

* DKK

** QALY

*** DKK pr. QALY opnået

Tabellen viser, i hvor høj grad beregningsresultaterne er knyttet til omkostningstygden af de svære leversygdomme. I det foreliggende scenarie vil kombinationsbehandlingen være tæt på at indtjene behandlingsomkostningerne allerede ved en beregningshorisont på 20 år, og begge medicinske behandlinger dominerer alternativet 'ingen behandling', inden der er gået 30 år.

I den følgende tabel vises virkningen af en ændring af de tillagte QALY-værdier i de enkelte tilstande; de tillagte vægte er ændret opad fra 0,73 til 0,80 for behandlingsfasen, mens de er justeret nedad for de efterfølgende tilstande, til 0,59 for tilstand [4], 0,2 for [6], 0,4 for [7] og 0,6 for [8]. Som det ses, vil denne justering ikke ændre basisresultatet i nævneværdig grad.

TABEL 17

Følsomhedsanalyse: Hovedresultater for beregning med ændret skøn for livskvalitet i behandling og ved tilstande af leversygdom

	10 år	20 år	30 år	40 år
Samlede omkostninger*				
Ingen behandling	52.108	149.398	230.160	281.987
Interferon	88.104	172.746	243.009	288.099
Kombinationsbehandling	137.042	198.335	249.215	281.866
Samlede effekter**				
Ingen behandling	8,002,461	14,87419	20,09775	23,77806
Interferon	55,58097	15,49714	21,34164	25,84351
Kombinationsbehandling	113,49090	16,68414	23,67498	29,69358
Cost-effectiveness***				
Interferon	166.432	37.479	10.329	2.958
Kombinationsbehandling	130.169	27.037	5.326	-20

* DKK ** QALY *** DKK pr. QALY opnået

De ovenfor viste følsomhedsanalyser antyder, at hovedtendensen fra basisberegningen vil forblive til stede også ved ganske markante ændringer i udgangsskønnene. Der kan naturligvis gennemføres andre typer af følsomhedsanalyse, idet samtlige skøn kan varieres op og ned fra basisskønnet. Da der er temmelig mange sådanne muligheder, er modellen i form af regneark gjort tilgængelig på www.econ.ku.dk/hepatitisC. Beregningsantagelserne er angivet på arkets første fane ('Resultater') for så vidt det er fælles antagelser, og på de enkelte behandlingsstrategiers fane, når det drejer sig om behandlingsspecifikke antagelser. En opsummering af beregningerne findes på det første faneblad.

Konklusion

Som det fremgår af det foregående, er den sundhedsøkonomiske analyse af behandling for kronisk hepatitis C blevet gennemført i to dele, idet der først er set på omkostningssiden, herunder de besparelser i omkostninger for samfundet, som følger af den formindskede risiko for udvikling af omkostningstunge leversygdomme, hvorefter effektsiden er føjet til. Denne opdeling skyldes, at de talmæssige opgørelser af behandlingseffekt opnået ved tildeling af QALY-vægte må behandles med et vist forbehold, således at eventuelle konklusioner knyttet snævert til netop denne del af analysen ville stå ret svagt.

På omkostningssiden vil udgifterne til medicin ved behandlingens start kun vanskeligt kunne opvejes af besparelser forårsaget af helbredelse for kronisk hepatitis C, idet der skal gå en meget lang årrække, op til 40 år ved basisberegningen, før de indledende udgifter er kommet tilbage i form af besparelser. Da denne periode må anses for endda overordentlig lang, idet den medicinske teknologi på området forventes at være ændret afgørende inden da, vil den medicinske behandling, såvel interferonbehandling som kombinationsbehandling med interferon og ribavirin, ikke kunne anses for økonomisk fordelagtig ud fra en snæver omkostningsbetragtning.

Tilføjes effektsiden, ændrer billedet sig i nogen grad, idet den medicinske behandling trods et indledende ubehag som helhed giver en væsentligt højere livskvalitet i det senere stadium. En sammenligning af cost-effectiveness brøker for de to medicinske behandlinger (udregnet som omkostninger ved behandling divideret med forbedring af livskvalitet målt i QALY som følge af behandlingen) viser, at kombinationsbehandlingen er at foretrække frem for behandling med interferon alene.

Sammenfattende kan det således konkluderes, at der ved behandlingen ganske vist ikke vil være en isoleret omkostningsgevinst, men at der vil kunne sikres en højere livskvalitet for patienterne til en pris som, ihvertfald hvis den betragtede behandling forventes at skulle benyttes gennem en længere årrække, må anses for rimelig.



Appendiks 1

Den statistiske analyse blev foretaget med følgende statistikprogrammer:

- Cochrane Samarbejdets 'Review Manager 4.1'
- Cochrane Samarbejdets MetaView
- 'Stata' (version 6.0 til Windows)

Behandlingseffekt målt med 'binære' (plus/minus) effektmål blev udtrykt vha.

- relative risiko (RR)

Den relative risiko udtrykker sandsynligheden for den ene behandlingseffekt i forhold til sandsynligheden for den anden behandlingseffekt.

Baseret på tilstedeværelse eller fravær af heterogenitet mellem studierne ($P < 0.1$) blev der anvendt en

- 'random effects'⁹⁸ eller
- 'fixed effects' model⁹⁹

Sygelighed og dødelighed var sjældne begivenheder, og blev derfor estimeret vha.

- Peto odds ratio¹⁰⁰

Livskvalitetsmåling blev vurderet vha.

- 'weighted mean difference' (WMD).

Tilstedeværelsen af eventuelt publikationsbias og andre årsager til bias blev undersøgt vha.

- funnel plots^{§1} af sammenhørende værdier af studiets størrelse (antal patienter) og effektestimater samt
- regressionsanalyse¹⁰¹.

Betydningen af dosis og varighed af behandlingen på virologisk respons ved behandlingsophør, og virologisk vedvarende respons blev undersøgt med

- sensitivitetsanalyse

Betydningen af publikationsstatus og metodemæssig kvalitet blev på samme vis undersøgt med

- sensitivitetsanalyse

Der blev udført

- meta-regressionsanalyse

for at vurdere, i hvilken udstrækning patientkarakteristika, behandlingsregimer og metodemæssig kvalitet kunne forklare observerede forskelle i behandlingseffekt mellem studierne.

Meta-regressionsanalysen blev udført under anvendelse af

- virologisk effekt ved behandlingsophør som effektmål,

fordi dette gav mulighed for at analysere/inddrage det største antal observationer.

1. [§] Små RKF er mindre præcise end store RKF. Funnel plot kan afsløre, om der er en tendens til, at små RKF overvurderer behandlingseffekten.



Appendiks 2

Meta-regressionsanalysen

Analysen viste, at forskellen i effekt mellem IFN og kombinationsbehandling var signifikant mindre for naive patienter sammenlignet med relaps- og non-responder patienter (regression coefficient [β] -0.34, [SE 0.16], $p=0.14$). Dette betyder, at selv om responsraten på kombinationsbehandling er bedst for naive patienter, har de to andre grupper – betragtet under ét – relativt mere gavn af kombinationsbehandlingen.

Med justering for øvrige patientkarakteristika og dosis og varighed af behandling var der en signifikant sammenhæng mellem effekt af kombinationsbehandling og HCV genotype 1 (β 0.02, [0.008], $p=0.016$) og tilstedeværelsen af cirrose (β -0.03, [0.013], $p=0.013$).

Resultaterne viser, at kombinationsbehandling er relativt mere effektiv hos patienter med genotype 1 og relativt mindre effektiv hos patienter med cirrose. Alder og køn havde ikke nogen statistisk signifikant effekt på vurderingen af effekten af kombinationsbehandling. Der var en signifikant sammenhæng mellem virologisk respons og den samlede IFN dosis (β 0.18 [0.07], $p=0.001$) og mellem virologisk respons og varighed af behandling med IFN (β 0.02, [0.001], $p=0.0001$), men ikke mellem respons og dosis af ribavirin. Når der var justeret for dosis og varighed af behandling samt for patientkarakteristika, var der ingen sammenhæng mellem virologisk respons på den ene side og metodemæssig kvalitet og publikationsstatus på den anden side.

Appendiks 3

Spørgsmål til fokusgruppeinterview

Hvordan føles det

- **At gå til udredning for leverbetændelse:** Gennemgå undersøgelser, det være sig blodprøver, ultralydsundersøgelse af maven, vævsprøve af leveren, sidde i venteværelse sammen med andre patienter, være til konsultationer hos lægen med henblik på svar på udførte undersøgelser og videre planlægning af eventuelle supplerende undersøgelser, evt. at skulle have fri fra arbejde med henblik på dette – uden at vide, hvad resultatet af undersøgelserne ender med at blive
- **At få den endelige diagnose leverbetændelse:** Hvordan blev informationen givet, hvordan reagerede du, hvordan havde du det i tiden umiddelbart efter at diagnosen var stillet, hvordan havde du det med at skulle komme til ambulans kontrol, at skulle indstille dig på at leve med en kronisk sygdom, at skulle være tilknyttet hospitalet med henblik på regelmæssige kontrolbesøg
- **At leve med en kronisk sygdom:** Hvordan influerer det på dit humør, dit selvværd, dit fysiske velbefindende, på din hverdag, dit privatliv med eventuel kæreste eller ægtefælle, børn, forældre, søskende, øvrige familie, venner, bekendte, på din erhvervsevne, dit forhold til kollegaer og arbejdsgivere
- **At opleve sine omgivers reaktion:** Har du fået støtte, sympati, medlidenhed, øget opmærksomhed, ingen opmærksomhed, manglende forståelse, ubehagelige reaktioner, oplevelser du gerne havde været foruden
- **At leve med visheden om:** At have en kronisk infektion uden at have nogen symptomer af denne
- **At leve med eventuelle symptomer på din sygdom:** Symptomer i form af træthed, muskelsmerter, hudkløe, madlede, kvalme, opkastninger, vægttab, mavesmerter, depression, indre uro, eventuelt andre symptomer

- ***At skulle tage stilling til et behandlingstilbud:*** Blev du informeret om behandlingsformen og varigheden af behandlingen, om resultatet af, hvad undersøgelser havde vist om behandlingens effekt og om dens bivirkninger, husker du, hvilke bivirkninger der blev nævnt, var det svært at beslutte sig for behandling, dette i forhold til eventuelle symptomer relateret til sygdommen
- ***Gennemgå behandling:*** At vide, at man i mange uger skal møde til behandling/kontrol, enten at skulle møde til injektion i ambulatoriet eller at skulle gennemgå oplæring i selv-injektion og stikke sig selv, eller at være afhængig af at modtage hjemmesygeplejerske til injektion, i alle tilfælde tre gange ugentligt, at være nervøs for eventuelle bivirkninger, at opleve bivirkninger, i fald bivirkninger, hvilke, at opleve effekt af behandlingen, både subjektivt samt objektivt, når målt på blodprøver, at opleve, at effekten såvel subjektivt som objektivt (målt på blodprøverne) kun var kortvarig
- ***At du har gennemgået behandling:*** Når man nu – efterfølgende – har erfaret, at behandlingen kun har effekt i langt færre tilfælde, end man først antog, tror du, det ville have påvirket dit valg af behandling, hvis du havde vidst det, da du besluttede dig for behandling, tror du, dit valg af behandling havde været anderledes, hvis du havde vidst, at kun 10% havde effekt af behandlingen, 20%, 30%, 40%, etc...
- ***At du har gennemgået behandling:*** Når du nu kender omkostningerne ved at skulle være tilknyttet hospitalet i så lang en periode, hvor du skulle møde på hospitalet, være patient i et venteværelse, tale med lægen, stikkes af sygeplejersken (stikke dig/blive stukket af hjemmesygeplejerske) samt få målt blodprøver så tit, når du nu kender til bivirkningerne af behandlingen, hvilke af dine bivirkninger har påvirket/påvirker dig i en sådan grad, at du fortryder dit valg. På trods af hvilke bivirkninger, både under behandlingen og efterfølgende, ville du alligevel foretage et valg om behandling med den viden, du har i dag
- ***At kende andre patienter med samme sygdom:*** Har det påvirket dit eget valg for eller imod behandling, hvordan vil du selv råde andre, der står over for at skulle vælge behandling, vil du fortælle om de bivirkninger, du har oplevet, om den relativt dårlige effekt man nu ved, der er af behandlingen.

Appendiks 4

Taksigelser

I forbindelse med udarbejdelsen af den *systematiske litteraturoversigt* ønsker vi primært at takke de patienter, der deltog, og de forskere, der designede og udførte de vurderede randomiserede kliniske forsøg.

Vi vil rette en særlig tak til Andreone P, Barbaro G, Bodenheimer HC Jr, Chemello L, Dusheiko G, Ferenci P, Glue P, Gramenzi A, Khakoo S, Lee C, Pawloska M, Poynard T, Sievert W, Kullig U, Marcellin P, Tripi S, og Zeuzem S, som gav os yderligere information om de forsøg, de havde været med til at gennemføre.

Endelig takker vi Dimitrinka Nikolova, Sarah Frederiksen og Nader Salas-shahri for deres ekspertbistand i forbindelse med at identificere de randomiserede kliniske forsøg og Nina Frydendall og Bitten Hansen for sekretærassistance.

Økonomisk støtte

Den *systematiske litteraturoversigt* blev støttet af Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd, Apotekerfonden af 1991, Hovedstadens Sygehusfællesskab og Statens Institut for Medicinsk Teknologivurdering.



Litteratur

- 1 Choo Q L, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, and Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359-362.
- 2 Aach RD, Stevens CE, Hollinger FB, Mosley JW, Peterson DA, Taylor PE et al. Hepatitis C virus infection in post-transfusion hepatitis. An analysis with first- and second-generation assays. *N Engl J Med* 1991;325:1325-1329.
- 3 Simmonds P, Holmes EC, Cha TA, Chan SW, McOmish F, Irvine B et al. Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region. *J Gen Virol* 1993;74 (Pt 11):2391-2399.
- 4 Marcellin P. Hepatitis C: The clinical spectrum of the disease. *J Hepatol* 1999;31 Suppl.1:9-16.
- 5 Alter HJ. To C or not to C: These are the questions. *Blood* 1995;85:1681-1695.
- 6 Ahmed A, Keeffe EB. Treatment strategies for chronic hepatitis C: update since the 1997 National Institutes of Health Consensus Development Conference. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14 Suppl:S12-S18.
- 7 Ferrari C, Urbani S, Penna A, Cavalli A, Valli A, Lamonaca V. Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 1999;31 Suppl.1:31-38.
- 8 Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski, K, Judson FN, Mares A, Alexander WJ et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. The Sentinel Counties Chronic non-A, non-B Hepatitis Study Team. *N Engl J. Med* 1992;327:1899-1905.
- 9 Esteban JI, Lopez-Talavera JC, Genesca J, Madoz P, Viladomiu L, Muniz E. High rate of infectivity and liver disease in blood donors with antibodies to hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 1991;115:443-449.
- 10 Conry-Cantilena C, VanRaden M, Gibble J, Melpolder J, Shakil AO, Viladomiu L et al. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1996;334:1691-1696.
- 11 Alberti A, Chemello L, and Benvegna L. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 1999;31 Suppl 1:17-24.

- 12 Morisco F, Del Vecchio BG, Tuccillo C, Galli C, Cirino S, and Caporaso N. Long-term observation of HCV-positive patients with normal ALT values: persistence of a clinically healthy state. *Res Virol* 1998;149:277-282.
- 13 McMahon RF, Yates AJ, McLindon J, Babbs C, Love EM, and Warnes TW. The histopathological features of asymptomatic hepatitis C virus-antibody positive blood donors. *Histopathology* 1994;24:517-524.
- 14 Zarski JP, and Leroy V. Counselling patients with hepatitis C. *J Hepatol* 1999;31 Suppl 1:136-140.
- 15 Conte D, Fraquelli M, Prati D, Colucci A, and Minola E. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15, 250 pregnant women. *Hepatology* 2000;31:751-755.
- 16 Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT, Healy M, Neave P, Cafferkey M et al. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: Evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet* 2000;356:904-907.
- 17 Lanphear BP, Linnemann CC, Cannon CG, DeRonde MM, Pender L, and Kerley LM. Hepatitis C virus infection in healthcare workers: Risk of exposure and infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15:745-750.
- 18 Bayliss MS. Methods in outcomes research in hepatology: Definitions and domains of quality of life. *Hepatology* 1999;29:3S-6S.
- 19 Wiky TE, McCarthy M, Breidi L, and Layder TJ. Impact of Alcohol on the Histological and Clinical Progression of Hepatitis C Infection. *Hepatology* 1998;28:805-809.
- 20 Poynard T, Bedossa P, and Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997;349:825-832.
- 21 Delladetsima JK, Rassidakis G, Tassopoulos NC, Papatheodoridis GV, Smyrnoff T, and Vafiadis I. Histopathology of chronic hepatitis C in relation to epidemiological factors. *J Hepatol* 1996;24:27-32.
- 22 Bjørø K, Skaug K, Haaland T, Frøland SS. Long-term outcome of chronic hepatitis C virus infection in primary hypogammaglobulinaemia. *Q J Med* 1999;92:433-441.
- 23 Gordon SC, Bayati N, and Silverman AL. Clinical outcome of hepatitis C as a function of mode of transmission. *Hepatology* 1998;28:562-567.
- 24 Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet* 1998;352:1426-1432.



- 25 Bruno S, Silini E, Crosignani A, Borzio F, Leandro G, Bono F et al. Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A prospective study. *Hepatology* 1997;25:754-758.
- 26 Benvegna L, Pontisso P, Cavalletto D, Noventa F, Chemello L, and Alberti A. Lack of correlation between hepatitis C virus genotypes and clinical course of hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 1997;25:211-215.
- 27 Soto B, Sanchez-Quijano A, Rodrigo L, del Olmo JA, Garcia-Bengochea M, Hernandez-Quero J et al. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol* 1997;26:1-5.
- 28 Bonacini M, and Puoti M. Hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus infection: diagnosis, natural history, meta-analysis of sexual and vertical transmission, and therapeutic issues. *Arch. Intern Med* 2000;160:3365-3373.
- 29 Tassopoulos NC, Koutelou MG, Papatheodoridis G, Polychronati H, Delladetsima I, Giannikakis T et al. Recombinant human interferon alfa-2b treatment for acute non-A, non-B hepatitis. *Gut* 1993;34(suppl.):S130-2.
- 30 Barrera JM, Brugnuez M, Ercilla MG, Gil C, Celis R, Gil MP et al. Persistent hepatitis C viremia after acute self-limiting post-transfusion hepatitis C. *Hepatology* 1995;21:639-44.
- 31 Di Bisceglie AM, Goodman ZD, Ishak KG, Hoofnagle JH, Melpolder JJ, and Alter HJ. Long-term clinical and histopathological follow-up of chronic posttransfusion hepatitis. *Hepatology* 1991;14:969-974.
- 32 Koretz RL, Abbey H, Coleman E, and Gitnick G. Non-A, non-B post-transfusion hepatitis. Looking back in the second decade. *Ann Intern Med* 1993;119:110-115.
- 33 Seeff LB, Buskell-Bales Z, Wright EC, Durako SJ, Alter HJ, Iber FL et al. Long-term mortality after transfusion-associated non-A, non-B hepatitis. The National Heart, Lung, and Blood Institute Study Group. *N Engl J Med* 1992;327:1906-1911.
- 34 Tremolada F, Casarin C, Alberti A, Drago A, Tagger M, Ribero ML et al. Long-term follow-up of non-A, non-B (type C) post-transfusion hepatitis. *J Hepatol* 1992;16:273-281.
- 35 Muller R. The natural history of hepatitis C: Clinical experiences. *J Hepatol* 1996;24:52-54.
- 36 Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. *NEJM* 1999;340:1228-1233.
- 37 Grønbaek K, Krarup HB, Møller H, Krogsgaard K, Franzmann M, Sonne J et al. Natural history and etiology of liver disease in patients with previous community-acquired acute non-A, non-B hepatitis. *J. Hepatol* 1999;31:800-807.

- 38 Seeff LB, Miller RN, Rabkin CS, Buskell-Bales Z, Straley-Eason KD, Smoak BL et al. 45-year Follow-up of hepatitis C infection in Healthy Young Adults. *Ann Intern Med* 2000;132:105-111.
- 39 Castells L, Vargas V, Gonzalez A, Esteban J, Esteban R, and Guardia J. Long interval between HCV infection and development of hepatocellular carcinoma. *Liver* 1995;15:159-163.
- 40 Kioysawa K, Sodeyama T, Taraka E, Gibo Y, Yoshizawa K, Nakano Y et al. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 1990;12:671-75.
- 41 Roudot-Thoraval F, Bastie A, Pawlotsky JM, Dhumeaux D. Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a French survey of 1.664 patients. The Study group for the Prevalence and Epidemiology of Hepatitis C Virus. *Hepatology* 1997;26:485-90.
- 42 Roberts JM, Searle YW, Dooksley WG. Histological patterns of prolonged hepatitis C infection. *Gastroenterol Jpn* 1993;28(Suppl.5):-37-41.
- 43 Takahasi M, Yamada G, Miyamoto R, Doi T, Endo H, Tsuji T. Natural course of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1993;88:240-3.
- 44 Tong MJ, El-Farra NS, Reikes AR, Co RJ. Clinical outcomes after transfusion associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995;332:1463-6.
- 45 Watson JP, Brind AM, Chapman CE, Bates CL, Gould FK, Johnson SJ et al. Hepatitis C Virus: epidemiology and genotypes in the north east of England. *Gut* 1996;38:269-76.
- 46 Di Bisceglie AM. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997;26:345-385.
- 47 De Mitri MS, Poussin K, Baccarini P, Pontisso P, D'Errico A, Simon N, Grigioni W, Alberti A, Beaugrand, M, and Pisi E. HCV-associated liver cancer without cirrhosis. *Lancet* 1995;345:413-415.
- 48 Fong TL, Shindo M, Feinstone SM, Hoofnagle JH, and Di Bisceglie AM. Detection of replicative intermediates of hepatitis C viral RNA in liver and serum of patients with chronic hepatitis C. *J Clin Invest* 1991;88:1058-1060.
- 49 Bukh J, Wantzin P, Krogsgaard K, Knudsen F, Purcell RH, and Miller RH. High prevalence of hepatitis C virus (HCV) RNA in dialysis patients: failure of commercially available antibody tests to identify a significant number of patients with HCV infection. Copenhagen Dialysis HCV Study Group. *J Infect. Dis* 1993;168:1343-1348.
- 50 Hayashi J, Furusyo N, Ariyama I, Sawayama Y, Etoh Y, Kashiwagi S. A relationship between the evolution of hepatitis C virus variants, liver damage, and hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C viremia. *J Infect Dis* 2000;181:1523-1527.

- 51 Kew MC, Yu MC, Kedda MA, Coppin A, Sarkin A, Hodkinson J. The relative roles of hepatitis B and C viruses in the etiology of hepatocellular carcinoma in southern African blacks. *Gastroenterology* 1997;112:184-187.
- 52 Register over stofmisbrugere i behandling i 1998. Nye tal fra Sundhedsstyrelsen. Årgang 3, nr. 10 p 1-18 1999.
- 53 Register over stofmisbrugere i behandling 1997. Nye tal fra Sundhedsstyrelsen. Årgang 2, nr. 6 p 1-12 1998.
- 54 Dødsfald blandt stofmisbrugere i Danmark 1996 og 1997. Nye tal fra Sundhedsstyrelsen. Årgang 4, nr. 3 p 19-22 2000.
- 55 Skøn over antal dødsfald blandt stofmisbrugere og over antal stofmisbrugere i Danmark. Nye tal fra Sundhedsstyrelsen. Årgang 3, nr. 3 p 13-18 1999.
- 56 Dødelighed og dødsårsager blandt stofmisbrugere indskrevet i behandling i 1996. Nye tal fra Sundhedsstyrelsen. Årgang 3, nr. 3 p 1-12 1999.
- 57 Fuglsang T, Fouchard JR og Ege PP. Prævalens af HIV og hepatitis B og C blandt stofmisbrugere i København. *Ugeskrift for Læger* 2000;162(27):3860-4.
- 58 Christensen PB. Bloodborne viral infections in Funen – a seroepidemiologic study. Ph. D. Thesis, University of Southern Denmark 1999.
- 59 Westh H, Worm AM, Jensen BL et al. Hepatitis C virus antistoffer i homoseksuelle mænd og intravenøse stofmisbrugere i Danmark. *Infection* 1993;21(2):115-7.
- 60 Christensen PB, Grønback K, Krarup HB, and the Danish HCV (hepatitis C virus) Lookback Group. Transfusion-acquired hepatitis C: the Danish lookback experience. *Transfusion* 1999;39:188-193.
- 61 Regan FAM, Hewitt P, Barbara JAJ, Contreras M on behalf of the current TTI Study Group. Prospective investigation of transfusion transmitted infection in recipients of over 20.000 units of blood. *BMJ* 2000;320:403-6.
- 62 Nelsing S. Erhvervsbetinget blodeksposition blandt danske læger – epidemiologi og forebyggelse i en tid med HIV. Ph.D – afhandling Det Lægevidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, 1996
- 63 Weekly Epidemiologic Record, no 46, 14. november 1997;341-344. WHO.
- 64 Antal indvandrere pr 1. januar 1999. Danmarks Statistik.
- 65 Hepatitis C. EPI-NYT uge 6, 1994. Statens Serum Institut.
- 66 Sundhedsstyrelsens Bekendtgørelse om anmeldelse af smitsomme sygdomme nr. 277 af 14. april 2000
- 67 Anonym. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Consensus Statement. *J Hepatol* 1999;30:956-61.

- 68 McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Schiffman ML, Lee WM, Rusti VK et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Eng J Med* 1998;339(21):1485-92.
- 69 Kjaergard LL, Krogsgaard K, Gluud C. Ribavirin with or without alpha interferon versus no intervention, placebo or alpha interferon for chronic hepatitis C. In: *The Cochrane Library*, issue 2, 2002. Oxford: Update Software.
- 70 Kjaergard LL, Krogsgaard K, Gluud C. Interferon alfa with or without ribavirin for chronic hepatitis C: systematic review of randomised trials. *BMJ* 2001;323:1151-5.
- 71 Davis GL, Esteban MR, Rusti V, Hoefs J, Gordon SC, Trepo C et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Eng J Med* 1998;339(21):1493-99.
- 72 Maddrey WC. Safety of combination interferon alfa-2b/ribavirin therapy in chronic hepatitis C-relapsed and treatment naive patients. *Semin Liver Dis* 1999;19(suppl 1):6776.
- 73 Reichard O, Norkrans G, Fryden A, Braconier JH, Sonnerborg A, Weiland O. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of interferon alpha-2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. The Swedish Study Group. *Lancet* 1998;351(9096):83-87.
- 74 Schalm SW, Hansen BE, Chemello L, Bellobuono A, Brouwer JT, Weiland O et al. Ribavirin enhances the efficacy but not the adverse effect of interferon in chronic hepatitis C. Metaanalysis of individual patient data from European centres. *J Hepatol* 1997;26:961-66.
- 75 Gilmore IT, Burroughs A, Murray-Lyon IM, Williams R, Jenkins D, Hopkins A. Indications, methods and outcomes of percutaneous liver biopsy in England and Wales: An audit by the British Society of Gastroenterology and Royal College of Physicians London. *Gut* 1995;36:437-41.
- 76 Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995;273:408-12.
- 77 Kjaergard LL, Villumsen J, Gluud C. Reported methodological quality and discrepancies between large and small randomized trials in meta-analyses. *Ann Intern Med* 2001;135:982-9.
- 78 Barbaro G, Di Lorenzo G, Belloni G, et al. Interferon alpha-2B and ribavirin in combination for patients with chronic hepatitis C who failed to respond to, or relapsed after, interferon alpha therapy: a randomized trial. *Am J Med* 1999;107:112-8.
- 79 Bellobuono A, Mondazzi L, Tempini S, et al. Early addition of ribavirin to interferon in chronic hepatitis C not responsive to interferon monotherapy. *J Hepatol* 2000;33:463-8.

- 80 Wong JB, Poynard T, Ling MH, Albrecht JK, Pauker SG. Cost-effectiveness of 24 or 48 weeks of interferon alpha-2b alone or with ribavirin as initial treatment of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1524-30.
- 81 Marcellin P, Boyer N, Gervais A, et al. Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon-alpha therapy. *Ann Intern Med* 1997;127:875-81.
- 82 Chemello L, Cavalletto L, Bernardinello E, Guido M, Pontisso P, Alberti A. The effect of interferon alfa and ribavirin combination therapy in naive patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1995;23:8-12.
- 83 Pagliaro L, Peri V, Linea C, Camma C, Giunta M, Magrin S. Natural history of chronic hepatitis C. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:28-44.
- 84 Khan MH, Farrell GC, Byth K, et al. which patients with hepatitis C develop liver complications? *Hepatology* 2000;31:513-20.
- 85 Koretz RL. Decisions, decisions,decisions. *Gastroenterology* 2000;-118:1268-70.
- 86 Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, Hoofnagle. Pathogenesis, natural history, and prevention of hepatitis C. *Ann Intern Med* 2000;-132:296-305.
- 87 Consensus statement on the prevention and management of hepatitis B and hepatitis C in the Asia-Pacific region. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2000;15:825-41
- 88 Weiland O. Recommendations for the treatment of chronic hepatitis C. Review series. *Hepatitis*, 1999;2:2-5
- 89 Ruiz-Moreno M, Leal Orozco A, Millan A. Hepatitis C virus infection in children. *J Hepatol* 1999;31(S1):124-129.
- 90 Soriano V, Garcia-Samanicgo J, Rodriquez-Rosedal R, Gonzalez J, Pedreira J. Hepatitis C and HIV infection: biological, clinical, therapeutic implications. *J Hepatol* 1999 (S1):189-192.
- 91 Lesehs O, Deschenos M, Steben M, Belanger G, Tsoukas CM. Hepatitis C virus is related to progressive liver disease in HIV positive hemophiliacs and should be treated as an opportunistic infection. *J Infect Dis* 1999;179:1254-1258.
- 92 Foster GR, Goldin RD, Thomas HC: Chronic Hepatitis C Virus Infection Causes a Significant Reduction in Quality of Life in the Absence of Cirrhosis. *Hepatology* 1998;27 (1):209-12.
- 93 Hunt CM, Dominitz JA, Bute BP, Waters B, Blasi U, Williams DM. Effect of Interferon-alpha Treatment of Chronic Hepatitis C on Health-Related Quality of Life. *Digestive Diseases and Science* 1997;42(12):2482-2486.
- 94 Bonkovsky HL, Woolley JM and the Concensus Interferon Study Group. Reduction of Health-Related Quality of Life in hronic Hpatitis C and Improvement With Interferon Therapy. *Hepatology* 1999;29 (1):264-270.

- 95 Bojlén NS, Lunde IM. Fokusgruppeinterview som kvalitativ forskningsmetode. *Ugeskr Læger* 1995;157:3315-3318.
- 96 Younossi ZB, Singer ME, McHutchison JG, Shermock KM. Cost Effectiveness of Interferon α 2b Combined With Ribavirin for the Treatment of Chronic Hepatitis C. *Hepatology* 1999;30:1318-1323.
- 97 Bennett WG, Inoue Y, Beck JR, Wong JB, Pauker SG, Davis GL. Estimates of the Cost-Effectiveness of a Single Course of Interferon- α 2b in Patients with Histologically Mild Chronic Hepatitis C. *Annals of Internal Medicine* 1997;127:855-862.
- 98 DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clin Trials*. 1986;7:177-88.
- 99 Demets DL. Methods for combining randomized clinical trials: strengths and limitations. *Stat Med* 1987;6:341-50.
- 100 Deeks JJ, Bradburn MJ, Localio R, Berlin J. Much ado about nothing: meta-analysis for rare events [abstract]. *Proceedings of 2nd symposium on systematic reviews: beyond the basics*. Oxford: 1999:23.
- 101 Egger M, Davey SG, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315:629-34.



Kronisk Hepatitis C. Kombinationsbehandling med alfa-interferon og ribavirin

Rapporten "Kronisk Hepatitis C. Kombinationsbehandling med alfa-interferon og ribavirin" er resultatet af et projekt, som i 1999 blev støttet af MTV-instituttets (nu Center for Evaluering og MTV - CEMTV) MTV-pulje. Tilskuddet blev givet til Klinisk Forskningsenhed, Hvidovre Hospital. I projektet deltog endvidere Cochrane Hepato-Biliær Gruppen; Økonomisk Institut, Københavns Universitet; Klinisk Kemisk afdeling og Medicinsk Gastroenterologisk afdeling, Aalborg Sygehus; Infektionsmedicinsk afdeling, Hvidovre Hospital; Medicinsk afdeling C, Odense Universitetshospital; Epidemiologisk afdeling, Statens Serum Institut samt Medicinsk afdeling V, Århus Kommunehospital.

Rapporten er en medicinsk teknologivurdering af kombinationsbehandlingen, som blev registreret i 1999. Behandlingen er således af nyere dato. Den tidligere behandlingsstandard ved hepatitis C har været monofarmakologisk behandling med INF alene. Rapporten sammenligner derfor med en MTVtilgang kombinationsbehandlingen med behandling med INF alene.

Rapporten er den tredje, som udgives i CEMTVs serie "Medicinsk Teknologivurdering – puljeprosjekter". Puljeprosjekter er enten helt eller delvist finansieret af CEMTV, men udføres uden for centrets regi. Før en rapport kan blive publiceret i serien, skal den gennemgå eksternt peer-review hos relevante eksperter.

Råd og vejledning i forbindelse med projekter gives af:

Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering
Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67
2300 København S
Telefon: 7222 7400
Telefax: 7222 7413
E-mail: cemtv@sst.dk
Hjemmeside: www.cemtv.dk

Yderligere eksemplarer af publikationen kan rekvireres hos:

Sundhedsstyrelsens Publikationer
c/o Schultz Information
Herstedvang 12
2620 Albertslund
Telefon: 7026 2636
Telefax: 4363 6245
E-mail: sundhed@schultz.dk
Hjemmeside: www.sundhed.schultz.dk