

# Elimination af hepatitis C-virus i Danmark

Anna Døssing<sup>1</sup>, Birgit Thorup Røge<sup>2</sup>, Lone Galmstrup Madsen<sup>3,4</sup>, Alex Lund Laursen<sup>5</sup>, Jesper Bach Hansen<sup>6</sup>, Jens Bukh<sup>1,7</sup> & Nina Weis<sup>1</sup>

## STATUSARTIKEL

- 1) Infektionsmedicinsk Afdeling, Hvidovre Hospital
- 2) Infektionsmedicinsk Afdeling, Kolding Sygehus
- 3) Medicinsk Afdeling, Sjællands Universitets-hospital Køge,
- 4) Institut for Klinisk Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet
- 5) Infektionsmedicinsk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
- 6) Gastroenterologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital
- 7) Institut for Immunologi og Mikrobiologi, Copenhagen Hepatitis C Program (CO-HEP), Københavns Universitet

Ugeskr Læger  
2020;182:V08190481

Hepatitis C-virus (HCV) er et RNA-virus, som smitter via blod. I Danmark overføres smitten hovedsageligt ved injektion af stoffer (60-90%) [1, 2], men der er også en risiko for smitte fra mor til barn ved fødslen, for mænd der har sex med mænd, ved tatovering og nosokomielt. Screening af blodprodukter blev indført i Danmark i 1991, hvorfor nosokomial smitte kræver relevant eksponering inden dette årstal [3]. I den seneste opgørelse i 2008 vurderedes prævalensen af kronisk hepatitis C i Danmark til at være 0,38%, svarende til knap 17.000 personer, hvoraf ca. halvdelen ikke var henvist til vurdering på hospital [2]. For knap 65% af de personer, som inficeres med HCV, vil infektionen blive kronisk [4]. HCV fremkalder en langsom, progressiv, kronisk hepatitis med øget sygelighed og dødelighed i form af fibrose, cirrose og hepatocellulært karcinom (HCC), der fører til leversvigt med ascites, bakteriel peritonitis, øsofagusvaricer med blødning og hepatisk encefalopati [4]. Udviklingen af HCV-infektion er afbildet i **Figur 1**. Den tidsmæssige udvikling og graden af leverskade varierer betydeligt og er afhængig af køn, komorbiditet og øvrige hepatotoksiske påvirkninger. Kronisk HCV-infektion påvirker den almene sundhedstilstand negativt både fysisk og mentalt og er forbundet med betydende ekstrahepatiske manifestationer; de hyppigste er type 2-diabetes mellitus (15%) og depression (25%) [6]. I tillæg til dette er kronisk HCV-infektion forbundet med øget risiko for at få kryptoglobulinæmi, kronisk nyresygdom, lymfom, kutan porfyri, lichen planus, reumatoid arthritis og kardiovaskulær sygdom [6]. Hvis HCV-infektionen eradikeres, bremses den progredierende fibrose. Såfremt der er udviklet cirrose, er der dog til trods for succesfuld behandling fortsat risiko for, at der sker udvikling af HCC [7].

Tidligere har behandling af kronisk HCV-infektion

været forbundet med dårlig behandlingseffekt, langvarig behandling samt mange bivirkninger og har været forbeholdt en begrænset patientgruppe [8, 9]. I dag kan patienter, som er inficeret med kronisk HCV, behandles med en kombination af direkte aktive antivirale lægemidler (DAA). Disse præparater administreres oralt i form af 1-3 tabletter en gang dagligt, og behandlingsvarigheden er reduceret til 8-12 uger [10]. Ved behandling med DAA opnås der helbredelsesrater på over 95%. DAA har få bivirkninger og kan tilbydes til alle patienter uanset komorbiditet og komplikationer [10, 11, 12]. DAA har tidligere pga. prisen været forbeholdt en selekteret patientgruppe [13], men den 1. november 2018 frafaldt Medicinrådet behandlingskriterierne, og nu kan alle, som har et cpr-nummer, tilbydes behandling med DAA [14]. World Health Organization (WHO) har som mål, at HCV skal elimineres på verdensplan. WHO's overordnede mål er at reducere nye infektioner med viral hepatitis med 90%. WHO sigter mod, at af dem, som har kronisk hepatitis C, skal 90% være diagnosticeret, 80% skal have modtaget behandling, og mortaliteten skal være reduceret med 65% inden 2030 [12]. På trods af at Danmark har tilsluttet sig dette mål, findes der ikke en national strategi for HCV-elimination.

I denne artikel beskrives muligheden for elimination af HCV i Danmark.

## ELIMINATION AF HEPATITIS C-VIRUS

WHO's forslag til global elimination af HCV består af tre tiltag: forebyggelse, test og behandling [12]. Eliminationsstrategierne er opsummerede i **Tabel 1**. I en nyligt publiceret oversigtsartikel, som er skrevet på vegne af det internationale netværk for hepatitis hos stofbrugere, fremhæves det, at de tre tiltag ikke kan stå alene; såvel vigtigheden af kommunikation både inden for sundhedssystemet og mellem sundhedssystemet og målgrupperne for eliminationstiltagene er vigtig [15]. Formålet er et personcentreret sundhedssystem med en koordineret eliminationsindsats. Det er derfor ikke kun et spørgsmål om at fastlægge en strategi for elimination, men også et spørgsmål om, hvorvidt vores sundhedssystem er denne opgave moden, således at der er tale om reel adgang til forebyggelse, test og behandling. En eliminationsstrategi i Danmark bør indbefatte både politikere, sundhedsaktører og borgere, særligt de afficerede risikopopulationer.

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Behandling af kronisk hepatitis C-virus (HCV) med direkte aktive antivirale lægemidler er effektiv, sikker, har få bivirkninger og kan tilbydes alle patienter med kronisk HCV i Danmark.
- ▶ Der findes fortsat mange i Danmark med kronisk HCV. Barrierer for elimination er manglende adgang til forebyggelse, test og behandling.
- ▶ Alle, hos hvem der er mistanke om eksposition for HCV eller leverpåvirkning bør testes og henvises til en specialist.

## Forebyggelse

Der findes endnu ingen vaccine for HCV, men der forskes, også i Danmark, intenst for at udvikle en sådan [16]. Spredning af HCV i Danmark forhindres derfor bedst ved at nedsætte incidensen og den overordnede prævalens. Behandling som prævention er særlig vigtig i de risikopopulationer, hvor infektionen erhverves: En øget behandlingsrate for kronisk HCV-infektion hos personer, som injicerer stoffer, kan nedsætte prævalensen af sygdommen i denne population markant [17], og ikke overraskende stiger den forventede effekt yderligere, hvis den øgede behandlingsrate kombineres med andre forebyggende tiltag [17]. Forebyggelsestiltag, som er specifikt målrettet risikopopulationen af personer, som injicerer stoffer, omfatter adgang til rene kanyler samt opioidsstitutionsbehandling. Begge dele har vist sig at være effektivt, både hver for sig og i kombination [18]. WHO har som mål, at der i 2030 uddeles 300 rene kanyler pr. år pr. person, som injicerer stoffer [12].

## Test

I Danmark er ca. 50% svarende til 8.000-9.000 af patienterne med kronisk hepatitis C ikke diagnosticerede [2]. Hertil kommer den andel af patienterne, som er diagnosticerede, men endnu ikke har modtaget behandling.

Det anbefales, at patienter med symptomer på kronisk HCV-infektion screenes. Alle personer, som har forhøjet niveau af alaninaminotransferase (ALAT), levercirrose eller primær levercancer, bør testes [9]. Endvidere anbefales screening efter relevant eksponering [9], screening inden påbegyndelse af biologisk behandling [19] og screening af risikopopulationer, som omfatter personer, der injicerer eller tidligere har inji-

**FIGUR 1 /** Udviklingen over tid fra kronisk hepatitis C-virus (HCV)-infektion til fibrose, levercirrose og hepatocellulært karcinom.

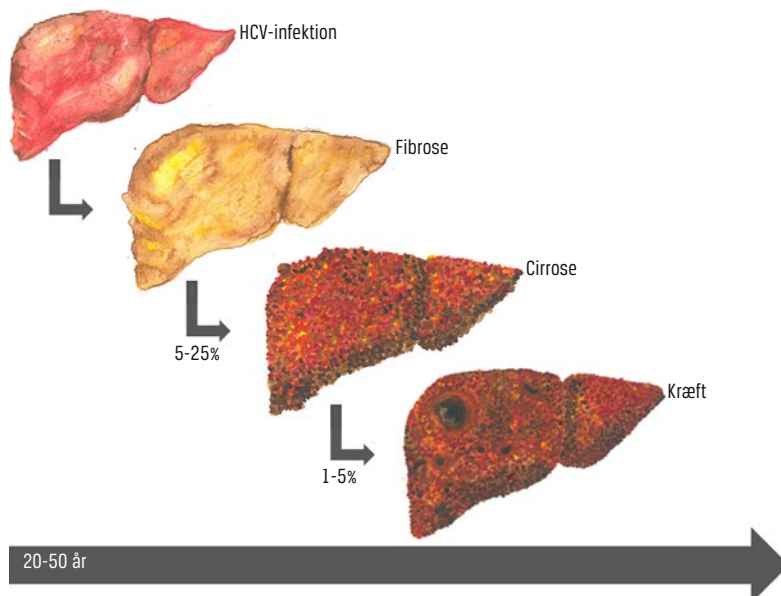


Illustration: Anna Døssing. Tilpasset fra [5].

ceret stoffer, personer, som lever med hiv eller hepatitis B-virusinfektion, og indvandrere fra lande med høj forekomst af hepatitis C [9].

I USA har prævalensen vist sig at være høj i den del af populationen, som er født i perioden 1945-1965 [20]. I Danmark viser incidensen af kronisk HCV-infektion fordelt på alder ikke entydigt samme billede, og egentlige prævalensundersøgelser i den almene befolkning savnes, hvorfor man ikke anbefaler screening af bestemte generationer af danskere [21].

Screening af risikopopulationer kan f.eks. ske på

### Forebyggelse

Adgang til rene kanyler

Nedsætte incidens og prævalens vha. screening og behandling, se nedenfor

### Test

Screening ved symptomer:

Subjektivt, objektivt eller paraklinisk inkl. test af alle med forhøjet ALAT-niveau, levercirrose, primær levercancer

Screening af risikogrupper:

Personer der aktuelt eller tidligere har injiceret stoffer: rusmiddelcentre, varmestuer, fængsler, psykiatriske afdelinger

Personer som lever med hiv, HBV-positive, indvandrere fra lande med høj forekomst af hepatitis C

Screening efter relevant eksponering:

Stikuheld, barn af HCV-positiv mor, patient der har modtaget blod eller organer før indførelse af screening, patienter i kronisk hæmodialyse

Screening inden påbegyndelse af biologisk behandling

### Behandling

Alle med positiv HCV-RNA bør henvises til specialist mhp. behandling med DAA som er effektiv og væltalt

Identifikation via databaser af diagnosticerede patienter som endnu ikke har modtaget behandling

Mikroelimination med on-site-screening og behandling af afgrænsede risikogrupper uden for hospitalerne

Resistens til DAA-behandling kan give anledning til recidiv, og resistenstestning kan benyttes til at vælge ideel behandlingsstrategi

ALAT = alaninaminotransferase; HBV = hepatitis B-virus; HCV = hepatitis C-virus; DAA = direkte aktive antivirale lægemidler.

**TABEL 1 /**

Strategier til elimination af hepatitis C-virusinfektion i Danmark.

rusmiddelcentre, i varmestuer, i gademiljøer med deling af værktøj, i fængsler og blandt psykiatriske patienter. Der foregår lokale initiativer over hele landet med opsporing af patienter, der har risikoadfærd i form af nuværende eller tidligere injektion af stoffer. En del smitteopsporing foregår på rusmiddelcentre, som f.eks. initiativet Shared Addiction Care Collaboration, hvor alle, som indskrives til rusmiddelafvænnning i København, Herlev og Glostrup, testes for hepatitis C og tilbydes behandling i samarbejde med de respektive infektionsmedicinske afdelinger, og The Copenhagen Test and Treat Hepatitis C in a Mobile Clinic-studiet, hvor alle kan gå ind fra gaden i den mobile klinik på Halmtorvet og blive testet, samt efterfølgende, i samarbejde med infektionsmedicinske afdelinger, tillige blive behandlet i den mobile klinik. Screening og initiering af behandling i fængsler har også vist sig at være effektiv [22], og på Odense Universitetshospital har man siden 2008 arbejdet med udgående ambulatorier i både fængsler og på rusmiddelcentre, ligesom man i Region Midtjylland også arbejder med aktiv screening i dette regi. Præliminære analyser fra et skotsk studie viser en positiv effekt af behandling i patienternes egne miljøer, og her har man fundet en øget behandlingsrate og øget behandlingseffekt blandt patienter, som tilbydes test og behandling på deres apotek frem for i det almindelige hospitalssystem [23].

Essentielt for screening af patienter er simple, sikre og hurtige diagnostiske test. Diagnosen kronisk HCV-infektion stilles ved en blodprøve, som man tester for antistoffer mod HCV, og hvis de er positive, suppleres der automatisk (reflekstest) med undersøgelse for tilstedeværelse af HCV-RNA. De nuværende laboratorietest har høj sensitivitet og specificitet på hhv. 99% og 100%. Svartiden varierer for laboratorierne, men er typisk på omkring en uge [24]. Der er udviklet flere point-of-care (POC)-tests, hvormed man kan analysere blod fra et fingerprik inden for 30 minutter. En POC-test er ikke bedre end konventionelle test, men ved at gøre testen mere tilgængelig uden for de vanlige hospitalsrammer og tættere på befolkningen, vil flere blive testet [25]. Med nogle af POC-testene kan man dog kun teste for tilstedeværelsen af antistoffer, og der kræves derfor en supplerende blodprøve. Andelen af HCV-testede, som havde positive antistoffer og ikke fik udført supplerende HCV-RNA-test, var 17,5% i 2008 [2].

### Behandling

Behandling af kronisk HCV-infektion er en specialisopgave, og valg af behandlingsregime afhænger af genotype, subtype, komorbiditet og leverkomplikationer [9].

En stor andel af patienterne med kronisk HCV-infektion er fortsat ubehandlede. Dette skyldes flere faktorer. I første omgang kræver det, at alle, som bliver

testet, bliver bekendt med testresultatet. I laboratoriedatabasen Danvir findes samlede laboratoriedata for størstedelen af de danske patienter, som er testet for hepatitis B og hepatitis C siden 1997 [26]. En del af disse personer er allerede blevet henvist til specialister og tilbudt behandling, mens andre vil have kronisk HCV-infektion uden endnu at være bekendt med det. Den næste udfordring består i at få henvist patienter med et positivt testresultat til behandling og derefter få dem til at initiere behandlingen og være kompliance. I et prospektivt kohortestudie fra 2018 med danske patienter identificerede man igangværende injektion af stoffer og manglende fremmøde i ambulatoriet som de primære barrierer for initiering af behandling [27]. Slutteligt er det vigtigt at følge patienterne efter endt behandling. Dette kontinuum af udfordringer har WHO opsummeret i en servicekaskade, hvor essensen i at få linket *test* til *behandling* samt at lade *forebyggelse* foregå kontinuerligt parallelt med de øvrige to eliminationsmål påpeges [12]. Vi kan i sundhedsvæsenet ikke nøjes med selvstændige initiativer inden for de enkelte eliminationsmål, men skal arbejde mod en samlet løsning, som favner alle tre parametre.

En udbredt behandlingsstrategi er at fokusere indsatsen på veldefinerede afgrænsede populationer som f.eks. personer, der injicerer stoffer, migranter og personer, der lever med hiv [28]; dette kaldes mikroelimination. Ved at kombinere screening og behandling i mikroeliminationstiltag er der mulighed for at opnå makroeffekter. Ved mikroelimination udnytter man, at behandling i en risikopopulation ud over den direkte behandlingseffekt også vil have en præventiv effekt [17]. Der har været en bekymring for, om patienter, der anvendte stoffer, responderede dårligere på behandling med DAA end patienter, som ikke anvendte stoffer, men dette er blevet manet til jorden i en nyligt publiceret metaanalyse [29]. I en matematisk model for islandske patienter har man påvist, at man ved at øge screening og behandling alene af personer, som injicerer stoffer, vil være i stand til at opnå WHO's eliminationsmål [30].

### KONKLUSION

Elimination af HCV i Danmark er mulig, men kan ikke gennemføres uden den nødvendige politiske og økonomiske opbakning, herunder en overordnet national strategi for, hvordan vi vil nå dette mål. Konkret anbefales der sundhedsfagligt fokus på opsporing og screening af risikopopulationer samt henvisning til speciallæger mhp. DAA-behandling af alle, som testes positive for HCV-RNA.

**SUMMARY**

Anna Døssing, Birgit Thorup Røge, Lone Galmstrup Madsen, Alex Lund Laursen, Jesper Bach Hansen, Jens Bukh & Nina Weis: Elimination of hepatitis C virus in Denmark  
Ugeskr Læger 2020;182:Vo819o481

In Denmark, about 50% of patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection are undiagnosed. Since 2014, therapy containing direct-acting antivirals (DAA) has proven efficient and is available to all patients, who have a chronic HCV infection and a Danish personal identification number. The World Health Organization has a goal of elimination of viral hepatitis in 2030. Elimination of HCV in Denmark should focus on reducing HCV transmission, incidence and prevalence, combined with treatment with DAA of all infected patients. Micro-elimination strategies may play a major role, but a national strategy is lacking.

**KORRESPONDANCE:** Anna Døssing. E-mail: anna.dossing@gmail.com

**ANTAGET:** 21. januar 2020

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 24. februar 2020

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

**LITTERATUR**

- Trickey A, Fraser H, Lim AG et al. The contribution of injection drug use to hepatitis C virus transmission globally, regionally, and at country level: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4:435-44.
- Christensen PB, Hay G, Jepsen P et al. Hepatitis C prevalence in Denmark – an estimate based on multiple national registers. *BMC Infect Dis* 2012;12:178.
- SHepatitis C. www.ssi.dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/sygdomsleksikon/h/hepatitis-c (14. nov 2019).
- Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S21-S29.
- Thornton K. Natural History of Hepatitis C infection. Figure 2 af Spach DH. www.hepatitisc.uw.edu/go/evaluation-staging-monitoring/natural-history/core-concept/all (31. jan 2020).
- Younossi Z, Park H, Henry L et al. Extrahepatic manifestations of hepatitis C: a meta-analysis of prevalence, quality of life, and economic burden. *Gastroenterology* 2016;150:1599-608.
- Liu Z, Wei X, Chen T et al. Characterization of fibrosis changes in chronic hepatitis C patients after virological cure: a systematic review with meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:548-57.
- EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;60:392-420.
- Thévenot T, Regimbeau C, Ratziu V et al. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C in naive patients: 1999 update. *J Viral Hepat* 2001;8:48-62.
- Weis N, Clausen MR, Christensen PB et al. Behandling af hepatitis B virus (HBV) og hepatitis C virus (HCV) infektion. National Behandlingsvejledning udarbejdet af arbejdsgruppe nedsat af Dansk Selskab for Infektionsmedicin og Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi, 2018.
- Lawitz E, Mangia A, Wyles D et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368:1878-87.
- Global hepatitis programme. WHO, 2017. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1> (5. feb 2019).
- Medicinerrådets fagudvalg vedrørende leverbetændelse. Medicinrådets fælles regionale behandlingsvejledning med lægemiddelrekommandation for kronisk hepatitis C, 2018. <https://medicinraadet.dk/media/9515/behandlingsvejledning-med-lægemiddelrekommandation-kronisk-hepatitis-c.pdf> (28. jan 2020).
- Medicinerrådets fagudvalg vedrørende leverbetændelse. Medicinrådets fælles regionale behandlingsvejledning med lægemiddelrekommandation for kronisk hepatitis C, 2018; <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/behandlingsvejledninger/leverbetaendelse> (28. jan 2020).
- Day E, Hellard M, Treloar C et al. Hepatitis C elimination among people who inject drugs: challenges and recommendations for action within a health systems framework. *Liver Int* 2019;39:20-30.
- Gottwein JM, Bukh J. Viral hepatitis: cell-culture-derived HCV – a promising vaccine antigen. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:508-9.
- Fraser H, Martin NK, Brummer-Korvenkontio H et al. Model projections on the impact of HCV treatment in the prevention of HCV transmission among people who inject drugs in Europe. *J Hepatol* 2018;68:402-11.
- Platt L, Minozzi S, Reed J et al. Needle syringe programmes and opioid substitution therapy for preventing hepatitis C transmission in people who inject drugs. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:CD012021.
- Belard E, Bryld LE, Dahlerup JF et al. Retningslinjer for screening, profylakse og information før behandling med anti-TNF-alfa. Dansk Selskab for infektionsmedicin, 2014.
- Joy JB, McCloskey RM, Nguyen T et al. The spread of hepatitis C virus genotype 1a in North America: a retrospective phylogenetic study. *Lancet Infect Dis* 2016;16:698-702.
- Statens Serum Institut. EPI-NYT uge 12/13, 2016.
- MacDonald R, Akiyama MJ, Kopolow A et al. Feasibility of treating hepatitis C in a transient jail population. *Open Forum Infect Dis* 2017;4:ofx142.
- Radley A, de Bruin M, Inglis S et al. LBP-27-preliminary analysis of superDOT-C: a cluster randomised controlled trial of pharmacy-led versus conventional treatment for HCV positive patients receiving daily opioid substitution therapy – the Tayside sites. *J Hepatol* 2019;70:e155.
- Colin C, Lanoir D, Touzet S et al. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. *J Viral Hepat* 2001;8:87-95.
- Bajis S, Dore GJ, Hajarizadeh B et al. Interventions to enhance testing, linkage to care and treatment uptake for hepatitis C virus infection among people who inject drugs: a systematic review. *Int J Drug Policy* 2017;47:34-46.
- Omland LH, Jepsen P, Skinhøj P et al. The impact of HIV-1 co-infection on long-term mortality in patients with hepatitis C: a population-based cohort study. *HIV Med* 2009;10:65-71.
- Sølund C, Hallager S, Pedersen MS et al. Direct acting antiviral treatment of chronic hepatitis C in Denmark: factors associated with and barriers to treatment initiation. *Scand J Gastroenterol* 2018;53:849-56.
- Lazarus JV, Safreed-Harmon K, Thursz MR et al. The micro-elimination approach to eliminating hepatitis C: strategic and operational considerations. *Semin Liver Dis* 2018;38:181-92.
- Hajarizadeh B, Cunningham EB, Reid H et al. Direct-acting antiviral treatment for hepatitis C among people who use or inject drugs: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:754-67.
- Scott N, Ólafsson S, Gottfredsson M et al. Modelling the elimination of hepatitis C as a public health threat in Iceland: a goal attainable by 2020. *J Hepatol* 2018;68:932-9.