

# Implementering av nye retningslinjer ved behandling av hepatitt C

*- et kvalitetsforbedringsprosjekt  
ved Infeksjonsmedisinsk avdeling, Sørlandet  
sykehus HF Kristiansand*

## *DEL I*

Sverre Holte Haug, Christoffer Klemeyer Smith,  
Linda Stackelberg, Christine Marie Teigen



Prosjektoppgave i faget KLoK  
Det medisinske fakultet  
Gruppe k11

UNIVERSITETET I OSLO

Mai 2014

©**Forfatter** Sverre Holte Haug, Christoffer Klemeyer Smith, Linda Stackelberg, Christine Marie Teigen

**År** 2014

**Tittel** Implementering av nye retningslinjer for behandling av hepatitt C – *et kvalitetsforbedringsprosjekt ved Infeksjonsmedisinsk avdeling, Sørlandet sykehus HF Kristiansand*

**Veileder** Gudmund Nordby

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Representeren, Universitetet i Oslo

# Sammendrag

**Bakgrunn:** Infeksjon med Hepatitt C virus (HCV) har et kronisk forløp hos 80% av dem som smittes. Det er anslått at opptil 50% av disse vil kunne utvikle cirrhose på lang sikt, med påfølgende risiko for leversvikt og leverkreft. Behandlingen av hepatitt C har i de senere årene gjennomgått en rivende utvikling, og det nye medikamentet sofosbuvir blir beskrevet som et betydelig medisinsk framskritt. Ikke alle infeksjonsmedisinske avdelinger i Norge har begynt å ta i bruk denne nye generasjonen HCV medikament. Vi vil se på evidensgrunnlaget for å innføre sofosbuvir som en del av HCV behandling på en infeksjonsmedisinsk avdeling i Norge.

**Kunnskapsgrunnlag:** Tre RCT-er og én kohortestudie som beskriver effekten av sofosbuvir ble publisert i siste halvdel av 2013. UpToDate har implementert den nye kunnskapen i sine retningslinjer for behandling av HCV. Behandling med sofosbuvir gis GRADE 1A-1B-anbefaling avhengig av genotypen til pasientens hepatitt C-virus. En norsk veileder fra mars 2014 utarbeidet av *Norsk forening for infeksjonsmedisin* og *Norsk gastroenterologisk forening* i Den norske legeforening anbefaler også sofosbuvir som en del av HCV-behandlingen. Den norske veilederen har enkelte mangler når det gjelder hvilke krav man normalt stiller til en faglig retningslinje, men tar i motsetning til UpToDate også inn en vurdering av kostnadene ved sofosbuvir.

**Tiltak:** Vårt tiltak er å implementere de nye norske retningslinjene for behandling av hepatitt C, ved infeksjonsmedisinsk avdeling på Sørlandet sykehus HF Kristiansand. Vi vil samtidig også innføre gode rutiner for systematisk dokumentasjon av genotype, Metavir-klassifisering, behandling og behandlingsrespons i sykehusets journalsystem. For å undersøke etterlevelsen av retningslinjene valgte vi prosessindikatoren: andelen HCV-behandlinger som er i tråd med de nye retningslinjene.

**Prosess, ledelse og organisering:** For å implementere de nye norske retningslinjene for behandling av HCV har vi valgt å bruke Kunnskapssenterets modell for kvalitetsforbedring. Det må opprettes en tverrfaglig gruppe som har ansvar for planlegging og gjennomføring av prosjektet. Motstand mot prosjektet bør måles gjennom en spørreundersøkelse. Undervisning og grundig informasjon om de nye retningslinjene er sentralt i tillegg til overvåking av praksisendring.

**Konklusjon:** Vi konkluderer med at prosjektet bør gjennomføres av hensyn til pasientene som behandles ved avdelingen. Det foreligger evidens for den helsemessige gevinsten ved å innføre sofosbuvir som en del av behandlingen av kronisk HCV-infeksjon. Norske retningslinjer tar videre hensyn til de samfunnsøkonomiske kostnadene behandlingen medfører og anbefaler implementering av sofosbuvir i utvalgte pasientgrupper med stor risiko for alvorlig komplikasjoner som cirrhose, leversvikt og kreft. Implementeringsarbeidet på avdelingen medfører ingen store kostnader, men noe omorganisering er nødvendig. Den økte ressursbruken anses fornuftig i forhold til gevinsten: redusert bivirkningsbyrde og komplikasjonsrisiko, samt reduserte samfunnskostnader på lang sikt.

# Innholdsfortegnelse

1	Bakgrunn .....	1
1.1	Tema og problemstilling.....	1
1.2	Valg av tema.....	1
1.3	Forekomst og naturlig forløp av HCV-infeksjon .....	2
1.4	Målet for behandling .....	2
2	Kunnskapsgrunnlaget .....	5
2.1	Søkestrategi .....	5
2.2	Anbefalinger fra UpToDate.....	6
2.2.1	Behandlingsrespons.....	6
2.2.2	Bivirkninger og andre hensyn .....	8
2.2.3	Vurdering av retningslinjen.....	8
2.3	Norske retningslinjer .....	8
2.3.1	Bivirkninger .....	9
2.3.2	Vurdering av retningslinjen.....	9
2.4	Kostnads- og nytteanalyse .....	9
3	Dagens praksis, tiltak og indikatorer.....	11
3.1	Dagens praksis.....	11
3.2	Tiltak.....	13
3.3	Kvalitetsindikator .....	14
4	Prosess, ledelse og organisering.....	16
4.1	Forberedelse.....	17
4.2	Planlegging .....	17
4.3	Gjennomføring.....	18
4.4	Kontroll.....	19
4.5	Korreksjon .....	19
5	Diskusjon.....	21
	Litteraturliste .....	23



# 1 Bakgrunn

## 1.1 Tema og problemstilling

Infeksjon med hepatitt C virus (HCV) har et kronisk forløp hos 4 av 5 smittede. På sikt kan dette føre til levercirrhose og leverkreft (1). Inntil nylig har kronisk HCV-infeksjon blitt behandlet med en kombinasjonskur bestående av ribavirin (RBV) og pegylert interferon alfa (pegIFN), eventuelt supplert med en proteasehemmersom boceprevir (BOC) (2). Denne behandlingen gir relativt høy kurasjonsrate, men er beheftet med bivirkninger som fører til behandlingsstans hos opptil 15% (1). I mars 2014 ble den første HCV polymerasehemmeren, sofosbuvir (SOF), gitt markedsføringstillatelse i Norge. Medikamentet gir høyere kurasjonsrate og færre bivirkninger enn tradisjonell behandling, men er beheftet med høye kostnader (3).

Vi ønsker i denne oppgaven å redegjøre for evidensgrunnlaget for valg av behandling av kronisk HCV-infeksjon, med spesielt fokus på sofosbuvir. Deretter vil vi presentere et forslag til en kvalitetsforbedring i behandlingen av HCV ved Sørlandet sykehus. Vi vil videre legge frem en strategi for hvordan de nye retningslinjene best kan implementeres og overvåkes.

## 1.2 Valg av tema

Ved søk i UpToDate fant vi at det nylig var publisert reviderte anbefalinger for behandling av HCV-infeksjon. Disse anbefalingene avviker fra norske og europeiske retningslinjer som ikke omtaler sofosbuvir (2,4). Vi tok derfor kontakt med seksjonsoverlege Arild Mæland ved infeksjonsmedisinsk avdeling ved Oslo Universitetssykehus, for å høre om de var oppmerksomme på dette medikamentet. Han kunne fortelle at legeföreningen den siste måneden hadde utarbeidet nye retningslinjer for behandling av hepatitt C (3) som skulle offentliggjøres uken etter, og at infeksjonsmedisinsk avdeling ved OUS allerede hadde begynt å ta i bruk disse retningslinjene. Infeksjonsmedisinske avdelinger ved andre sykehus i Helse Sør-Øst har imidlertid ikke endret retningslinjene sine. Kristiansand infeksjonsmedisinske avdeling følger de europeiske retningslinjene fra 2013 (4), som ikke omtaler sofosbuvir. Etter kontakt med overlege Ole Rysstad fra Infeksjonsmedisinsk avdeling, Kristiansand Sykehus,

bestemte vi oss for å forfølge ideen om å implementere sofosbuvir i behandlingen av hepatitt C etter de nye norske retningslinjene på denne avdelingen.

## 1.3 Forekomst og naturlig forløp av HCV-infeksjon

Om lag 20-30% av dem som infiseres med HCV vil spontant kvitte seg med viruset innen et år, mens resten utvikler kronisk infeksjon. De fleste kroniske bærere er asymptomatiske, men uspesifikke symptomer som tretthet, kvalme og anoreksi kan sees. Infeksjonen medfører i regelen ulike former for fibrose, som på sikt kan føre til cirrhose (1). Anslagsvis 16% får cirrhose i løpet av de første 20 år (5). Forløpet utover de første 20 år er mangelfullt belyst, men det er anslått at opptil 50% vil kunne utvikle cirrhose i løpet av livet (6). De fleste komplikasjoner ved kronisk hepatitt C er følger av levercirrhose. Blant pasienter med levercirrhose vil 25% utvikle sviktende leverfunksjon (ascites, GI blødning, encefalopati) og 25 % utvikle leverkreft. De fleste tilfellene av leverkreft utvikles hos pasienter som har hatt kronisk infeksjon i over 20 år. Den årlige mortaliteten i pasientgruppen med levercirrhose er om lag 4% (7,8, 9).

Forekomsten av HCV varierer i ulike deler av verden og er ofte knyttet til nosokomiale og iatrogene risikosituasjoner (1). Sentral- og øst-Asia, nord-Afrika og midtøsten har høyest prevalens (>3,5%), sør-Asia, Afrika sør for Sahara, sentral-Amerika, sør-Amerika og Europa har moderat prevalens (1,5-3,5%), mens nord-Amerika og Skandinavia har lav prevalens (<1,5%) (10). Forekomsten av kronisk hepatitt C blant norske voksne er 0,5% (11). Forekomsten blant norske barn er ukjent (2). I Norge har 80% av smitteoverføringen skjedd gjennom sprøytemisbruk, og forekomsten blant aktive og tidligere sprøytemisbrukere ligger på ca 70%. Noen få har blitt smittet gjennom blodtransfusjoner før screening av donorblod ble innført i 1990, mens hos 15-20% av de smittede er smitteveien uavklart (11). Faren for seksuellsmitteoverføring, smitte ved tatovering, piercing eller aksidentelt sprøytestikk synes å være svært liten (2).

## 1.4 Målet for behandling

Målet med medikamentell behandling av kronisk HCV-infeksjon er å hindre utvikling av cirrhose og tilhørende risiko for leverkreft og leversvikt. Vellykket behandling defineres som ikke påvisbart HCV i blodet 6 måneder etter avsluttet behandling (sustained virological



response, SVR). Det er som nevnt et mindretall av pasientene som vil utvikle levercirrhose, og de fleste vil ha god prognose selvuten behandling (3). For å bestemme hvem som skal ha behandling vurderer man flere faktorer:

- Genotype: Det er identifisert 6 HCV-genotyper med ulike prognose og behandlingsrespons. I Norge forårsakes ca 50% av kroniske HCV-infeksjoner av genotype 3, 40% av genotype1 og <10 % av genotype 2. Genotype 2 og 3 responderer godt på tradisjonell behandling mens genotype 1 responderer svært dårlig selv etter lang behandlingstid (1).
- Grad av fibrose: Behandlingsgevinsten øker med økende grad av betennelse og fibrose. Dette kan bestemmes med leverbiopsi eller leverelastografi, og graderes i henhold til Metavir-skalaen (tabell 1) (12).
- Mannlig kjønn, høyt alkoholforbruk, høy alder ved smittetidspunkt og steatose er tilleggsfaktorer som øker sannsynligheten for fibrose (3).
- Pasientens motivasjon for behandlingen er viktig på grunn av den tradisjonelle behandlingens mange bivirkninger (3). De vanligste bivirkningene fra et interferonbasert behandlingsregime er anemi, nøytropeni, trombocytopeni, influensalignende symptomer, hudsymptomer som håravfall og utslett, og psykiatriske symptomer som alvorlig depresjon og fatigue (13).
- Det finnes også en rekke kontraindikasjoner mot de separate medikamentene i standard kombinasjonsbehandling. Absolutte kontraindikasjoner mot et interferonbasert regime omfatter blant annet leversvikt og portal hypertensjon, som begge er komplikasjoner til kronisk hepatitt C. Depresjon, autoimmun sykdom, hjertesvikt, KOLS og ukontrollert diabetes er også kontraindikasjoner. Ribavirinbasert behandling har kontraindikasjoner som alvorlig nyresvikt, anemi, ukontrollert hypertensjon og iskemisk hjertesykdom (14).

**Tabell 1: Metavir er et semikvantitativt system for bioptisk angivelse av fibrose og inflammasjonsaktivitet. Systemet har høy interobservatoriell pålitelighet og gir viktig prognostisk informasjon (12).**

<b>Fibrosestadium</b>		<b>Inflammasjonsaktivitet</b>	
<b>F0</b>	Ingen fibrose	<b>A0</b>	Ingen
<b>F1</b>	Portal fibrose	<b>A1</b>	Mild
<b>F2</b>	Fibrøse septa	<b>A2</b>	Moderat
<b>F3</b>	Brodannende fibrose	<b>A3</b>	Uttalt
<b>F4</b>	Cirrhose		

## 2 Kunnskapsgrunnlaget

### 2.1 Søkestrategi

For å finne ut mer om sofosbuvir i behandlingen av hepatitt C laget vi et spørsmål etter PICO-metoden:

<b>P</b> atient	Pasienter med kronisk hepatitt C-infeksjon
<b>I</b> ntervention	Sofosbuvir
<b>C</b> ontrol	Ribavirin og/eller Pegylert interferon alfa og evt en proteasehemmer.
<b>O</b> utcome	Behandlingsrespons (SVR), Bivirkninger

*PICO-spørsmål: I hvilken grad vil behandling med sofosbuvir hos pasienter med kronisk hepatitt C-infeksjon gi bedre behandlingsrespons og bivirkningsprofil enn behandling med ribavirin og pegylert interferon alfa og proteasehemmer?*

Deretter gjorde vi et systematisk søk etter retningslinjer og artikler med utgangspunkt i PICO-spørsmålet. Hovedsøket ble gjort i McMaster Plus med søkeordene «Hepatitis C» AND «treatment». Dette ga mange treff øverst i kunnskapspyramiden, både i UpToDate og BMJ Best Practice. Fordi Best Practice sine retningslinjer ble oppdatert sist i april 2013, har de ikke kunnet ta hensyn til de nyeste studiene om sofosbuvir, og er således utdaterte. UpToDate sine anbefalinger ble derimot oppdatert sist i mars 2014. UpToDate har separate internettsider for anbefalinger for behandling av genotype 1 (15) og genotype 2 og 3 (16).

UpToDate henviser til at amerikanske fagorganisasjoner har etablert en web-basert guide for behandling av HCV. På [www.hcvguidelines.org](http://www.hcvguidelines.org) presenterer *American Association for the study of Liver Diseases (AASLD)* og *Infectious Diseases Society of America (IDSA)* sine anbefalinger for testing og behandling av HCV (17). Denne guiden er interaktiv og målet er at anbefalingene alltid skal være oppdaterte opp i mot nyeste forskning.

Gjennom vår kontakt med Dr Mæland ved OUS visste vi, som tidligere nevnt, at *Norsk Forening for Infeksjonsmedisin* og *Norsk Gastroenterologisk Forening i Den norske Legeforening* helt nylig har avsluttet utarbeidelsen av en veileder for utredning og behandling av HCV-infeksjon. Veilederen er tilgjengelig på nettsidene til Oslo Universitetssykehus (3). Vi er av den oppfatning at norske retningslinjer ville fungere som en realitetsorientering av internasjonal kunnskap som ikke nødvendigvis er overførbar til norsk klinisk hverdag, særlig med tanke på økonomiske aspekter ved behandlingen. Vi vil komme nærmere tilbake til de økonomiske sidene av problemstillingen senere i oppgaven.

I vårt kvalitetsforbedringsprosjekt har vi tatt utgangspunkt i de tre ovennevnte retningslinjene. Gjennom en kritisk vurdering av kunnskapsgrunnlaget ønsker vi å se om sofosbuvir har en plass i behandlingen av HCV i Norge. Retningslinjene vi har funnet overlapper i stor grad med tanke på hvilke originalartikler de bygger på. UpToDate presiserer at deres diskusjon av HCV-behandling i stor grad er konsistent med retningslinjene fra AASLD/IDSA.

## 2.2 Anbefalinger fra UpToDate

### 2.2.1 Behandlingsrespons

For pasienter med genotype 2 som ikke har mottatt HCV-behandling tidligere, anbefaler UpToDate kombinasjonen av SOF og RBV i 12 uker heller enn pegINF og RBV i 24 uker. Dette er en Grade 1A-anbefaling, det vil si en sterk anbefaling basert på evidens med høy kvalitet (tabell 2).

**Tabell 2: GRADE graderingssystem(18).**

<b>Recommendation grades</b>	
1	Strong recommendation: Benefits clearly outweigh the risks and burdens (or vice versa) for most, if not all, patients
2	Weak recommendation: Benefits and risks closely balanced and/or uncertain
<b>Evidence grades</b>	
A	High-quality evidence: Consistent evidence from randomized trials, or overwhelming evidence of some other form

B	Moderate-quality evidence: Evidence from randomized trials with important limitations, or very strong evidence of some other form
C	Low-quality evidence: Evidence from observational studies, unsystematic clinical observations, or from randomized trials with serious flaws

Anbefalingen baseres på fire studier av genotype 2-pasienter: én ublindet, randomisert studie med 137 pasienter, to blindede, randomiserte studier med 143 og 68 pasienter og én kohortstudie med 73 pasienter. De tre førstnevnte studiene undersøkte behandlingen med SOF+RBV opp mot pegINF+RBV. Pasienter som ikke tidligere var behandlet for HCV, og som fikk SOF i 12 uker, hadde en SVR-andel på 97% mot 82% hos pasienter som ble behandlet med pegINF(16).

For pasienter med genotype 3 som er ikke har mottatt HCV-behandling tidligere, anbefaler UpToDate kombinasjonen av SOF og RBV i 24 uker. Dette gis en Grade 1B-anbefaling, som er en sterk anbefaling med evidens av moderat kvalitet. Anbefalingen baseres på de samme fire studiene nevnt over, men nå pasientgrupper med genotype 3. Studiene hadde henholdsvis 359, 135, 127 og 250 pasienter. God behandlingsrespons er i dette tilfellet avhengig av lengre behandlingsvarighet enn for genotype 2-pasienter. Pasienter uten tidligere behandling for HCV, som fikk SOF +RBV i 24 uker, hadde en SVR-andel på 93%. Dette mot 71% hos pasienter som ble behandlet med pegINF +RBV (16).

For pasienter med genotype 1 anbefaler UpToDate behandling med både SOF, pegINF og RBV. Anbefalingene for genotype 1 bygger på to studier. Den ene er en kohortstudie uten kontrollgruppe, gjort på 291 pasienter som ble behandlet med SOF + RBV+pegINF, der behandlingsresponsen var 89%. Tidligere standardbehandling med RBV+pegINF+proteasehemmer har i andre studier gitt behandlingsrespons på 60-75%. Den andre studien var en RCT med 121 pasienter der gruppen som fikk SOF+RBV+pegINF hadde en behandlingsrespons på 89%, mens gruppen som fikk placebo+RBV+pegINF hadde 58%. UpToDate gir en Grade 1B-anbefaling på valg av SOF som tredje medikament fremfor andre «directactingantivirals» (15).

## 2.2.2 Bivirkninger og andre hensyn

UpToDate beskriver også store problemer med interferon-basert behandling knyttet til kontraindikasjoner og bivirkninger. I tillegg må pegINF tas som injeksjoner, mens SOF kan tas oralt. I motsetning til pegINF tolereres SOF normalt godt, men har vanlige bivirkninger som fatigue og hodepine, samt anemi hos opp til 10%. Med innføring av SOF i behandlingsregimene vurderer man at det er mulig å behandle og kurere en langt større andel HCV-infiserte pasienter enn tidligere. Det har ikke vært utført analyser på kostnadseffektivitet ved behandling med SOF.

## 2.2.3 Vurdering av retningslinjen

UpToDate presenterer forfatterne av retningslinjen og deres interessekonflikter. Når det gjelder det forskningsbaserte dokumentasjonsgrunnlaget fremkommer det ikke om eller hvordan et eventuelt databasesøk er utført. Årsaken kan være at antallet studier av det aktuelle medikamentet er begrenset til fire, og at forfatterne vet at et databasesøk ikke ville fremskaffet flere kilder. De fire studiene er alle publisert i siste halvpart av 2013, og retningslinjene er således basert på oppdatert kunnskap. UpToDate har ikke vurdert studienes kvalitet som et eget moment, men kommenterer enkelte tilfeller der statistikken er basert på svært få pasienter. Videre er dokumentasjonsgrunnlaget for retningslinjene eksplisitt vurdert og gradert etter GRADE-skalaen.

## 2.3 Norske retningslinjer

Faglig veileder for oppfølging og behandling av Hepatitt C-behandling beskriver at SOF har markedsføringstillatelse basert på tre fase-3 studier. Disse studiene er identiske med studiene som presenteres i UpToDate. SOF er et svært dyrt medikament, og en 12 ukers kur koster 430.000 NOK. Den norske gruppen har tatt med økonomiske hensyn i sine vurderinger og gruppen fastslår at kun pasienter med høy risiko for å utvikle cirrhose (fibrosestadiene Metavir F2-F4) eller med liten sannsynlighet for å oppnå SVR etter 12 uker med tradisjonell behandling (pegINF og RBV) skal behandles med SOF. Veilederen oppsummerer følgende retningslinjer som standard behandling av kronisk hepatitt C:

- ❖ Metavir F2-F4 og genotype 3 >40 år / genotype 1 i alle aldre:
  - pegIFN + RBV + SOF i 12 uker
- ❖ Metavir F2-F4 og genotype 2 >40 år:

- RBV + SOF i 12 uker
- ❖ Genotype 2 og 3 <40 år
  - pegIFN + RBV i 4 uker
    - Hvis HCV RNA ikke kan påvises i uke 4 behandles pasienten i ytterligere 12 uker
    - Hvis HCV RNA påvises i uke 4 har man tre alternativer:
      1. Avslutte behandlingen hvis det foreligger vesentlige bivirkninger
      2. Fortsette behandlingen hvis det ikke foreligger vesentlige bivirkninger. Pasienten bør da behandles i ytterligere 24 uker.
      3. Fortsette behandlingen hvis det foreligger betydelig fibrose (Metavir F2-F4). Da legges SOF til pegINF og RBV, og pasienten behandles i ytterligere 12 uker.

### 2.3.1 Bivirkninger

Den norske veilederen fastslår at 10-15% av pasientene med dagens behandling (pegINF + RBV) avslutter behandlingen på grunn av bivirkninger fra interferin. Veilederen kommenterer ikke hvorvidt omfanget av bivirkninger vil endres dersom pegINF byttes ut med SOF. Derimot beskriver den at et tillegg av SOF til pegINF- og RBV-behandling ikke skal gi økte bivirkningsplager (3).

### 2.3.2 Vurdering av retningslinjen

Forfatterne og deres interessekonflikter presenteres tydelig, og videre beskrives prosessen som har vært benyttet i arbeidet med retningslinjen. Søkestrategien er beskrevet som *“et ikke-systematisk litteratursøk i PubMed med et skjønnsmessig utvalg av artikler basert på utvalgsmedlemmenes kliniske erfaring innen feltet”*, noe som i beste fall kan karakteriseres som uklart. Veilederen baserer seg, som nevnt, på de samme fire studiene som UpToDate. I veilederen foreligger ingen kritisk vurdering av disse studiene, heller ingen gradering av dokumentasjonsgrunnlaget. Derimot tar veilederen kostnadene ved behandlingen med i vurderingen. Dette er gjort gjennom en utregning av *“pris per SVR”*, uten noen videre diskusjon av helsegevinst mot kostnader. Anbefalingene skiller seg derfor noe fra anbefalingene til UpToDate.

## 2.4 Kostnads- og nytteanalyse

For å beskrive kostnadseffektiviteten til behandlingen vi ønsker å innføre har vi gjort kostnadsberegninger for de behandlingalternativer som finnes i dag. Gjennom vår kontakt

med Ole Rysstad fra Kristiansand Sykehus vet vi at ca 80% av deres HCV pasienter har genotype 1, og derfor har vi fokusert på beregningene for denne genotypen.

Kostnadsberegningene er gjort ved å bruke prisene til de ulike medikamentene som oppført i felleskatalogen per 08.05.2014 (19, 20, 21, 22).

Genotype 1: Tabell 3 viser beregninger for kostnadene ved de mulige behandlingsregimene ved genotype 1. Standard behandling fra før introduksjon av proteasehemmere var kombinasjonen av pegIFN+RBV og gav en lav behandlingsrespons på under 50%, samt mye av bivirkningene på grunn av den lange behandlingstiden på 48 uker (2). Dagens praksis er behandling med en proteasehemmer (BOC) i tillegg til pegIFN+RBV (4). Behandlingstiden er halvert i forhold til gammel behandling og behandlingsresponsen er på 67% (23), men behandlingen er forbundet med økt bivirkningsbyrde på grunn av tillegget av proteasehemmeren. Ved introduksjon av sofosbuvir kan man igjen halvere behandlingstiden og oppnå en behandlingsrespons på 90%, samtidig som det ikke er noe mer bivirkninger enn ved grunnbehandlingen med pegIFN+RBV (3). Nedsiden ved behandlingen er at prisen per SVR vil øke med ca 40%.

Behandling	Medikamenter	Lengde (uker)	SVR	Kostnad/kur (kroner)	Pris/SVR (kroner)
Uten proteasehemmer	PegIFN+RBV	48	40-50%	136.000	272.000-340.000
Trippelbehandling med Boceprevir	PegIFN+RBV+BOC	24	67%	244.000	364.000
Trippelbehandling med Sofosbuvir	PegIFN+RBV+SOF	12	90%	463.000	514.000

**Tabell 3: Behandlingsregimer og kostnader**

De norske retningslinjene foreslår å vente med å behandle pasienter med genotype 1 til begynnende fibroseutvikling (Metavir score F2-F4) (3). Dette på grunn av høy kostnad, særlig ved bruk av sofosbuvir, og lav behandlingsrespons ved de billigere alternativene. Ved begynnende fibroseutvikling er det svært viktig å sikre en god behandlingsrespons på grunn av pasientens risiko for å utvikle cirrhose, leversvikt og senere leverkreft, og på grunn av samfunnets økte kostnader forbundet med rebehandling av og eventuelle komplikasjoner av cirrhose, som sykehusinnleggelse og levertransplantasjon. I tillegg vil man ha kortest mulig behandlingstid på grunn av redusert bivirkningsbyrde, og mindre sjanse for avbrutt behandling.



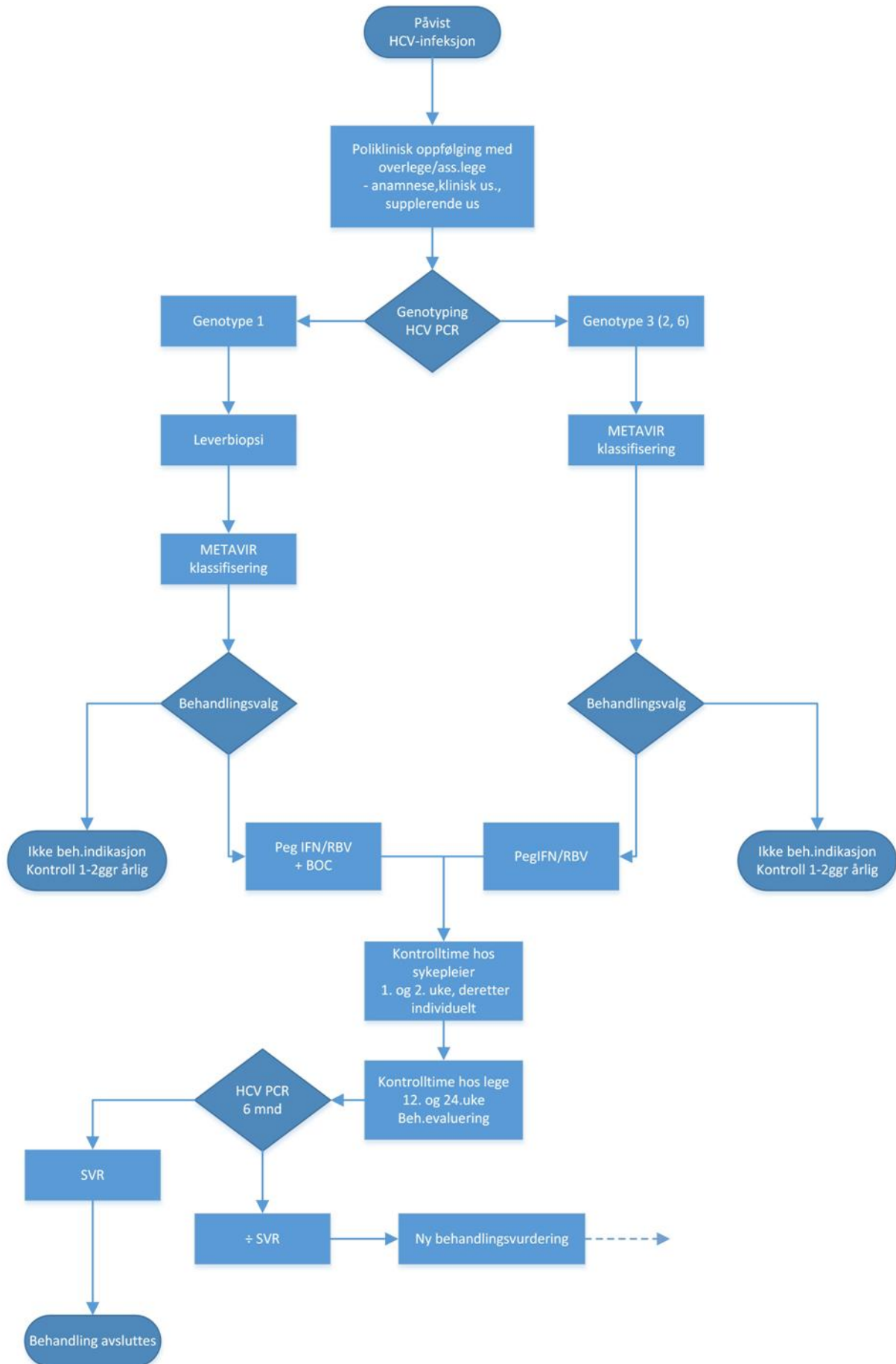
# 3 Dagens praksis, tiltak og indikatorer

## 3.1 Dagens praksis

Vi har vært i kontakt med Ole Rysstad, avdelingsoverlege ved medisinsk avdeling på Sørlandet sykehus HF Kristiansand. I følge dr. Rysstad er de kjent med de nye norske og internasjonale retningslinjene for behandling av HCV, men de er enda ikke implementert på avdelingen. Dagens praksis baserer seg på retningslinjene fra *European Association for the Study of the Liver (EASL) 2013 (4)*. I følge disse retningslinjene skal genotype 1 behandles med trippelbehandling bestående av pegIFN/RBV samt boceprevir (førstegenerasjon proteasehemmer) i 28 – 44 uker avhengig av behandlingsrespons. Genotypene 2 – 6 behandles med pegIFN og RBV i 28 – 48 uker.

På avdelingen behandles ca 30 pasienter med hepatitt C hvert år, hvorav 80 % har genotype 1 og resterende har genotype 3. Av og til møter de også pasienter med genotype 2 og 6. Utredningen av pasientene skjer poliklinisk hos en overlege eller assistentlege. Før behandlingsoppstart gjennomføres en nøye anamnese (fokus på compliance, rus og psykiatri), klinisk undersøkelse samt supplerende undersøkelser. De supplerende undersøkelsene inkluderer genotyping, kvantitering av virus (HCV PCR), utredning av andre infeksiøse hepatitter, autoimmune tilstander samt orienterende blodprøver. Pasienter med genotype 1 leverbiopses og samtlige pasienter klassifiseres etter Metavir-klassifikasjonen (tabell 1). Genotype 2 og 3 har særlig god behandlingsrespons og behandles uavhengig av leverskadens utbredelse, derfor er behovet for leverbiopsi i denne pasientgruppen mindre. På grunnlag av dette avgjør behandlingsansvarlig lege om medikamentell behandling skal gis, samt hvilket behandlingsregime som skal følges. Pasienten settes opp til kontrolltime hos sykepleier 1 og 2 uker etter behandlingsstart, deretter skjer oppfølgingen individuelt med både blodprøver og samtale etter behov. Legekontroller gjøres etter 12 uker og 24 uker, da man evaluerer behandlingseffekten og tar beslutning om behandlingens lengde. Etter 6 måneder foretas en ny HCV PCR for å se hvis man har nådd behandlingsmål, SVR. Pasienter som er HCV PCR negative kan man anse som smittefrie og helbredet. De som tester positivt må gjennomgå ny vurdering og eventuelt nytt behandlingsregime.

Figur 1: Flowskjema over dagens praksis

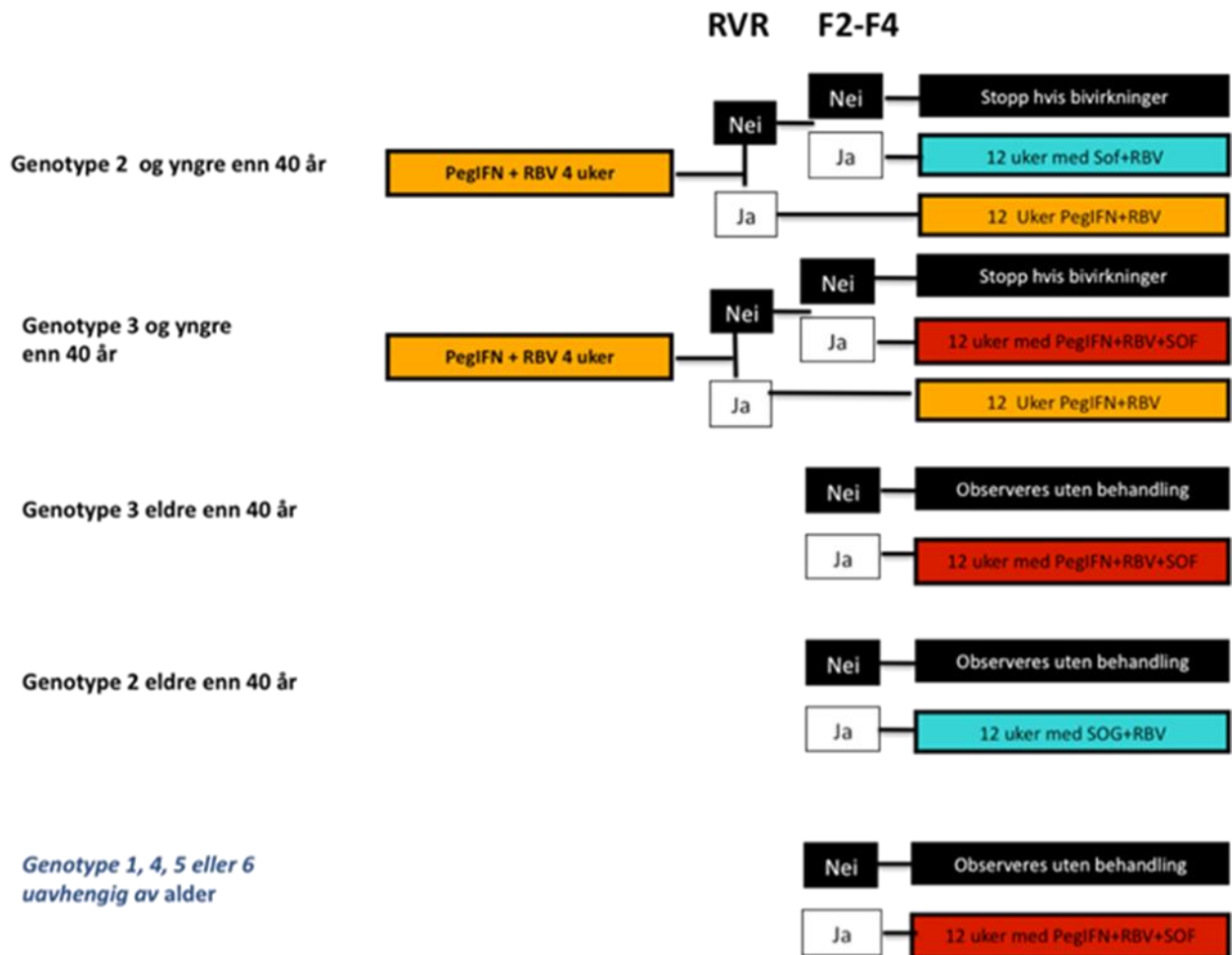


## 3.2 Tiltak

Vårt tiltak er å implementere de nye norske retningslinjene for behandling av hepatitt C, ved infeksjonsmedisinsk avdeling på Sørlandet sykehus HF Kristiansand. Forenklet sagt innebærer dette å inkludere bruken av sofosbuvir i behandling av utvalgte pasientgrupper smittet med HCV. Hovedprinsippet er at bare pasienter med høy risiko for utvikling av cirrhose og påfølgende komplikasjoner, samt pasienter med lav sannsynlighet for å oppnå SVR etter 12 ukers behandling med pegIFN og RBV alene, skal behandles med sofosbuvir (tabell 4). I følge dagens evidensbaserte kunnskapsgrunnlag vil dette kunne gi en bedre behandlingsrespons og færre bivirkninger i utvalgte pasientgrupper. Dette ville ideelt sett innebære at flere pasienter oppnår SVR, utviklingen av cirrhose reduseres og dermed også risikoen for hepatocellulært carcinom og leversvikt, samt utsettelse av behovet for levertransplantasjon. Dette vurderer vi som et godt grunnlag for å si at vårt tiltak er av stor relevans. I de norske retningslinjene tar man ikke bare hensyn til helsegevinsten ved den nye behandlingen, men også de samfunnsøkonomiske kostnadene som denne medfører. Dette bidrar til å gjøre tiltaket mer realistisk med tanke på Norges helseøkonomi.

Vi vil samtidig med innføring av de nye retningslinjene også innføre gode rutiner for systematisk dokumentasjon av genotype, Metavir-klassifisering, behandling og behandlingsrespons i sykehusets journalsystem. Et alternativ er at ta utgangspunkt i tabell 4, integrere den i de kliniske rutineene og bruke den aktivt som en slags sjekklister for fordeling av denne heterogene pasientgruppen inn i mindre behandlingsorienterte grupper. Dette ville kunne forenkle både utredningen, behandlingsvalget og dokumentasjonsprosessen. God dokumentasjon er viktig da det legger grunnlaget for å kunne overvåke hvor godt de nye behandlingsrutinene etterfølges og det er en forutsetning for bruket av kvalitetsindikatoren som vi har valgt at anvende i dette prosjektet.

Tabell 4: Veileder for hepatitt C behandling (3).



### 3.3 Kvalitetsindikator

Når man gjennomfører et kvalitetsforbedringsprosjekt er det viktig med kontinuerlig evaluering og måling av effektene ved tiltaket, for å se om man oppnår ønskede resultater. Kvalitetsindikatorer egner seg godt for dette formålet. De er målbare variabler som sier noe om kvaliteten på et komplekst fenomen, som i seg selv er vanskelig å måle. Det finnes forskjellige typer av kvalitetsindikatorer og de inndeles vanligvis i; struktur-, prosess- og resultatindikatorer. Valget av indikator avhenger av hvilket mål man har med forbedringsprosjektet. Hvis man ønsker å evaluere helsesystemets kapasitet, rammer og resurser, bør man velge en strukturindikator. En prosessindikator beskriver konkrete aktiviteter i pasientforløp og egner seg hvis man ønsker å evaluere i hvilken grad det er samsvar mellom klinisk praksis og kliniske retningslinjer. Til sist sier resultatindikatorer noe

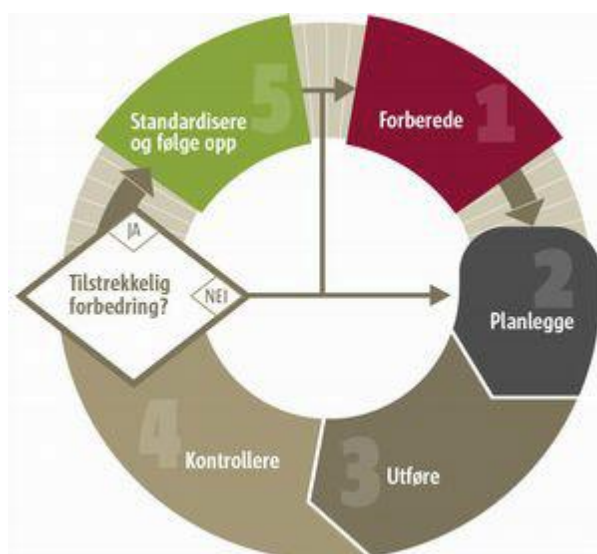
om de helsemessige effektene av behandlingen, i form av for eksempel overlevelse, symptomforbedring, pasientens tilfredshet med behandling eller komplikasjonsrate (24).

I vårt kvalitetsforbedringsprosjekt egner det seg å velge en prosessindikator. Siden vi ønsker å innføre nye evidensbaserte retningslinjer der behandlingsgevinsten allerede er godt dokumentert i kunnskapsgrunnlaget, er det av større interesse å undersøke etterlevelsen av retningslinjene. Vi valgte indikatoren: andelen HCV-behandlinger som er i tråd med de nye retningslinjene (tabell 4). Vi mener at denne indikatoren er både relevant og valid, og vil godt illustrere etterlevelsen av de nye retningslinjene. Indikatoren vil være kvantitativt målbar siden informasjon om diagnose, genotype, Metavir-klassifisering og behandlingstiltak er tilgjengelig gjennom sykehusets journalsystem. Samtlige pasienter smittet med HCV registreres under ICD-10 koden; B18.2 Kronisk virushepatitt C, så de blir enkelt å gjenfinne pasientene i journalsystemet. For at indikatoren skal kunne gi et pålitelig mål på kvalitetsforbedringen stilles det krav på god systematisk dokumentasjon av genotype og Metavir-klasse, for å kunne avgjøre hvis pasientene har mottaket riktig behandling i følge retningslinjene. Tatt i betraktning den relativt lave insidensen av hepatitt C på infeksjonsavdelingen på Sørlandet sykehus vil disse dataene være relativt lite ressurs- og arbeidskrevende å registrere. Siden vi innfører en ny retningslinje med et helt nytt medikament har vi en baseline som ved prosjektstart er 0 og det er ikke behov for å gjøre en retrospektiv journalgjennomgang. Enhver økning av prosessindikatoren vil illustrere riktig forskrivning av medikamentell hepatitt C behandling. Kvalitetsindikatoren er således sensitiv for endring og enkel å tolke, enten har anbefalingen blitt fulgt eller ikke.

## 4 Prosess, ledelse og organisering

For implementering og testing av vårt kvalitetsforbedrende tiltak på infeksjonsmedisinsk avdeling i Kristiansand har vi valgt at bruke Kunnskapscenterets modell for kvalitetsforbedring (25). Denne tar utgangspunkt i en femfasisk syklus bestående av forberedelse, planlegging, gjennomføring, kontroll og korreksjon:

**Figur 2: Kunnskapscenterets modell for kvalitetsforbedring (25).**



1. I forberedelsesfasen må vi erkjenne behov for forbedring, avklare kunnskapsgrunnlaget og forankre og organisere videre forbedringsarbeid.
2. I planleggingsfasen identifiserer vi problemer, slik som motstand mot implementering, samler relevante fakta, analyserer årsaker og utarbeider konkrete løsningsforslag.
3. I utføringsfasen tester vi løsningsforslagene i praksis.
4. I kontrollfasen evaluerer vi om endringene har ført til forbedring.
5. I korreksjonsfasen justerer og standardiserer vi løsningene.

## 4.1 Forberedelse

Det er utarbeidet nye norske retningslinjer for behandling av HCV-infeksjon. Disse legger vekt på at det kan finnes behandling som er mer virkningsfull enn den som per i dag gis ved infeksjonsmedisinsk avdeling ved Kristiansand sykehus. Disse nye retningslinjene må være evidensbaserte med overbevisende tyngde. Dette har vi avklart og omtalt under kunnskapsgrunnlaget.

For å forankre og organisere videre forbedringsarbeid ønsker vi å nedsette en tverrfaglig arbeidsgruppe med de involverte medarbeiderne. Denne gruppen har daglig ansvar for planlegging, gjennomføring og prosessovervåkning og ledes av en overlege med behandlings- og lederansvar ved avdelingen. Det er også hensiktsmessig å inkludere avdelingssykepleier på infeksjonsmedisinsk poliklinikk, siden sykepleierne kommer til å være delvis ansvarlige for behandlingsoppfølgingen av pasientene.

## 4.2 Planlegging

Arbeidsgruppen bør tidlig enes om et felles SMART-mål (spesifikt, målbart, akseptabelt og tidfestet) (25). Vi mener at målet med forbedringsprosjektet bør være at alle pasienter skal bli vurdert i henhold til de nye retningslinjene under det kommende året. Det er et ambisiøst mål og det stiller krav til god systematisk utredning og inndeling av pasientene i mange små undergrupper med forskjellig behandlingsregime. Vi mener dog at dette er et oppnåelig mål, mye takket være at de nye norske retningslinjene er så pass spesifikke og lette å forstå og bruke i klinisk praksis. De setter klare rammer for inndeling av pasienter i behandlingsgrupper, dosering, behandlingstid samt hvordan man skal håndtere spesielle pasientgrupper slik som gravide, rusmisbrukere og psykiatriske pasienter. Vellykket implementering avhenger av at retningslinjene er kjent for personalet som skal ta dem i bruk, at de er tilgjengelige og etterlevbare, og at de støtter dem i praksis. Utfordringen blir således å nå ut til samtlige behandlingsansvarlige leger på avdelingen og forsyne dem med en lettbrukelig behandlingsveileder samt motivere dem til god og systematisk dokumentasjon av utredning og behandling i en hektisk hverdag. Når det forekommer unntak eller avvik fra retningslinjene er det spesielt viktig at det i journalen dokumenteres en god begrunnelse for behandlingsvalget. Vi forventer oss ikke at dette vil bli et utfordrende problem siden avdelingen allerede har meget gode rutiner for utredning av hepatitt C og prosjektet omfatter

en relativt liten pasientgruppe, så arbeidsbyrden vil sannsynligvis ikke bli altfor stor. Ved hjelp av prosessindikatoren som ble presentert i forrige avsnitt vil vi kunne vurdere hvis målet er nådd eller om det er behov for ytterligere tiltak.

Motstand mot prosjektet må påventes og måles i forkant. Sofosbuvir er et helt nytt medikament og evidensen for nytte er beheftet med usikkerhet. Det finnes for eksempel ingen studier som har sammenliknet det med den trippelbehandlingen som brukes ved avdelingen i dag. Prisen på en sofosbuvir-kur er også svært høy, 450.000-900.000 kr avhengig av behandlingens lengde (3). Videre har pasienter med HCV ofte tilleggslidelser som kan tenkes å innvirke på etterfølgelse av behandlingen, slik som bruk av rusmidler og andre psykiske lidelser. Å implementere en kostbar behandling med usikker tilleggsgevinst for en krevende pasientgruppe vil stille spesielt sterke krav til ytre motivering gjennom lokal forankring og prosessovervåkning.

Det pågår en stadig utvikling av nye medikamenter med beslektede angrepspunkter mot HCV som sofosbuvir (26, 27). Det er rimelig å anta at det innen få år vil foreligge bedre og kanskje billigere alternativer. Man kan hevde at prematur implementering av nye medikamenter kan være uhensiktsmessig i et større tidsperspektiv, fordi det vil føre til flere implementeringsrunder, som kan føre til forsinkelser, økte utgifter og økt motstand.

For å måle motstand mot nye retningslinjer anbefaler vi arbeidsgruppen å gjennomføre spørreundersøkelse eller intervju, og å bruke tilbakemeldingene aktivt til å informere og målrette videre implementeringsarbeid.

## 4.3 Gjennomføring

Arbeidsgruppen må redegjøre for de nye retningslinjene skriftlig og muntlig under spesielt avsatt obligatorisk undervisningstid (internundervisning). Ledelsen bør være tilstede og introdusere temaet for å formidle støtte til prosjektet. Presentasjonen bør videre være informert om spørreundersøkelsen ved avdelingen for å gi anerkjennelse og oppmerksomhet om faktorer som oppleves som spesielt utfordrende. På avdelingen finnes det en metodebok som brukes aktivt av både sykepleiere og leger. Seksjonsoverlegen som er ansvarlig for å godkjenne nye rutiner gjeldende for sitt fagområde har også ansvar for å føre inn rutinene i metodeboken. Varsling om de nye behandlingsrutinene bør også gjøres via mail, slik at man sikrer at alle ansatte får med seg rutineendringene.



Når retningslinjene er gjort kjent og tilgjengelige, må det informeres om at implementeringen også vil bli overvåket, og at avvik fra de nye retningslinjene må begrunnes særskilt i journalen til pasienten.

## 4.4 Kontroll

Alle HCV-behandlinger registreres ved at en i arbeidsgruppen gjennomgår journalene til pasienter registrert med kronisk HCV-infeksjon. Denne informasjonen registreres anonymt i henhold til en sjekklister (slik som hvilken behandling som er gitt, risikofaktorer hos pasienten, særlige begrunnelser av lege og ansvarlig lege). Kvalitetssikring av nye retningslinjer for behandling er en del av helsetjenesten og krever derfor ikke forhåndsgodkjenning av REK eller samtykke fra pasienten, jmfHIspl §29.b og veilederen til helseforskningsloven (28).

Denne informasjonen oppsummeres etter 3 måneder, 6 måneder og 1 år og presenteres for avdelingen, uten at informasjon om den enkelte leges praksis utleveres. Personlig tilbakemelding til hver enkelt lege gis via leder for å motivere til å følge de nye retningslinjene. Ved manglende etterfølgelse av de nye retningslinjene vil det være aktuelt å gjøre dybdeintervjuer med de ansatte for å avdekke hvilke faktorer som skaper motstand mot endring.

Vår prosessindikator vil være andelen HCV-behandlinger som er i tråd med de nye retningslinjene. Mulige resultatindikatorer som vil være valide mål på forbedret praksis kan være antall HCV-behandlinger som gir SVR (kurasjon), antall avbrutte behandlinger som følge av bivirkninger og kostnad av behandlingene. Uttrekk av sammenliknbare data fra før implementering kan i så fall hentes fra journalene ved avdelingen for en pre-/post-implementeringsanalyse.

## 4.5 Korreksjon

Oppsummeringene som arbeidsgruppen gjør underveis (etter 3 og 6 måneder) vil gi informasjon om grad av praksisendring og dermed hvor vellykket implementeringsarbeidet har vært. Dersom man ved disse oppsummeringene får utilfredsstillende resultater og ser at målet ikke oppnås, må man gå tilbake til planleggingsfasen. Det blir da viktig å kartlegge

motstand mot praksisendringen og de ansattes meninger om hva som fungerer og ikke fungerer. Dette vil legge grunnlag for korrigerende av videre implementeringsarbeid.

Pre/post-analysen vil danne grunnlag for å vurdere effekt og kostnad av tiltaket. Basert på dette vil det være aktuelt å revidere retningslinjene og implementeringsmodellen. Det finnes per i dag ingen publikasjoner av implementeringsstudier for sofosbuvir. Det bør også være en naturlig målsetning å publisere resultatene av dette prosjektet i internasjonale tidsskrift.

## 5 Diskusjon

Infeksjon med HCV har et kronisk forløp hos 80% av dem som smittes. Det er anslått at opptil 50% av disse vil kunne utvikle cirrhose på lang sikt, med påfølgende risiko for leversvikt og leverkreft. HCV kan elimineres fra kroppen med medikamentell behandling. Behandlingen av HCV har i de senere årene gjennomgått en rivende utvikling, og en ny gruppe dirketevirkende antivirale medikamenter, inkludert sofosbuvir, blir beskrevet som et betydelig medisinsk fremskritt (3).

UpToDate gir en sterk anbefaling til å benytte sofosbuvir som tilleggsmedikament framfor proteasehemmere ved behandling av HCV-infeksjon med genotype 1 (GRADE 1B). Grunnlaget for denne anbefalingen er at sofosbuvir kan se ut til å ha høyere behandlingseffekt, samtidig som behandlingens lengde er kortere og bivirkningene færre enn ved behandling med en proteasehemmer. De norske retningslinjene foreslår å vente med å behandle pasienter med genotype 1 til begynnende fibroseutvikling (Metavir score F2-F4) (3). Det er først da man med sikkerhet kan si at behandlingen, som er kostbar og beheftet med bivirkninger, er av vesentlig betydning for prognosen.

Videre gir UpToDate en sterk anbefaling til å benytte 24 ukers behandling med sofosbuvir og ribavirin framfor peginterferon og ribavirin for pasienter med HCV-infeksjon med genotype 3 (GRADE 1B). Denne behandlingen må i tillegg til en mulig økning i behandlingseffekt også forventes å gi færre bivirkninger fordi den er interferonfri.

Algoritmene og alternativene for behandling av kronisk HCV-infeksjon er i dag blitt komplekse med varierende evidensstyrke for ulike grupper, avhengig av om de er blitt behandlet før eller ikke, om de tåler interferon, om de har cirrhose eller ikke, osv. For å gjøre vurderingen om behandling av HCV-infeksjon rettferdig for pasientene og enklere for legene har det derfor blitt utviklet en ny norsk veileder som inkorporerer den aller nyeste forskningen på behandling av HCV, herunder medikamentet sofosbuvir.

Infeksjonsavdelingen ved Kristiansand Sykehus bruker eldre retningslinjer, hvor sofosbuvir ikke er omtalt under behandling av noen av HCV-genotypene. Vi har foretatt en kritisk gjennomgang av dagens kunnskapsgrunnlag for behandling av HCV, og vi mener at forskningen støtter implementeringen av sofosbuvir for genotype 1 og 3, som er de vanligste i Norge.

Vi har videre presentert en plan over hvordan vi mener at implementering av de nye norske retningslinjene for behandling av hepatitt C ved infeksjonsavdelingen på Kristiansand Sykehus best bør organiseres og gjennomføres. Planen krever ikke vesentlige omorganiseringer eller nytt utstyr, men opprettelse av en tverrfaglig arbeidsgruppe som kan formidle kunnskapen om det nye medikamentet og motivere for praksisendring. En del av dette vil være å overvåke praksisen ved avdelingen og måle den gjennom en forbedringsindikator som antall pasienter behandlet i henhold til nye retningslinjer.

Vi forventer at det kan oppstå motstand mot praksisendring ved avdelingen. Det er en kostbar behandling som vi søker å implementere og den nye veilederen bygger på ny forskning og på delvis indirekte sammenlikninger av behandlinger. Imidlertid er ikke den antatte økningen i behandlingseffekt det eneste argumentet for å innføre nye behandlingsanbefalinger. Hensynet til pasienten, som vil slippe å utsettes for betydelige bivirkninger gjennom et langvarig behandlingsforløp, er også av stor betydning. Vi mener at dette, samt reduserte samfunnsutgifter på lang sikt, er gode argumenter som legitimerer den økte engangskostnaden av sofosbuvir og noe som bør kommuniseres tydelig ved avdelingen.

Vår konklusjon og anbefaling er at prosjektet bør gjennomføres av hensyn til pasientene ved avdelingen. De vil ha større sannsynlighet for å bli friske og de vil oppleve mindre bivirkninger. Etter vår mening veier disse positive effektene opp den økte kostnaden av behandling med sofosbuvir. En tilleggseffekt av prosjektet er at det vil kunne bidra med økt, verdifull kunnskap om hva som utgjør beste og mest kostnadseffektive behandling av pasienter med kronisk HCV-infeksjon ved norske sykehus. Dette kan motivere andre avdelinger til liknende implementeringsprosjekter i framtiden.

# Litteraturliste

1. Blystad H. Hepatitt C [dokument på internett]. Smittevern boka fra Folkehelseinstituttet; 29.12.2013 [oppdatert 19.03.2014; sitert 05.04.2014]. Tilgjengelig fra <http://www.fhi.no/artikler/?id=82751>
2. Dalgard O, Kanopski Z, Bosse FJ, Nordstrand B, Sandvei P, Karlsen L, et al. Hepatitt C – utredning og behandling. Tidsskr Nor Laegeforen. 2011 Jan; 131: E1-8.
3. Bjøro K, Dalgard O, Eskesen A et al. Faglig veileder for oppfølging og behandling av hepatitt C [dokument på internett]. Oslo Universitetssykehus; 03.2014 [03.2014; sitert 22.03.2014]. Tilgjengelig fra <http://www.oslo-universitetssykehus.no/SiteCollectionDocuments/Om%20oss/Avdelinger/Medisinsk%20klinikk/Infeksjonsmedisin/Hepatitt/HCVveileder%20mars%202014.pdf>
4. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. J. Hepatol. 2014 vol. 60 | 392-420.
5. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. Hepatology.2008 Aug; 48(2): 418-431.
6. Chopra S. Clinical manifestations and natural history of chronic hepatitis C virus infection [dokument på internett]. UpToDate; [oppdatert 21.03.2014, sitert 05.04.2014]. Tilgjengelig fra <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-natural-history-of-chronic-hepatitis-c-virus-infection>
7. Bruno S, Zuin M, Crosignani A. Predicting mortality risk in patients with compensated HCV-induced cirrhosis: a long-term prospective study. Am J Gastroenterol.2009; 104: 1147-1158.
8. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: a 17-year cohort study of 214 patients. Hepatology. 2006; 43: 1303-1310.
9. El-Seraq HB. Hepatocellular carcinoma and hepatitis C in the United States. Hepatology. 2006 Nov; 36 (5 suppl 1): S74-83.

10. MohdHanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013 Apr; 57(4) 1333-42.
11. Dalgard O, Jeansson S, Skaug K, Raknerud N, Bell H. Hepatitis C in the general adult population of Oslo: prevalence and clinical spectrum. *Scand J Gastroenterol*. 2003 Aug; 38(8): 864-70.
12. Fiel MI, Bonis PAL. Histologic scoring systems for chronic liver disease [dokument på internett]. UpToDate; [oppdatert 05.12.2012, sitert 05.04.2014] Tilgjengelig fra [http://www.uptodate.com/contents/histologic-scoring-systems-for-chronic-liver-disease?source=search\\_result&search=Metavir+score&selectedTitle=1~2](http://www.uptodate.com/contents/histologic-scoring-systems-for-chronic-liver-disease?source=search_result&search=Metavir+score&selectedTitle=1~2)
13. Kelleher TB, Afdhal NH. Management of the side effects of peginterferon and ribavirin used for treatment of chronic hepatitis C virus infection [dokumentpåinternett]. UpToDate; [oppdatert 23.04.2014, 05.05.2014] Tilgjengelig fra <http://www.uptodate.com/contents/management-of-the-side-effects-of-peginterferon-and-ribavirin-used-for-treatment-of-chronic-hepatitis-c-virus-infection>
14. World Health Organisation. Hepatitis C Prevention and Treatment [dokument på internett]. WHO;2002[oppdatert 2002, 05.05.2014 ] Tilgjengelig fra <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index5.html#constraint>
15. Chopra S, Muir AJ. Treatment regimens for chronic hepatitis C virus genotype 1 [dokument på internett]. UpToDate; [oppdatert 20.03.2014, sitert 27.04.2014]. Tilgjengelig fra [http://www.uptodate.com/contents/treatment-regimens-for-chronic-hepatitis-c-virus-genotype-1?source=search\\_result&search=hepatitis+c+genotype+2+and+3&selectedTitle=4~150](http://www.uptodate.com/contents/treatment-regimens-for-chronic-hepatitis-c-virus-genotype-1?source=search_result&search=hepatitis+c+genotype+2+and+3&selectedTitle=4~150)
16. Chopra S, Graham CS. Treatment regimens for chronic hepatitis C virus genotypes 2 and 3[dokument på internett]. UpToDate; [oppdatert 31.03.2014, sitert 27.04.2014]. Tilgjengelig fra [http://www.uptodate.com/contents/treatment-regimens-for-chronic-hepatitis-c-virus-genotypes-2-and-3?source=search\\_result&search=hepatitis+c+genotype+2+and+3&selectedTitle=3~150](http://www.uptodate.com/contents/treatment-regimens-for-chronic-hepatitis-c-virus-genotypes-2-and-3?source=search_result&search=hepatitis+c+genotype+2+and+3&selectedTitle=3~150)

17. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C [dokument på internett]. American Association for the Study of Liver Diseases/Infectious Diseases Society of America; [oppdatert 12.03.2014, sitert 27.04.2014]. Tilgjengelig fra <http://www.hcvguidelines.org/full-report-view>
18. Shehelle P, Fletcher RH. Clinical practice guidelines [dokument på internett]. UpToDate; [oppdatert 18.09.2013, sitert 09.05.2014]. Tilgjengelig fra [http://www.uptodate.com/contents/clinical-practice-guidelines?source=search\\_result&search=grade&selectedTitle=1~150#H6](http://www.uptodate.com/contents/clinical-practice-guidelines?source=search_result&search=grade&selectedTitle=1~150#H6)
19. Felleskatalogen. Victrelis [dokument på internett]. Felleskatalogen.no [oppdatert 14.02.2013, sitert 08.05.2014] Tilgjengelig fra <http://www.felleskatalogen.no/medisin/victrelis-orifarm-580328>
20. Felleskatalogen. Sovaldi [dokument på internett]. Felleskatalogen.no [oppdatert 25.02.2014, sitert 08.05.2014] Tilgjengelig fra <http://www.felleskatalogen.no/medisin/sovaldi-gilead-587507>
21. Felleskatalogen. Copegus [dokument på internett]. Felleskatalogen.no [oppdatert 19.10.2012, sitert 08.05.2014] Tilgjengelig fra <http://www.felleskatalogen.no/medisin/copegus-roche-547649>
22. Felleskatalogen. Pegasys [dokument på internett]. Felleskatalogen.no [oppdatert 09.12.2013, sitert 08.05.2014] Tilgjengelig fra <http://www.felleskatalogen.no/medisin/pegasys-roche-562679>
23. Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IM, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*;364:1195-1206
24. Mainz J. Defining and classifying clinical indicators for quality improvement. *Int J Qual Health Care*. 2003;15(6):523-30
25. Bakke T, Brudvik M, de Vibe M, Konsmo T, Nyen B, Udness E, Vege A. En beskrivelse av utviklingen av modell for kvalitetsforbedring, og hvordan den kan brukes i praktisk forbedringsarbeid [dokument på internett]. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; [oppdatert 04.02.2014, sitert 30.04.2014]. Tilgjengelig

fra <http://www.kunnskapssenteret.no/publikasjoner/en-beskrivelse-av-utviklingen-av-modell-for-kvalitetsforbedring-og-hvordan-den-kan-brukes-i-praktisk-forbedringsarbeid;jsessionid=8ABA1FD10BE2297C5A70CEA3E7F65D2A>

26. Delemos AS, Chung RT. Hepatitis C treatment: an incipient therapeutic revolution. Trends Mol Med. 2014 March [sitert 30.04.2014];1471-4914(14):23-9. Tilgjengelig fra <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2014.02.002>

27. Pawlotsky JM. New Hepatitis C Therapies: The Toolbox, Strategies, and Challenges. Gastroenterology. 2014 May;146(5):1176-1192

28. Veileder til lov 20. juni 2008 nr. 44 om medisinsk og helsefaglig forskning (Helseforskningsloven), punkt 2.4. Tilgjengelig fra: <http://www.regjeringen.no/upload/HOD/HRA/Veileder%20til%20helseforskningsloven.pdf>