

8. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012;142:1264-73.
9. Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:553-62.
10. Smith BD, Morgan RL, Beckett GA et al. Recommendations for the identification of chronic hepatitis C virus infection among persons born during 1945-1965. *MMWR Recomm Rep* 2012;61:1-32.
11. Schaefer EA, Chung RT. Anti-hepatitis C virus drugs in development. *Gastroenterology* 2012;142:1340-50.
12. Rehermann B, Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Nat Rev Immunol* 2005;5:215-29.
13. Callendret B, Walker CM. Will there be a vaccine to protect against the hepatitis C virus? *Gastroenterology* 2012;142:1384-7.
14. Oliveira CP, Kappel CR, Siqueira ER et al. Effects of hepatitis C virus on cardiovascular risk in infected patients: a comparative study. *Int J Cardiol* 2013;164:221-6.
15. Perry W, Hilsabeck RC, Hassanein TI. Cognitive dysfunction in chronic hepatitis C: a review. *Dig Dis Sci* 2008;53:307-21.
16. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
17. Hansen N, Obel N, Christensen PB et al. Effectiveness of treatment with pegylated interferon and ribavirin in an unselected population of patients with chronic hepatitis C: a Danish nationwide cohort study. *BMC Infect Dis* 2011;11:177.
18. Leutscher PD, Lagging M, Buhl MR et al. Evaluation of depression as a risk factor for treatment failure in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010;52:430-5.
19. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405-6.
20. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR et al. Boceprevir for untreated chronic HCV-genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195-206.
21. Rodriguez-Torres M. Sofosbuvir (GS-7977), a pan-genotype, direct-acting antiviral for hepatitis C virus infection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013;11:1269-79.
22. Sulkowski MS, Bourlière M, Bronowicki JP et al. Faldaprevir combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype-1 patients with prior nonresponse: SILEN-C2 trial. *Hepatology* 2013;57:2155-63.
23. Vaidya A, Perry CM. Simeprevir: first global approval. *Drugs* 2013;73:2093-106.
24. Gentile I, Borgia F, Coppola N et al. Daclatasvir: the first of a new class of drugs targeted against hepatitis C virus NS5A. *Curr Med Chem* 2014;21:1391-404.
25. American Association for the Study of the Liver Diseases (AASLD), Infectious Diseases Society of America (IDSA). Recommendation for testing and treatment of hepatitis C [www.hcvguidelines.org](http://www.hcvguidelines.org) (11. apr 2014).
26. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH et al. Efficacy of nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus the NS5A inhibitor ledipasvir or the NS5B non-nucleoside inhibitor GS-9669 against HCV genotype 1 infection. *Gastroenterology* 2014;146:736-43.
27. Kris V, Kowdley MD, Lawitz E et al. Phase 2b trial of interferon-free therapy for hepatitis C virus genotype 1. *New Engl J Med* 2014;370:222-32.
28. Hagan LM, Yang Z, Ehteshami M et al. All-oral, interferon-free treatment for chronic hepatitis C: cost-effectiveness analyses. *J Viral Hepat* 2013;20:847-57.
29. Younossi ZM, Singer ME, Mir HM et al. Impact of interferon free regimens on clinical and cost outcomes for chronic hepatitis C genotype 1 patients. *J Hepatol* 2014;60:530-7.

## Hepatitis C-virusinfektion med cirrose øger risikoen for hepatocellulært karcinom

Sofie Hallager<sup>1</sup> & Nina Weis<sup>1,2</sup>

### STATUSARTIKEL

1) Infektionsmedicinsk Afdeling, Hvidovre Hospital  
2) Institut for Klinisk Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Ugeskr Læger  
2015;177:V02140132

Infektion med hepatitis C-virus (HCV) er et globalt problem med ca. 150 mio. kronisk inficerede personer [1], hvoraf 10-40% får levercirrose i løbet af årtier med en øget risiko, som internationalt er opgjort til 1-8% årligt for udvikling af kræft, hepatocellulært karcinom (HCC), i leveren [2-4]. HCC, som kan opstå i en cirrotisk lever uanset cirrosens ætiologi, er en alvorlig kræftsygdom og den tredjehyppigste cancerdødsårsag på verdensplan [3, 5]. Patienter med kronisk hepatitis C (KHC) og cirrose tilbydes pga. den høje risiko screening for HCC med regelmæssige UL-undersøgelser og målinger af koncentrationen af alfa-føtoprotein (AFP) [6]. Risikoen for, at en patient med KHC får cirrose, øges ved tilstedeværelse af risikofaktorer som mandligt køn, koinfektion med hepatitis B-virus (HBV) – og/eller humant immundefektvirus (hiv), høj alder på smittetidspunktet og et stort dagligt alkoholforbrug [7].

Der er en høj grad af underdiagnosticering af KHC i bl.a. USA og Danmark, hvor man har estimeret, at omkring halvdelen af de kronisk inficerede ikke kender deres sygdomsstatus [8, 9], hvilket er et problem for effektiv behandling, førend der udvikles cirrose og eventuelt HCC [9].

HCC-screeningsprogrammets form og effekten på overlevelsen hos patienter med KHC og cirrose er omdiskuteret, og i det følgende gennemgås derfor forløb af KHC og HCC samt screening for HCC.

### KRONISK HEPATITIS C-VIRUS-INFektion

Diagnosen KHC stilles ved påvisning af HCV-RNA i blodet to gange med  $\geq 6$  måneders mellemrum [6].

I Danmark vurderes det, at antallet af personer med KHC er ca. 16.000, hvoraf kun omkring halvdelen er diagnosticeret [8]. Hovedparten af patienter med KHC i Danmark er smittet via intravenøst stofmisbrug [10]. Sundhedsstyrelsen anslår, at prævalensen af HCV-infektion er 90% blandt personer med intravenøst stofmisbrug (PMIS), og at ca. halvdelen af PMIS bliver positive for HCV inden for et år efter påbegyndt misbrug [11]. Andre smitteveje i Danmark er transfusion med blod eller blodprodukter før 1991, piercing/tatovering og sex, men smittevejen forbliver ukendt for omkring 25% [10].

KHC resulterer i inflammation og fibrøs arvævsdannelse i leveren, hvilket med tiden kan blive til cirrose [7]. Cirrose er associeret med alvorlige komplikationer såsom leversvigt, øsofagusvariceblødninger,

## FAKTABOKS

Cirrose er en relativt hyppig og alvorlig komplikation til kronisk infektion med hepatitis C-virus og kan udvikles efter flere årtiers asymptomatisk infektion.

Hvis kronisk hepatitis C (KHC) diagnosticeres tilstrækkeligt tidligt, kan sygdommen behandles med succes for et stort antal patienters vedkommende, før der udvikles cirrose og komplikationer.

I Danmark er hovedparten af personer med KHC smittet ved intravenøst stofmisbrug, og det skønnes, at kun ca. halvdelen af patienterne, som er smittet med KHC er diagnosticerede.

Cirrose på baggrund af KHC giver en øget risiko for udvikling af hepatocellulært karcinom (HCC).

HCC er en primær levercancer med særdeles dårlig prognose, hvis ikke tumoren opdages tidligt i forløbet.

Alle patienter med cirrose af viral ætiologi anbefales i dag regelmæssig screening med UL-skanning og halvårlig måling af koncentrationen af alfaføtoprotein.

ascites, hepatisk encefalopati og udvikling af HCC [12].

*Sustained virologic response (SVR)*, defineret som fravær af HCV-RNA i blodet 24 uger efter ophørt behandling, vurderes at være indikation for helbredelse. I de seneste år er der kommet en ny klasse af præparater på markedet til behandling af KHC, de såkaldte *direct acting antivirals (DAA)*, som administreres udelukkende per os i modsætning til den tidligere standardbehandling pegyleret interferon og ribavirin i 24-48 uger (afhængigt af HCV-genotype) [6].

Ved kombination af den tidligere standardbehandling og de nye orale DAA-præparater er SVR forbedret fra ca. 40% til 80% for patienter med genotype 1, og samtidig er behandlingsvarigheden afkortet til 12-24 uger for nogle grupper af patienter [13]. For tiden er flere DAA ved at blive lanceret, således at fremtidig behandling kan baseres på interferonfri oral DAA-kombinationsterapi [13].

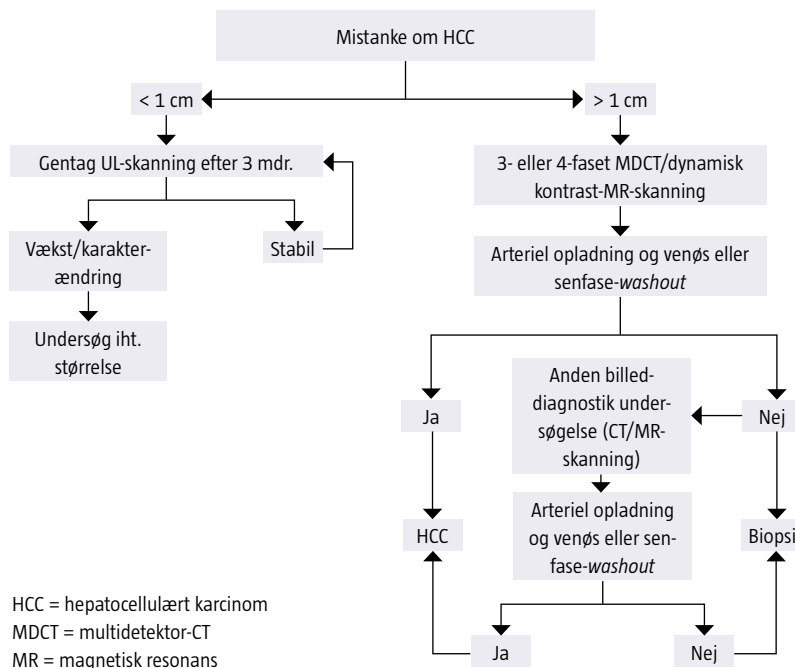
## HEPATOCELLULÆRT KARCINOM

HCC er en primær levercancer, og der forekommer ca. 250 tilfælde om året i Danmark [14]. Sygdommen har en prognose med få procents femårsoverlevelse, hvis ikke den konstateres på et tidligt stadium [3], og den er derfor en relativt hyppig dødsårsag blandt patienter med KHC-relateret cirrose [12].

De væsentligste risikofaktorer for udvikling af HCC er cirrose uanset ætiologi, specielt viral hepatitis med cirrose, infektion med HBV, eksponering for aflatoxin [5] og alkoholoverforbrug [15], men også diabetes mellitus-koinfektion med kronisk viral hepatitis og hiv [16] samt rygning og overvægt er foreslået at være associerede med en øget risiko [4]. 80-90% af

## FIGUR 1

Algoritme for undersøgelse af små noduli i cirrotisk lever [14].



HCC opstår i levervæv med cirrose uanset dennes ætiologi [5], men i den vestlige verden regnes KHC for at give den største risiko for HCC [4].

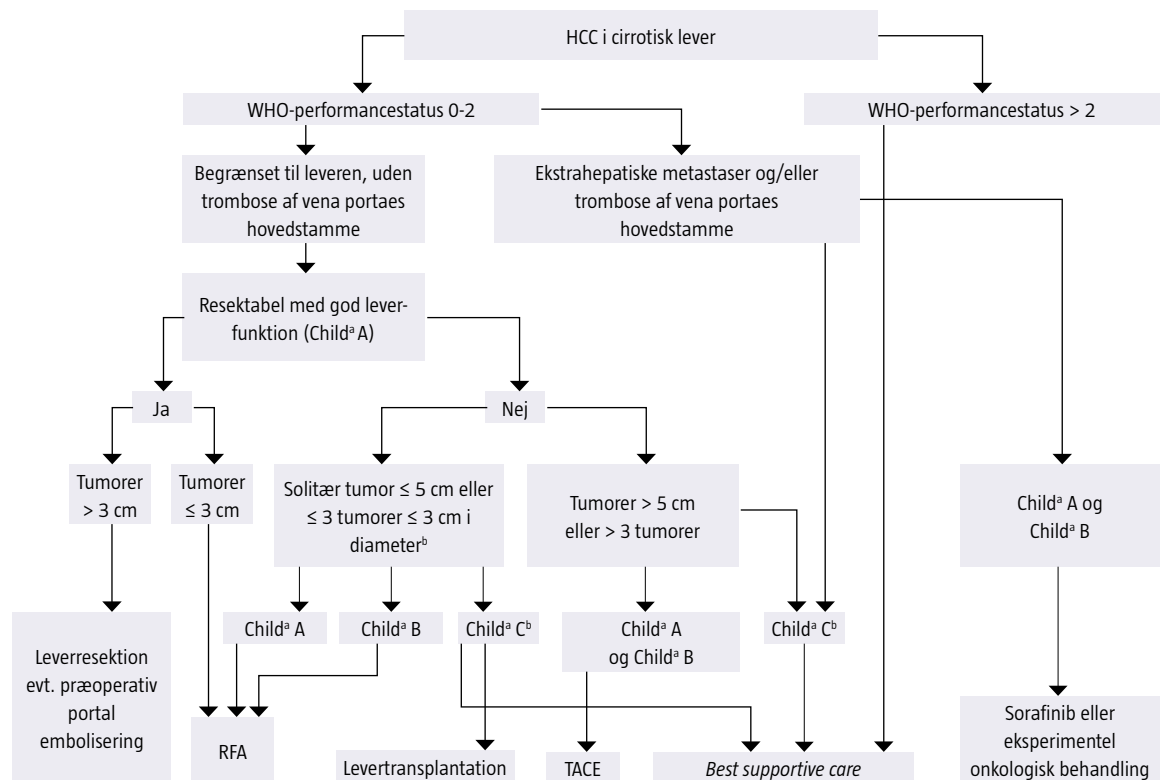
Risiko for udvikling af HCC er vedvarende forhøjet hos patienter med KHC-relateret cirrose, selv mange år efter helbredelse for KHC [18].

Baseret på gennemgang af den internationale litteratur estimeres den årlige HCC-incidens i Danmark blandt cirrosepatienter til at være hhv. 3,7%/år for HCV-induceret cirrose, 2,2%/år for HBV-induceret cirrose, 1,1%/år for cirrose efter autoimmun hepatitis og 5%/år for cirrose ved hæmokromatose [19], mens der i en dansk undersøgelse angives 0,25-0,5%/år for alkoholisk cirrose [20]. Den reelle årlige HCC-incidens blandt KHC-patienter i Danmark kendes imidlertid ikke.

Hvis der ved UL-screening og/eller pga. forhøjet AFP er mistanke om HCC, følger den videre opfølgning og behandling algoritmerne i **Figur 1** og **Figur 2** [14]. Hvis tumoren er > 1-2 cm i diameter ved UL-skanning, udføres der normalt trefaset CT med kontrast eller dynamisk kontrast-MR-skanning. Ved disse billeddiagnostiske undersøgelser kan en karakteristisk arteriel opladning og venøs eller senfase-washout ses, hvilket er diagnostisk for HCC i en cirrotisk lever [4]. Kun i tvivlstilfælde ved billeddiagnostik eller ved mistanke om HCC i normalt levervæv er en biopsi nødvendig. Biopsi i en cirrotisk lever er forbundet

FIGUR 2

Behandlingsalgoritme for HCC hos patienter med kronisk leversygdom [14].



HCC = hepatocellulært karcinom; RFA = radiofrekvensablation; TACE = kemoembolisering.

a) »Child« henviser til Child-Pugh-klassificeringssystemet for leverfunktion. b) Patienterne kan tilbydes levertransplantation, hvis der ikke er kontraindikationer mod dette. Ellers overgår disse patienter til *best supportive care*.

med risiko for blødning og *needle track seeding* (spredning af cancer til biopsinålens indstikskanal) [21].

Hvis HCC opdages på et tidligt stadium, dvs. er begrænset til leveren, findes der i dag flere behandlingsmuligheder, der kan forbedre overlevelsen signifikant [14].

Levertransplantation på indikationen HCC og/eller KHC foretages kun relativt sjældent i Danmark. I 2012 blev der i Norden foretaget 55 ud af i alt 325 (16,9%) førstegangslivertransplantationer på baggrund af KHC-relateret sygdom, heriblandt hos 20 patienter med HCC [22].

#### SCREENING FOR HEPATITIS C-VIRUS OG HEPATOCELLULÆRT KARCINOM

I 2012 kom der nye anbefalinger fra det amerikanske Centers for Disease Control and Prevention (CDC) om at screene alle amerikanere, som var født i »babyboomperioden« 1945-1965, for HCV-infektion [9], modsat tidligere, hvor CDC, som Sundhedsstyrelsen i Danmark, kun anbefalede screening af personer med øget risiko for HCV-infektion. Ændringerne i anbefa-

lingerne skyldes bl.a., at mange inficerede ikke er klar over deres HCV-status, og at der nu findes gode behandlingsmuligheder for KHC [9]. I Danmark er sådanne screeningstiltag ikke indført; Sundhedsstyrelsen anbefaler fortsat udelukkende screening af risikopatienter [23] (Tabel 1).

Der foreligger ikke randomiserede studier til dokumentation for, at HCC-overvågning af patienter med KHC med eller uden cirrose forbedrer overlevelsen. Rekommandationer for screening af patienter med KHC hviler derfor udelukkende på observationelle studier med patienter med cirrose af forskellig ætiologi inklusive KHC, hvoraf der i flere er påvist en forbedret overlevelse for patienter, der regelmæssig screenes med UL og AFP [24]. Det er imidlertid kendt, at observationelle studier giver anledning til bias. AFP kan i voksenlivet være forhøjet af flere årsager bl.a. HCC, leverregeneration, embryonale tumorer og cirrose [25, 26]. Det har tidligere været antaget, at HCC kunne opspores tidligt ved at måle AFP, men data tyder på, at kun 10-20% af HCC producerer abnormt forhøjede niveauer af AFP på et tidligt stadium [4].

Internationalt anbefaler man bl.a. derfor UL-skanning af leveren hvert halve år, men ikke måling af AFP, idet denne markør i tillæg til UL-skanning ikke er fundet at bidrage væsentligt til tidlig diagnosticering af HCC [4].

I Danmark anbefales det dog indtil videre, at patienter med KHC-associeret cirrose følges livslangt med UL-skanning af leveren og måling af AFP halv-årligt [6, 14].

## DISKUSSION

Effekten af et screeningsprogram på overlevelsen afhænger af flere faktorer, bl.a. sygdommens hyppighed og screeningstestens sensitivitet og specificitet, dens pris, og om der findes livsforlængende behandling. Anbefalinger om screening bør hvile på randomiserede, kontrollerede undersøgelser. Med en estimeret årlig international incidens på 3,7% vil der sandsynligvis fortsat i Danmark være behov for HCC-screening af patienter med KHC og cirrose, men hverken den nøjagtige HCC-incidens, adhærens niveauet til det nuværende screeningsprogram eller effekten på overlevelsen er kendt i Danmark. *Cost-efficacy*-analyser af screening for HCC hos patienter med cirrotisk KHC tyder på, at incidensen skal være mindst 1,5%/år, for at screening er omkostningseffektiv [21]. I et nyt studie fra Italien fandt man en 20-års kummulativ HCC-incidens på 18% hos patienter med cirrose af blandet ætiologi, bl.a. KHC [27]. Disse data tyder således på, at screening for HCC i denne population ikke ville være omkostningseffektiv.

Usikkerheden om HCC-incidensen blandt danske patienter med KHC er derfor relevant i denne sammenhæng, idet den reelle incidens af HCC har betydning for omkostningseffektiviteten af screeningsprogrammet. Spørgsmålet er, om det i Danmark kan forsvares at screene for HCC blandt patienter med KHC med cirrose, hvis et sådant screeningsprogram hviler på måling af AFP, for hvilken evidensen for en overlevelsesfordel er mangelfuld. Nogle stiller spørgsmålstejn ved evidensen for at screene for HCC med både UL-skanning og/eller AFP i Vesten hos patienter med cirrose [28]. Randomiserede studier er nødvendige for at kunne besvare disse spørgsmål.

Pga. den ringe prognose for patienter med KHC og HCC er præventive tiltag for at nedbringe incidensen af KHC og HCC særdeles vigtige. Primært i forhold til KHC bør smitte med HCV forhindres ved f. eks. adgang til rene kanyler for PMIS, screening af blod og blodprodukter etc., men også generelt ved at nedsætte frekvensen og forbedre behandlingen af øvrige risikofaktorer for HCC og cirrose hos patienter med KHC (alkoholmisbrug, rygning, overvægt, sukeryse etc.) [3].



TABEL 1

Sundhedsstyrelsens anbefaling for, hvilke personer der bør screenes for HCV-infektion [23].

Personer med nuværende eller tidligere stofmisbrug
Patienter, der har modtaget blod og organer før indførelse af screening (1991)
Hæmofilpatienter, der har modtaget faktorpræparater før effektiv varmebehandling (1984)
Patienter i dialyse
Børn født af HCV-inficerede kvinder
Sundhedspersonale udsat for stikuheld
Patienter med vedvarende forhøjet ALAT-koncentration uden kendt årsag
HBV-inficerede patienter
Hiv-inficerede patienter
Patienter med cirrose
Patienter med levercancer
Indvandrere fra lande med særlig stor udbredelse af HCV

ALAT = alaninaminotransferase; HBV = hepatitis B-virus;

HCV = hepatitis C-virus.

De forbedrede behandlingsmuligheder for KHC gør det særlig relevant at diagnosticere og behandle HCV-infektion, før der ses progression til cirrose. Opnåelse af SVR er påvist at nedsætte risikoen for HCC væsentligt, også for patienter med cirrose, som dog fortsat har en øget HCC-risiko sammenlignet med baggrundsbeholdningen [18, 29]. Erfaring med behandling med de nye DAA er imidlertid fortsat relativt begrænset hos patienter med KHC og cirrose [30].

Det forventes, at HCC-incidensen i den vestlige verden vil stige i de kommende år [2, 4], før der evt. kan ses et fald i antallet af patienter med KHC-relateret HCC som følge af forbedrede antivirale behandlingsmuligheder og lavere incidens af nye HCV-infektioner. Den stigende incidens af HCC i øjeblikket skyldes bl.a., at mange patienter blev inficeret med HCV for årtier siden og først nu får senfølger af sygdommen [2 4]. Den fortsat forhøjede risiko for HCC mange år efter SVR hos patienter med cirrose [18] vil de nye behandlingsregimer formentlig ikke ændre på. HCC er en sjælden cancerform i Danmark, men med en dårlig prognose, hvis ikke tumoren diagnosticeres på et meget tidligt stadium. KHC er en vigtig risikofaktor for udvikling af HCC i Danmark, om end den reelle HCC-incidens i denne population er ukendt.

Det er vigtigt at diagnosticere KHC i tide, så behandling før progression til cirrose er mulig. Der findes i dag relativt gode og sikre behandlingsmuligheder for KHC, især hvis sygdommen konstateres, før der indtræder cirrose.

I Danmark er det endnu ikke besluttet, om der skal indføres en konsekvent screening for KHC af alle, som er født i perioden 1945-1965, som i USA. Populationerne af patienter med KHC i Danmark og USA har ikke nødvendigvis samme demografiske profil. En skærpet opmærksomhed på personer med øget risiko for KHC vil imidlertid være på sin plads set i lyset af de nye behandlingsmuligheder for KHC og vigtigheden af præventive tiltag i forhold til udvikling af cirrose og HCC. KHC skal derfor have sin plads i kontakten med f.eks. PMIS, nuværende såvel som tidligere, og personer med andre risikofaktorer. Opmærksomheden henledes på, at eksponering kan ligge så langt som 20-50 år tilbage, og at KHC kan være asymptomatisk i flere årtier [9].

**KORRESPONDANCE:** Sofie Hallager, Infektionsmedicinsk Afdeling, Hvidovre Hospital, Kettegård Alle 30, 2650 Hvidovre. E-mail: sofie.hallager.02@regionh.dk

**ANTAGET:** 8. juli 2014

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 6. oktober 2014

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

#### LITTERATUR

- WHO Hepatitis C. [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/) (6. aug 2014).
- Craxi A, Pawlotsky J-M, Wedemeyer H. EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011;55:245-64.
- Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012;379:1245-55.
- European Association for The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:908-43.
- El-Serag HB. Current concepts. *N Engl J Med* 2011;365:1118-27.
- Christensen PB, Clausen MR, Krarup H et al. Treatment for hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infection – Danish national guidelines 2011. *Dan Med J* 2012;59(6):C4465.
- Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:s35-s46.
- Christensen P, Hay G, Jepsen P et al. Hepatitis C prevalence in Denmark – an estimate based on multiple national registers. *BMC Infect Dis* 2012;12:178.
- Smith BD, Morgan RL, Beckett GA et al. Hepatitis C virus testing of persons born during 1945–1965: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med* 2012;157:817-22.
- Weis N. Den Danske Database for Hepatitis B og C, Årsrapport 2005-2009. [http://kea.au.dk/download/arsrapport\\_DANHEP\\_v\\_31052011\\_412.pdf](http://kea.au.dk/download/arsrapport_DANHEP_v_31052011_412.pdf); 2005 (6. aug 2014).
- Sundhedsstyrelsen. hepatitis C. <http://sundhedsstyrelsen.dk/publ/Publ2002/hepatitis/html/kap06.htm> (6. aug 2014).
- Alazawi W, Cunningham M, Dearden J et al. Systematic review: outcome of compensated cirrhosis due to chronic hepatitis C infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:344-55.
- Liang TJ, Ghany MG. Current and future therapies for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2013;368:1907-17.
- Larsen PN, Rasmussen A, Wettergren A et al. Nationale kliniske retningslinjer for udredning og behandling af primær levercancer (HepatoCellulært Carcinom, HCC). Udarbejdet af Dansk Lever Galdevejs Cancer Gruppe (DLGCG) 2010-12. <http://gicancer.dk/Content/Files/Dokumenter/DLGCG/kliniske%20retningslinjer%20for%20HCC.docx> (1. aug 2014).
- Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127:S35-S50.
- Giordano TP, Kramer JR, Souček J et al. Cirrhosis and hepatocellular carcinoma in HIV-infected veterans with and without the hepatitis C virus: a cohort study, 1992-2001. *Arch Intern Med* 2004;164:2349.
- Marrero JA, Fontana RJ, Fu S et al. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005;42:218-24.
- Aleman S, Rahbin N, Weiland O et al. A risk for hepatocellular carcinoma persists long-term after sustained virologic response in patients with hepatitis C-associated liver cirrhosis. *Clin Infect Dis* 2013;57:230-6.
- Eriksen J, Gluud LL, Ott P et al. Hepatocellulært carcinom ved levercirrose: screening, udredning, og behandling. DSGH, 2010. [www.dsg.dk/images/guidelines/pdfversion/hcc\\_vers\\_2010.pdf](http://www.dsg.dk/images/guidelines/pdfversion/hcc_vers_2010.pdf) (1. aug 2014).
- Jepsen P, Ott P, Andersen PK et al. Risk for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic cirrhosis – a Danish nationwide cohort study. *Ann Intern Med* 2012;156:841-7.
- Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020-2.
- Karlsen TH, Pedersen F, Rasmussen A et al. The Nordic Liver Transplant Registry (NLTR) Annual report 2012. Scandiarttransplant. [www.scandiarttransplant.org/members/nltr/ANNUAL\\_REPORT\\_2012\\_NLTR.pdf](http://www.scandiarttransplant.org/members/nltr/ANNUAL_REPORT_2012_NLTR.pdf) (1. aug 2014).
- Vejledning om HIV (human immunodefekt virus), hepatitis B og C virus: forebyggelse af blodbåren smitte, diagnostik og håndtering i sundhedsvæsenet og på andre arbejdspladser. København: Sundhedsstyrelsen, 2013.
- Trevisani F, de Notariis S, Rapaccini G et al. Semiannual and annual surveillance of cirrhotic patients for hepatocellular carcinoma: effects on cancer stage and patient survival (Italian experience). *Am J Gastroenterol* 2002;97:734-44.
- di Bisceglie AM, Sterling RK, Chung RT et al. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial. *J Hepatol* 2005;43:434-41.
- Bertino G, Ardiri A, Malaguarnera M et al. Hepatocellular carcinoma serum markers. *Semin Oncol* 2012;39:410-33.
- D'Amico G, Pasta L, Morabito A et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1180-93.
- Lederle FA, Pocha C. Screening for liver cancer: the rush to judgment. *Ann Intern Med* 2012;156:387-9.
- van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis sustained virological response and all-cause mortality. *JAMA* 2012;308:2584-93.
- Hézode C, Fontaine H, Dorival C et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the french early access programme (ANRS CO20-CUPIC) – NCT01514890. *J Hepatol* 2013;59:434-41.