

Statusartikel

Ugeskr Læger 2024;186:V08230522

Behandling af hepatitis C hos børn med direktevirkende antiviral medicin

Krestine Rosager Hansen¹, Jesper Kjærgaard¹, Helene Kvistgaard², Dorthe Grosen³, Mette Holm², Jan Gerstoft⁴, Sannie Nordly⁵, Thora Wesenberg Helt⁶ & Vibeke Brix Christensen¹

1) Afdeling for Børn og Unge, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 2) Børn og Unge, Aarhus Universitetshospital, 3) H.C. Andersen Børne- og Ungehospital, Odense Universitetshospital, 4) Afdeling for Infektionssygdomme, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 5) Børne- og Ungeafdelingen, Københavns Universitetshospital – Hvidovre Hospital, 6) Afdeling for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2024;186:V08230522

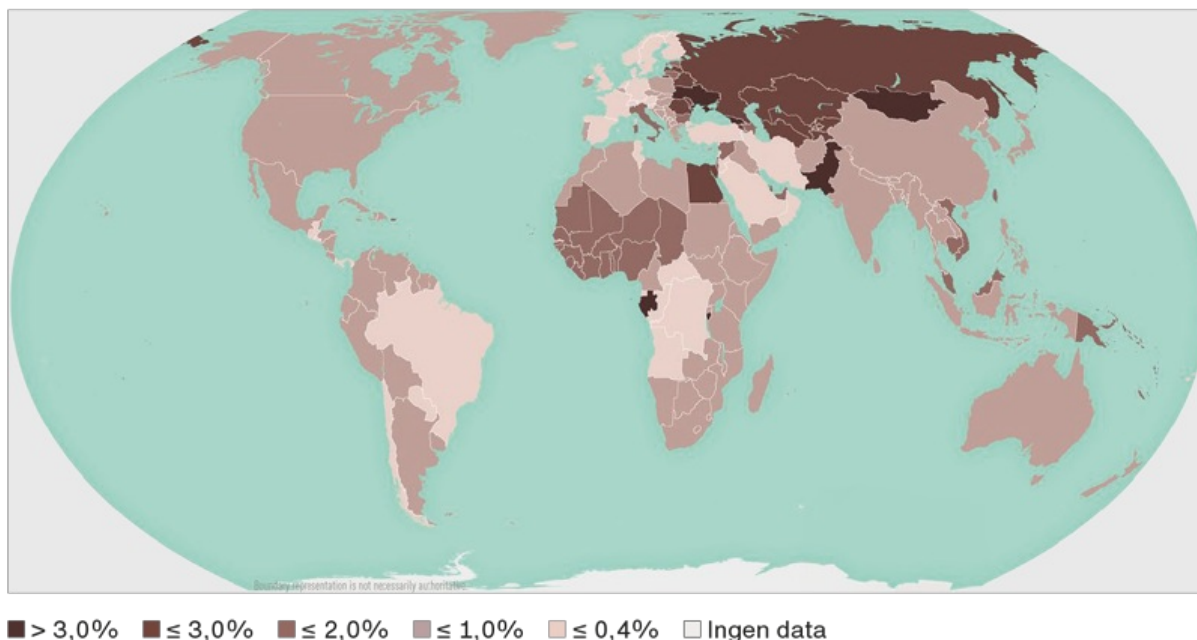
HOVEDBUDSKABER

- Kronisk hepatitis C (HCV) kan give alvorlige behandlingskrævende komplikationer i form af levercirrose og kræft.
- Den nu anbefalede behandling af HCV hos børn og unge har en effektivitet på næsten 100%.
- Det anbefales at opspore muligt smittede børn og unge ved at kontakte HCV-positive mødre.

Formålet med denne artikel er at give en oversigt over kronisk hepatitis C (HCV) blandt børn og unge, samt hvilke muligheder der er for behandling heraf. Den primære årsag til behandling af HCV er at forebygge udviklingen af komplikationer i form af leverfibrose, cirrose og hepatocellulært karcinom ved at eliminere den underliggende HCV-infektion. HCV hos pædiatriske patienter præsenterer sig typisk uden symptomer eller med milde ikkespecifikke symptomer [1].

Den estimerede prævalens af HCV hos børn og unge varierer globalt. I en nyligt udgivet metaanalyse blev prævalensen fundet til at være under 1% [2]. I Danmark blev prævalensen hos voksne i 2016 estimeret til 0,21%, hvilket var et fald fra 0,38% i 2007 [3]. Den estimerede prævalens af HCV på verdensplan i 2019 kan ses i **Figur 1**. I Danmark er HCV-positive børn og unge som regel smittede ved vertikal transmission ved fødslen, mens horisontal smitte (typisk ved intravenøs stofmisbrug) og iatrogen transmission er sjælden. Den vertikale transmissionsrisiko er < 5% fra en gravid HCV-RNA-positiv kvinde. Denne risiko er ikke mulig at forebygge. Af de vertikalt HCV-smittede børn vil ca. 20% klare infektionen spontant inden for de første fire leveår, mens ca. 80% vil udvikle kronisk HCV [1] (Figur 1).

FIGUR 1 Den estimerede prævalens af hepatitis C på verdensplan i 2019 [4].



Behandlingen af HCV har gennemgået en revolution med introduktionen af direktevirkende antiviral medicin (DAA) i det seneste årti hos først voksne og nu også hos børn. I dag anbefales behandling af børn med HCV i Danmark helt ned til treårsalderen [1]. Behandling bør senest igangsættes hos HCV-positive patienter, når de bliver teenagere, for at forebygge risikoen for smitte, når de bliver seksuelt aktive [1]. Disse anbefalinger bygger på ESPGHAN-retningslinjer om behandlingen af HCV hos børn sammen med medicinske godkendelser fra det europæiske medicinagentur EMA og den amerikanske føderale lægemiddeladministration FDA [5].

DIAGNOSTICERING, OPSPORING OG UDREDNING

Kronisk HCV defineres som to positive HCV-RNA-prøver med min. seks måneders mellemrum. Ved nyfødte børn af en HCV-RNA-positiv mor tages første HCV-RNA-prøve, tidligst når barnet er to mdr. gammelt. Barnet betragtes som rask ved to negative HCV-RNA-test, hvoraf mindst en er taget, efter barnet er et år gammelt, alternativt ved både negativ HCV-RNA- og negativ anti-HCV-test (tidligst taget i 15-18-månedersalderen pga. risiko for maternelle antistoffer) [1].

I Danmark er der ikke aktuelt et struktureret program for opsporing af HCV hos gravide i modsætning til hepatitis B-virus, hiv og syfilis, som alle gravide i Danmark tilbydes screening for [6].

Der er tidligere givet juridisk tilladelse til at opspore hepatitis C-smittede voksne, som optrådte i den kliniske hepatitisdatabase som en del af en regional hepatitis C-elimineringsstrategi, og en national strategi er netop blevet skitseret i Sundhedsstyrelsens nationale hepatitis C-strategi fra maj 2023 [7].

Børn og unge, der er blevet diagnosticeret med HCV, bliver alle undersøgt med en række blodprøver samt fibroscanning, inden de starter DAA-behandling. Dette er bl.a. for at vurdere, om de har udviklet leverfibrose eller -cirrose.

DIREKTEVIRKENDE ANTIVIRAL MEDICIN

Effekten

I 17 studier, der har undersøgt virkningen af forskellige DAA hos børn og unge under 18 år (i Europa og Nordamerika), fandt man vedvarende fravær af HCV-RNA i blod efter 12 uger, dvs. sustained virological response (SVR12), til at være 87,5-100% [8-24]. Årsagen til, at SVR12 ikke var 100% i alle studierne, var, at få patienter ikke færdiggjorde behandlingen, fordi de ikke kunne lide smagen af behandlingen eller ikke kunne tage pillerne, og at nogle patienter ikke gennemførte den planlagte opfølgning efter endt behandling. Dette er en forbedring sammenlignet med den tidligere anbefalede behandling med ugentlige injektioner med pegyleret interferon (PEG-INF) og daglig oral ribavirin (RBV), som i fem studier viste en gennemsnitlig SVR på 60,7% [25-29].

I to studier har man undersøgt teenagere med HCV's sundhedsrelaterede livskvalitet før og efter behandling med DAA og fundet, at denne førbehandling på flere parametre var lavere sammenlignet med den raske baggrundsbefolkning. Efter behandling var det særligt forældrenes vurdering af børnenes sundhedsrelaterede livskvalitet, der var forbedret, men også børnenes egen vurdering af deres emotionelle og sociale sundhed var forbedret [21, 22].

Behandlingsvarighed

Den anbefalede længde af behandling med DAA er typisk 12 uger, men denne kan variere lidt alt efter alder og genotype. I Tabel 1 ses de DAA'er, der er markedsført i Danmark. Til sammenligning var den tidligere anbefaling ved behandling med ugentlige injektioner af PEG-INF i kombination med daglig oral RBV alt efter genotype hhv. 24 uger (genotype 2 og 3) og 48 uger (genotype 1 og 4).

TABEL 1 Direktevirkende antiviral medicin (DAA) markedsført i Danmark.

Kombination af indholdsstoffer	Patientalder	Genotype	Administration
Velpatasvir/sofosbuvir ^a	≥ 3 år	Alle	1 tablet dagl. Findes som granulat
Ledipasvir/sofosbuvir ^a	≥ 3 år	1, 4	1 tablet dagl. Findes som granulat
Glecaprevir/pibrentasvir	> 12 år	Alle	3 tabletter daglig Må ikke knuses
Elbasvir/grazoprevir	> 12 år	1, 4	1 tablet daglig Må gerne knuses
Sofosbuvir	> 12 år	Alle	Sammen med andre DAA'er ved behandlingssvigt Må gerne knuses
Velpatasvir/voxilaprevir/sofosbuvir	> 12 år	Alle	Ved behandlingssvigt Må gerne knuses

a) Kombinationen er af Medicinrådet anbefalet til voksne.

Sikkerhed

Studier, der har undersøgt sikkerheden ved behandling med DAA, har generelt kun fundet milde forbigående bivirkninger [8, 9, 11-13, 16-20, 22-24]. I to tilfælde er der rapporteret alvorlige bivirkninger: Én patient oplevede hypotension, mens patienten også havde diarré, og en anden patient fik en RBV-overdosering, dog uden at få symptomer på dette [8, 16].

Studier, der har undersøgt DAA's mulige påvirkning af børns vækst og seksuelle udvikling, fandt, at

behandlingen ikke havde negativ indvirkning på disse [8, 10, 12, 16-18, 20, 23, 24].

DISKUSSION OG KONKLUSION

Kronisk HCV hos børn og unge er en relativt sjælden tilstand i Danmark, men da infektionen kan udvikle sig til alvorlige behandlingskrævende komplikationer som levercirrose og hepatocellulært karcinom senere i livet, anbefales behandling med DAA. Dette forebygger potentiel fremtidig smittespredning af virus både horisontalt og vertikalt. Den nu anbefalede behandling med DAA har en højere effektivitet, kortere behandlingsvarighed og mildere bivirkningsprofil end den tidligere anbefalede behandling med PEG-INF og RIB. DAA gives desuden udelukkende som oral behandling, hvorfor patienterne ikke længere skal have ugentlige injektioner med PEG-INF.

Selvom det må formodes, at incidensen af vertikalt erhvervet HCV vil falde, efter flere voksne med HCV er blevet tilbudt behandling, estimeres det fortsat, at der kan være 50-100 børn og unge rundt om i Danmark med uerkendt vertikalt erhvervet HCV. Til sammenligning skønnes der at være > 5.000 smittede voksne med ubehandlet HCV. I maj 2023 er Sundhedsstyrelsens nationale hepatitis C-strategi udkommet, og børn nævnes kun en enkelt gang, selvom Verdenssundhedsorganisationen WHO's retningslinjer anbefaler tidlig opsporing og behandling af børn og unge [30]. Vi opfordrer til, at opsporing og behandling af børn med HCV indgår i den nationale strategi.

Behandlingsansvaret for børn og unge med hepatitis C ligger overordnet på Rigshospitalets børne- og ungeafdeling og med samarbejde til andre afdelinger med højt specialiseret funktion for hepatologi- og infektionssygdomme hos børn jf. Sundhedsstyrelsens specialeplan. Der er til dags dato succesfuldt behandlet ni børn og unge i Danmark, som alle blev behandlet på Rigshospitalet. De behandlede børn og unge var alle vertikalt smittet, 11-16 år, da de påbegyndte behandlingen, havde en ligelig kønsfordeling (5 drenge, 4 piger) og modtog enten glecaprevir/pibrentasvir, velpatasvir/sofosbuvir eller ledipasvir/sofosbuvir i 4-14 uger. Danske børnehepatologer på tværs af landet vil gerne bidrage til Sundhedsstyrelsens nationale hepatitis C-strategi ved at udrede alle børn, der kunne have hepatitis C og tilbyde behandling i en tidlig alder, før der opstår varig skade på leveren og inden risiko for horisontal smitte. Vi opfordrer derfor praktiserende læger, jordemødre og andre kolleger med kontakt til familier med potentielt HCV-smittede børn om at henvise med henblik på rettidig udredning og behandling for HCV, for dermed at kunne forebygge potentielt alvorlige komplikationer og yderligere smittespredning.

Korrespondance Vibeke Brix Christensen. E-mail: vibeke.brix.christensen@regionh.dk

Antaget 1. november 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 1. januar 2024

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2024;186:V08230522

DOI: <https://doi.org/10.61409/V08230522>

Publiceret Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Treatment of hepatitis C in children with direct-acting antiviral drugs

Krestine Rosager Hansen, Jesper Kjærgaard, Helene Kvistgaard, Dorthe Grosen, Mette Holm, Jan Gerstoft,

Sannie Nordly, Thora Wesenberg Helt & Vibeke Brix Christensen

Ugeskr Læger 2024;186:V08230522

The primary purpose of treating chronic hepatitis C (HCV) is to prevent the development of liver fibrosis, cirrhosis, and cancer. In the last decade, direct-acting antiviral medicine (DAA) has been approved to treat children with HCV. This treatment has a higher efficacy, shorter duration, and milder side effects than the previously approved treatment. In this review, it is recommended to track down children who might be infected with HCV to enhance early treatment to prevent transmission of the virus and the possible complications.

REFERENCER

1. Röser D, Nordly S, Kjærgaard J et al. Hepatitis C hos børn og unge, 2022. https://www.paediatri.dk/images/dokumenter/Retningslinjer_2023/Hepatitis_C_hos_Børn_dec_2022.pdf (1. jun 2023).
2. Abdel-Gawad M, Abd-Elsalam S, Abdel-Gawad I et al. Seroprevalence of hepatitis C virus infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int.* 2022;42(6):1241-1249.
3. Nielsen S, Hansen JF, Hay G et al. Hepatitis C prevalence in Denmark in 2016—An updated estimate using multiple national registers. *PLoS One* 2020;15(9):e0238203.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis C – CDC yellow book 2024, 2023. <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/hepatitis-c> (7. jul 2023).
5. ESPGHAN. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in children, 2020. https://www.espghan.org/knowledge-center/publications/Gastroenterology/2020_ESPGHAN_Treatment-of-Chronic-Hepatitis-C-Virus-Infection-in-Children (26. aug 2022).
6. Sundhedsstyrelsen. Vejledning om generel screening af gravide for infektion med hepatitis B virus, human immundefekt virus (hiv) og syfilis, 2010. <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2010/Publ2010/CFF/Graviditet/Vejledning-om-generel-screening-af-gravide-for-infektion-med-hepatitis-B-virus,-hiv-og-syfilis.ashx> (7. jul 2023).
7. Sundhedsstyrelsen. National strategi for hepatitis C, 2023. <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2023/national-strategi-for-hepatitis-c-2023> (6. jul 2023).
8. Indolfi G, Kelly D, Nebbia G et al. Sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir in adolescents 12 to 17 years old with HCV infection. *Hepatology.* 2022;76(2):445-455.
9. Qamhawi ME, Fischler B, Einberg AP. Behandling av kronisk HBV- eller HCV-infektion hos barn och unga. *Läkartidningen.* 2022;119:21135.
10. Pokorska&Spiewak M, Dobrzaniecka A, Marczy&ska M. The influence of treatment with ledipasvir/sofosbuvir on growth parameters in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Viruses.* 2022;14(3):474.
11. Malik F, Malyuta R, Volokha A. Hepatitis C virus treatment response to direct-acting antivirals among adolescents with HIV/HCV coinfection: real-world data from Ukraine. *Pediatr Infect Dis. J.* 2022;41(5):417-419.
12. Serranti D, Nebbia G, Cananzi M et al. Efficacy of sofosbuvir/ledipasvir in adolescents with chronic hepatitis C genotypes 1, 3, and 4: a real-world study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;72(1):95-100.
13. Pokorska&piewak M, Dobrzaniecka A, Aniszewska M, Marczy&ska M. Real-life experience with ledipasvir/sofosbuvir for the treatment of chronic hepatitis C virus infection with genotypes 1 and 4 in children aged 12 to 17 years—results of the POLAC project. *J Clin Med.* 2021;10(18):4176.
14. Pokorska&piewak M, Dobrzaniecka A, Marczy&ska M. One-Year outcomes after ledipasvir/sofosbuvir treatment of chronic hepatitis C in teenagers with and without significant liver fibrosis—a case series report. *Viruses.* 2021;13(8):1518.
15. Tovo PA, Garazzino S, Daprà V et al. Chronic hcv infection is associated with overexpression of human endogenous retroviruses that persists after drug-induced viral clearance. *Int J Mol Sci.* 2020;21(11):3980.
16. Rosenthal P, Schwarz KB, Gonzalez-Peralta RP m.fl. Sofosbuvir and ribavirin therapy for children aged 3 to <12 years with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology.* 2020;71(1):31-43.
17. Rosenthal P, Narkewicz MR, Yao BB et al. Ombitasvir, paritaprevir, ritonavir, and dasabuvir mini-tabs plus ribavirin for children aged 3–11 years with hepatitis C genotype 1a. *Adv Ther.* 2020;37(7):3299-3310.

18. Schwarz KB, Rosenthal P, Murray KF et al. Ledipasvir-sofosbuvir for 12 weeks in children 3 to <6 years old with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2020;71(2):422-430.
19. Serranti D, Dodi I, Nicastro E et al. Shortened 8-week course of sofosbuvir/ledipasvir therapy in adolescents with chronic hepatitis C infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;69(5):595-598.
20. Murray KF, Balistreri WF, Bansal S et al. Safety and efficacy of ledipasvir–sofosbuvir with or without ribavirin for chronic hepatitis C in children ages 6-11. *Hepatology*. 2018;68(6):2158-2166.
21. Younossi ZM, Stepanova M, Balistreri W et al. Health-related quality of life in adolescent patients with hepatitis C genotype 1 treated with sofosbuvir and ledipasvir. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(1):112-116.
22. Younossi ZM, Stepanova M, Schwarz KB et al. Quality of life in adolescents with hepatitis C treated with sofosbuvir and ribavirin. *J Viral Hepat*. 2018;25(4):354-362.
23. Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P et al. The safety and effectiveness of ledipasvir–sofosbuvir in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatology* 2017;66(2):371-378.
24. Wirth S, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta RP et al. Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology*. 2017;66(4):1102–1110.
25. Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005;41(5):1013-8.
26. Schwarz KB, Gonzalez-Peralta RP, Murray KF et al. The combination of ribavirin and peginterferon is superior to peginterferon and placebo for children and adolescents with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2011;140(2):450-458.e1.
27. Sokal EM, Bourgois A, Stéphenne X et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. *J Hepatol*. 2010;52(6):827-31.
28. Jara P, Hierro L, de la Vega A et al. Efficacy and safety of peginterferon-alpha2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(2):142-8.
29. Wirth S, Ribes-Koninckx C, Calzado MA et al. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *J Hepatol*. 2010;52(4):501-7.
30. World Health Organization. Updated recommendations on treatment of adolescents and children with chronic HCV infection, and HCV simplified service delivery and diagnostics. 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240052734> (1. jul 2023).