

# Hepatitis B hos børn

Vibeke Brix Christensen<sup>1</sup>, Sannie Nordly<sup>2</sup>, Mette Kjær<sup>3</sup> & Marianne Hørby Jørgensen<sup>1</sup>



## STATUSARTIKEL

- 1) BørneUngeKlinikken, Rigshospitalet  
2) Børneafdelingen, Hvidovre Hospital  
3) Hepatologisk Afdeling, Rigshospitalet

Ugeskr Læger  
2014;176:V02130135

Formålet med denne artikel er at beskrive hepatitis B-infektion hos børn og unge samt informere om forbedret diagnostik og behandlingstilbud til denne gruppe patienter. Hepatitis B skyldes infektion med hepatitis B-virus (HBV). Pga. immunmedierede mekanismer kan HBV forårsage akut leversvigt, akut hepatitis, kronisk hepatitis, levercirrose og hepatocellulært karcinom (HCC) hos såvel børn som voksne [1]. Trods eksistensen af en effektiv vaccine og screening af donorblod er HBV-infektion et stort globalt problem. Omkring en tredjedel af jordens befolkning har været eller er inficerede, og ca. 400 millioner er kroniske bærere af hepatitis B [2]. Kronisk hepatitis B blev anmeldelsespligtig i Danmark i 2001. Det eksakte antal kronisk HBV-inficerede personer i Danmark er ukendt, men det skønnes at være omkring 15.000, hvoraf omkring 5% er under 19 år [3]. HBV er et lille dobbeltstrengt DNA-virus af *Hepadna-*

familien med otte genotyper baseret på nukleotidsekvenshomologi. Genotypen har betydning for spontanforløbet af HBV-infektion og responsen på behandling [4]. Virusset består af en kappe og en kerne. Viruskernen, *hepatitis B core antigen* (HbcAg), indeholder genomet og DNA-polymerase. Viruskappen består af overfladeantigen, *hepatitis B virus surface antigen* (HBsAg), som kan måles i perifert blod. Endvidere måles e-antigen, *hepatitis B e antigen* (HBeAg), der findes i viruskernen som udtryk for virusreplikationsaktivitet og dermed smitsomhed. Såfremt en person er smittet med en HBV-mutant, produceres HBeAg muligvis ikke. Personer, der er positive for HBsAg i mere end seks måneder har kronisk HBV-infektion (**Tabel 1**). Hvis antistof mod kerneantigenet (anti-HBc) er til stede, betyder det en immunaktivering i levercellerne. Det dannes efter alle infektioner, men ikke efter vaccination. Efter gennemgået HBV-infektion og efter vaccination er anti-HBs-test positiv. Moderne molekylærbiologiske teknikker anvendes til påvisning af antigen/antistoffer, *viral load* (HBV-DNA) og genotypning.

TABEL 1

Diagnostik af hepatitis B-virus (HBV)-infektion.

Diagnose	Blodprøve	Blodprøvesvar	Kommentar
Akut HBV	HBsAg og/eller anti-HBc-IgM	Pos. HBsAg og/eller pos. anti-HBc-IgM	Akut HBV
	Total anti-HBc	Pos. anti-HBc	
Kronisk HBV	HBsAg	Pos. HBsAg > 6 mdr.	Kronisk HBV
	Anti-HBc-IgM	Neg. anti-HBc-IgM	
	Total anti-HBc	Pos. anti-HBc	
	HBeAg	Pos. HBeAg	Ikke serokonverteret
	Anti-HBe	Neg. HBe	
	Total anti-HBc	Pos. anti-HBc	
	HBeAg	Neg. HBeAg	Serokonverteret
Afklaring af HBV-immunitet	HBsAg	Pos. HBsAg	Hepatitis B-infektion
	Anti-HBs	Neg. anti-HBs	Ikke indikation for immunisering
	HBsAg	Neg. HBsAg	Tidligere hepatitis B eller vaccination
	Anti-HBs	Pos. anti-HBs	Ikke indikation for immunisering, dog kan booster overvejes ved antistofniveau < 10 IU/ml
	HBsAg	Neg. HBsAg	Hepatitis B-modtagelig
	Anti-HBs	Neg. anti-HBs	Indikation for immunisering

Ag = antigen; Hbc = *hepatitis B core*; HBe = *hepatitis B e (nvelope)*; HBs = *hepatitis B virus surface*; Ig = immunglobulin.

## HEPATITIS B-TRANSMISSION

HBV transmitteres primært via blod, men kan smitte via andre kropsvæsker såsom spyt, sæd og vaginalsekret [5, 6], og mennesket er den eneste smitekilde. HBV kan overleve i mere end syv dage på tørre overflader, hvilket forklarer risikoen for intrafamilier transmission. Hyppigheden af transmission af HBV-infektion imellem børn afhænger af population og verdensdel. I områder med høj forekomst som Asien, Afrika, Sydeuropa og Latinamerika, hvor mere end 8% af befolkningen er kroniske bærere, forekommer HBV-infektion hovedsageligt i den tidlige barndom. Siden 2005 er alle gravide i Danmark blevet screenet for HBV-infektion, således at behandling med henblik på reduktion i *viral load* kan initieres og mor til barntransmission (vertikal transmission) reduceres [7]. Man fraråder ikke HBV-positive mødre at amme [8]. Vaccination mod HBV er på nuværende tidspunkt desværre ikke en del af det danske børnevaccinationsprogram, dog tilbydes der gratis vaccination af børn med HBV-positive mødre og børn i institutioner med HBV-inficerede personer. Desuden tilbydes der gratis vaccination til pårørende i en husstand med en kronisk HBV-inficeret person og til eventuelle sexpartnere [9].

## FAKTABOKS

### Hepatitis B-virus-infektion hos børn

Leverbetændelse forårsaget af hepatitis B-virus (HBV).

Effektiv vaccine, dog ikke i børnevaccinationsprogrammet i Danmark.

Anmeldelsespligtigt.

Nyfødte og børn er i høj risiko for at få kronisk HBV-tilstand.

Der er ca. 15.000 HBV-positive i Danmark, heraf er ca. 5% under 18 år.

HBV inddeles i fire stadier afhængig af immunologisk respons og biokemi.

Et mindretal får kronisk HBV med forhøjede alaninaminotransferase-koncentrationer. Ved aktiv HBV igennem 5-20 år er incidensen af levercirrose på 2-3% pr. år, og der er en livstidsrisiko for at få hepatocellulært karcinom på 25%.

Der er medicinsk behandlingsmulighed for børn med interferon eller nukleosidanalog.

Risikoen for at blive kronisk bærer er afhængig af persons alder på smittetidspunktet: Jo yngre personen er, jo højere er risikoen for at blive kronisk bærer. Dette skyldes et umodent immunsystem ved fødslen og de første leveår. Risikoen for at blive kronisk hepatitis B-bærer er ca. 90% ved smitte fra fødsel og er relateret til moderens virologiske status og genotype [10]. Sker smitten i løbet af de fem første leveår, vil 20-30% blive kroniske bærere, mod 5% hos ældre børn og voksne [11]. I Danmark ses HBV-tilfælde oftest hos børn, der er adopteret fra endemiske områder, og børn af inficerede mødre, hvor de nyfødte ikke fik relevant profylaktisk behandling. Disse grupper af børn bør screenes for HBV, ligeledes bør børn, der skal påbegynde behandling med immunmodulerende stoffer, screenes. WHO anbefaler vaccination med såvel HBV-vaccine som hepatitis B-immunglobulin inden for 12 timer med margin op til 24 timer postnatalt til nyfødte af HBsAg-positive mødre. Revaccination gives efter 1, 2 og 12 måneder, hvilket giver 90-98% beskyttelse [9, 12, 13].

### KLINIK

Inkubationstiden er 40-160 dage, men størstedelen af de HBV-inficerede børn er asymptomatiske eller har blot let forhøjede leverenzymmer. Symptomerne kan være kvalme, opkastning, nedsat appetit og subfebrilia i prodromalstadiet, hvorefter ikterus og transaminasesstigning kan ses. Nogle får ledsmerter og hududslæt. Fulminant hepatitis er sjældent. Akut HBV-infektion diagnosticeres ved at kombinere sygehistorie, kliniske og biokemiske fund med påvisning af HBsAg og/eller anti-HBc-immunglobulin M, der normalt kun ses ved akut hepatitis B-infektion eller ved *flare-*

*ups* i kronisk hepatitis, imens HBsAg er positiv ved såvel akut som kronisk HBV-infektion (Tabel 1).

HBV-infektionens forløb inddeles traditionelt i fire faser, hvor serologi og biokemi spiller en afgørende rolle, da symptomerne på HBV-infektion hos børn ofte er vage. De fire faser er: immuntolerantfasen, immunaktiveringsfasen, inaktiv infektionsfasen og reaktiveringsfasen (**Figur 1**).

#### Immuntolerantfasen

Patienter i immuntolerantfasen er HBeAg-positive med højt *viral load*, men uden biokemisk og histologisk sygdomsaktivitet. De fleste børn, som er smittet ved fødslen, befinder sig i denne fase, som kan vare 10-30 år. Børn i denne fase anbefales kontrolleret med 6-12 måneders intervaller for at holde øje med overgangen til immunaktiveringsfase.

#### Immunaktiveringsfasen

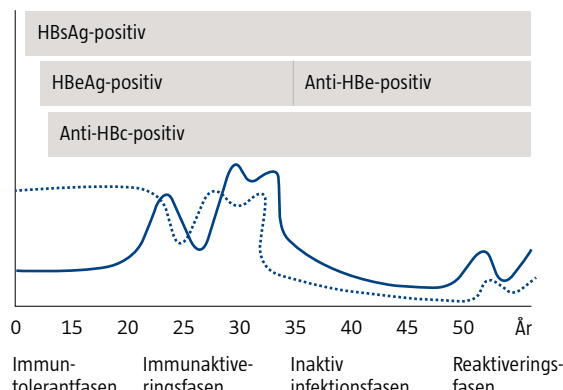
Patienter i immunaktiveringsfasen er HBeAg-positive med moderat højt *viral load* og med biokemisk og histologisk sygdomsaktivitet, der over tid kan udvikle sig til fibrose og HCC [14]. Denne fase ses hos børn med et utilstrækkeligt immunologisk respons på deres HBV-infektion. En stigning i alaninaminotransferase (ALAT)-værdien hos HBV-inficerede børn kan være associeret med spontan serokonvertering. Børn i denne fase anbefales kontrolleret med 3-6 måneders intervaller for at afdække behandlingsbehov eller spontan overgang til immunovervågningsfasen.

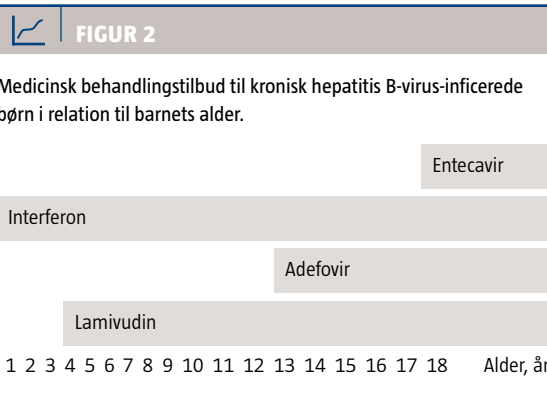
#### Inaktiv infektionsfasen

Patienter i inaktiv infektionsfasen er HBeAg-negative og anti-HBe-positive med lav *viral load* og uden bio-

FIGUR 1

Forløb af hepatitis B-virus (HBV)-infektion på tidsakse. Serologiske faser samt *viral load* (HBV-DNA) og alaninaminotransferasesvingninger (ALAT) er angivet.





kemisk og histologisk sygdomsaktivitet. Denne fase ses hos børn, der i immunaktiveringsfasen har haft tilstrækkelig immunologisk respons på deres HBV-infektion og er serokonverteret fra HBeAg til anti-HBe. Børn i denne fase anbefales kontrolleret med 6-12 måneders intervaller for at afdække eventuel reaktivering.

#### Reaktiveringsfasen

Patienter i reaktiveringsfasen er typisk HBeAg-negative med positiv *viral load*. ALAT er normal eller let forhøjet. Årlige kontroller anbefales.

#### FORLØB

HBeAg-serokonvertering afhænger af barnets alder og maters HbsAg-status [15]. Faktorer, der er af betydning for *clearing* af HbeAg, blev undersøgt hos 169 raske børn, der var HbeAg- og HbsAgpositive. I dette studie konverterede blot 9,7% inden treårsalderen [16]. Der er fundet højere HbeAg-serokonverteringsrate hos horisontalt inficerede børn end hos vertikalt inficerede [17].

Levercirrose forekommer med en incidens på 2-3% pr. år efter 5-20 år med kronisk aktiv hepatitis [18]. Kroniske HBV-bærere har en livstidsrisiko på op til 25% for at få HCC, der oftest ses efter 30-40 år med kronisk aktiv hepatitis [19].

Modsat kronisk hepatitis C ses HCC også uden forudgående cirrose hos patienter med kronisk HBV-infektion. Det skønnes, at 30% af de patienter, der er smittet perinatalt i de HBV-endemiske områder, vil dø af deres leverlidelse på grund af cirrose eller HCC.

#### OPFØLGNING AF

##### KRONISK HEPATITIS B-VIRUS-INFICEREDE BØRN

Børn med kronisk HBV-infektion bør undersøges årligt af en børnelæge i henhold til specialeplanen. Klarlægning af smitteforhold og tidspunkt, komorbi-

ditet og sociale forhold er vigtige parametre. Der skal screenes for hepatitis C og D, hiv-infektion samt autoimmun og metabolisk leversygdom. Endvidere skal niveauerne af immunglobuliner, ferritin og autoantistoffer (antinukleære antistoffer, glatmuskelantistof og antimitokondriantistof) måles for at udelukke anden leversygdom.

Opfølgende kontrol af kronisk HBV-inficerede børn bør indeholde klinisk undersøgelse, serologiundersøgelse (måling af niveauerne af HBsAg, HBeAg, anti-Hbe og *viral load*) samt klinisk kemiundersøgelse (måling af niveauerne af ALAT, aspartataminotransferase, gammaglutamyltransferase, bilirubin, international normaliseringsratio, albumin, hæmoglobin og trombocytter). Endvidere kan alfafetoprotein måles hvert andet år fra småbørnsalderen. Abdominal UL-skanning af abdomen, leverbiopsi og evt. fibroskanning er indiceret, inden der gives behandlingstilbud.

Forløbet af HBV-infektion hos børn er variabelt og relateret til alder på infektionstidspunktet, etnicitet, og hvorvidt infektionen er erhvervet vertikalt eller horisontalt. Serokonvertering fra HBeAg-positiv til HBeAg-negativ status sker spontant hos 2-5% hvert år, dog med højere hyppighed under puberteten [16], og er hos drenge relateret til testosteronniveau og tidlig debut af puberteten [19]. I et longitudinelt studie fra Italien har man fulgt kronisk HBV-inficerede børn, der HBeAg-serokonverterede, og man fandt, at 95% af børn uden cirrose havde inaktiv HBV-infektion, og hos 15% var HBsAg cleareret [18]. Anti-HBs-serokonvertering sker spontant hos 0,5-2% hvert år [20], og disse betragtes som raske.

#### BEHANDLINGSSTRATEGI

Om kronisk HBV-infektion skal behandles medicinsk, afhænger af, hvilken fase sygdommen befinder sig i, og om der er leverfibrose. Risikofaktorer, der er forbundet med progressiv hepatisk inflammation og komplikationer, er bl.a. HBV-genotype, vedvarende viræmi og specifikke mutationer i HBV-genomet. Børn, der er over to år og har vedvarende forhøjelse af ALAT > 2-3 × øvre referenceniveau og tegn på aktiv viral replikation (positiv HBeAg, HBV-DNA-niveauer > 10<sup>5</sup> kopier/ml eller 20.000 IE/ml i serum) i over tre måneder (immunaktiveringsfasen), kan tilbydes medicinsk behandling. Det er vigtigt at foretage leverbiopsi for at bedømme graden af leverskade.

Indikatorer for mulighed for god effekt af behandlingen er høje ALAT-værdier, lavt *viral load* og aktiv inflammation påvist i leverbiopsi. De børn, som skal tilbydes medicinsk behandling for deres kroniske HBV-infektion, bør følges af en infektionspædiater eller pædiatrisk hepatolog.

## MEDIKAMENTELLE BEHANDLINGSMULIGHEDER

Kronisk HBV-infektion behandles med ligeværdige præparater, der suppresserer virusreplikation og er immunmodulerende [21]. Behandlingen kan være tidsbegrænset (interferon) eller vedvarende, og der er behandlingsrespons hos 30-40% af de behandlede børn [20].

Interferon-alfa gives subkutant tre gange ugentligt. Feber og influenzalignende symptomer er hyppige ved behandlingsopstart. Knoglemarvsdepression ses hos 20-40% [22], og autoimmun thyroideasygdom ses hos ca. 15%. Alopeci og mental påvirkning er sjældne bivirkninger hos børn. De fleste børn gennemfører behandlingsperioden på 48 uger og følges tæt med hæmatologi, bestemmelse af nyretal, transaminaser og koagulationstal ved påbegyndelsen, herefter bestemmes månedlige værdier. Thyroideatal og *viral load* måles hver tredje måned. Behandlingen anvendes ikke ved dekomenseret leversygdom, cytopeni, alvorlig nyre- eller hjertesygdom og autoimmune sygdomme. Den største effekt af interferon-alfa-behandling ses hos de patienter, der har den største sandsynlighed for spontan serokonvertering og hos patienter med genotype A [23].

Lamivudin er en nukleosidanalogue, der undertrykker virusreplikation. Effekten er dosisafhængig. Lamivudinbehandling giver få bivirkninger, og stoffet gives peroralt. Det kan bruges ved dekomenseret cirrose. Resistensudvikling er stigende med behandlingsvarighed og er således på ca. 60% ved fem års behandling [24].

Adefovir er en nukleosidanalogue, der giver mindre resistensudvikling end lamivudin. Adefovir er dog ikke så effektiv som tenofovir.

Tenofovir er en nukleosidanalogue, der oprindeligt blev godkendt til behandling af hiv. Resistensudvikling synes ikke at være et problem. Undersøgelser hos børn er planlagt.

Entecavir er en nukleosidanalogue, der inhiberer HBV-replikation. Viral resistance is rare. Viral resistens er sjælden. Den er godkendt af FDA til børn over 16 år (Figur 2).

Børn, der er i behandling med nukleosidaloger kontrolleres med hæmatologi, måling af nyrefunktion, levertal og koagulationstal efter en måneds behandling herefter hver tredje måned, hvor også *viral load* kontrolleres. Behandling kan evt. ophøre 6-12 måneder efter HBeAg-serokonvertering. Efter behandlingsophør kontrolleres børnene efter to, fire og seks uger med henblik på *flare-up*.

Børn med samtidig kronisk hepatitis V, HDV, hiv-infektion eller med resistent HBV-infektion udgør en særlig gruppe, og behandlingsstrategier for denne gruppe beskrives ikke i denne artikel.

## KONKLUSION

HBV-infektion hos børn er et stort problem på verdensplan. Børn, der er inficeret perinatalt og ikke har haft serokonvertering, er prædisponerede til udvikling af levercirrose og HCC. De nuværende antivirale behandlingsmuligheder kan ikke fjerne HBV-infektionen. Antiviral terapi er indiceret hos børn og unge med kronisk infektion og påvirkning af levervæv, men brugen af godkendt medicin til HBV-inficerede børn og unge begrænses af midlernes bivirkningsprofil og risikoen for udvikling af resistens. Antiviral HBV-behandling tåles generelt bedre af børn og unge end af voksne.

**KORRESPONDANCE:** Vibeke Brix Christensen, Gl. Strandvej 164, 3050 Humlebæk. E-mail: brixchr@dadlnet.dk

**ANTAGET:** 30. maj 2013

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 5. august 2013

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

## LITTERATUR

1. Dandri M, Locarnini S. New insight in the pathobiology of hepatitis B virus infection. *Gut* 2012;61:6-17.
2. www.who.int (14. jan 2013).
3. www.ssi.dk (14. jan 2013).
4. Boxall E, Sira J, Kaskar S et al. Does genotype predict response to treatment in children infected with hepatitis B perinatally? *J Med Virol* 2012;84:1535-40.
5. Kidd-Ljunggren K, Holmberg A, Bläckberg J et al. High levels of hepatitis B virus DNA in body fluids from chronic carriers. *J Hosp Infect* 2006;64:352-7.
6. Heiberg IL, Hoegh M, Ladelund S et al. Hepatitis B virus DNA in saliva from children with chronic hepatitis B infection: implications for saliva as a potential mode of horizontal transmission. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:465-7.
7. Giles ML, Visvanathan K, Lewin SR et al. Chronic hepatitis B infection and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2012;6:37-44.
8. Chen X, Chen J, Wen J et al. Breastfeeding is not a risk factor for mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *PLoS One* 2013;8:e55303.
9. www.sst.dk (14. jan 2013).
10. Della Corte D, Comparcola D, Nobili V. Hepatitis B virus infection in children. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012;36:291-3.
11. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis* 1985;151:599-603.
12. Lee C, Gong Y, Brok J et al. Hepatitis B immunisation for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;19:CD004790.
13. Haber BA, Block JM, Jonas MM et al. Recommendations for screening, monitoring, and referral of pediatric chronic hepatitis B. *Pediatrics* 2009;124:1007-13.
14. Shah U, Kelly D, Chang MH et al. Management of chronic hepatitis B in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:399-404.
15. Bortolotti F, Guido M, Bartolacci S et al. Chronic hepatitis B in children after e antigen seroclearance: final report of a 29-year longitudinal study. *Hepatology* 2006;43:556-62.
16. Chang MH, Sung JL, Lee CY et al. Factors affecting clearance of hepatitis B e antigen in hepatitis B surface antigen carrier children. *J Pediatr* 1989;115:385-90.
17. Marx G, Martin SR, Chicoine JF et al. Long-term follow-up of chronic hepatitis B virus infection in children of different ethnic origins. *J Infect Dis* 2002;186:295-301.
18. Bortolotti F, Cadrobbi P, Crivellaro C et al. Long-term outcome of chronic type B hepatitis in patients who acquire hepatitis B virus infection in childhood. *Gastroenterology* 1990;99:805-10.
19. Wu JF, Tsai WY, Hsu HY et al. Effect of puberty onset on spontaneous hepatitis B virus e antigen seroconversion in men. *Gastroenterology* 2010;138:942-8.
20. Giachino R, Cappelli B. Treatment of viral hepatitis B in children. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:889-903.
21. Jonas MM, Block JM, Haber BA et al. Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patient selection and therapeutic options. *Hepatology* 2010;52:2192-205.
22. Iorio R, Pensati P, Botta S et al. Side effects of alpha-interferon therapy and impact on health-related quality of life in children with chronic viral hepatitis. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:984-90.
23. Bortolotti F, Jara P, Barbera C et al. Long term effect of alpha interferon in children with chronic hepatitis B. *Gut* 2000;46:715-8.
24. Sokal E, Roberts EA, Mieli-Vergani G et al. Dose-finding and safety of lamivudine (LAM) in children and adolescents with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1998;28:489-93.