

Hepatitis C hos børn

Vibeke Brix Christensen¹, Sannie Nordly², Bjørn Fischler³, Mette Skalshøj Kjær⁴ & Marianne Hørby Jørgensen¹



KLINISK
PRAKSIS

STATUSARTIKEL

- 1) BørneUngeKlinikken, Rigshospitalet
- 2) Børneafdelingen, Hvidovre Hospital
- 3) Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset
- 4) Hepatologisk Klinik, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2014;176:V02130136

Hepatitis C (HCV) er et verdensomspændende sundhedsproblem forårsaget af en flavivirus, der kan give leversygdom, herunder akut og kronisk hepatitis, levercirrose og hepatocellulært karcinom (HCC). HCV har en global prævalens på 2-3%, hvilket svarer til ca. 180 mio. inficerede ifølge World Health Organisation (WHO) [1]. I Danmark anslås det, at ca. 16.000 personer har kronisk HCV, og skønsmæssigt er 30-60 under 18 år [2]. Kronisk HCV har været anmeldelsespligtig i Danmark siden 2000. Mennesket er eneste kilde til HCV-infektion, der overføres fra mor til barn (vertikalt) eller parenteralt igennem kontaminerede nåle og blodprodukter. Screening for HCV i blodprodukter blev indført i begyndelsen af 1990 i Europa og i Danmark fra 1991, hvilket har medført reduktion i smitte ved transfusion. WHO estimerer dog, at op til 43% af donorblod i udviklingslandene ikke screenes adækvat for HCV [1]. I lande med effektiv screening af donorblod er vertikal transmission således blevet den hyppigste transmissionsmåde af HCV til børn. Risikoen for vertikal transmission er 2-5%, og den er afhængig af mængden af virus (*viral load*) hos moderen [3]. Risikoen er højere, op til 15%, hvis mødrene også er hiv-positive og ikke er velbehandlede med fuldt supprimeret hiv-virus – formentlig pga. høj *viral load* og kompromitteret immunrespons [4]. Det er ikke kendt, hvornår mor til barn-HCV-transmission finder sted. Elektivt kejsersnit nedsætter ikke risikoen for vertikal transmission. Endvidere øger amning ikke smitterisikoen trods påvisning af HCV-RNA i kolostrum [5]. HCV-antistoffer transmitteres passivt, så

børn, der er født af HCV-positive mødre, kan være positive op til 15-månedersalderen pga. materielle antistoffer. Hos nyfødte, der kan være smittet med HCV, stilles diagnosen ved påvisning af HCV-RNA tidligt i forløbet eller anti-HCV og HCV-RNA fra 18-månedersalderen [6]. Sundhedsstyrelsen anbefaler at screene internationalt adopterede børn og børn af HCV-positive mødre. Interfamiliær smitte estimeres til at være meget lille (< 2%). Der findes ingen vaccine mod HVC-infektion.

Generelt bekræftes HCV-infektion ved serologiske og molekylærbioologiske teknikker (*enzyme-linked immunosorbent assay, re-combinant immunoblot assay* og polymerasekædereaktion), hvormed man kan identificere cirkulerende antistoffer, *viral load* samt genotypebestemmelse. Der findes også en hurtig test, hvormed man kan måle tilstedeværelse af HCV-antistof og få svar inden for 40 minutter [7]. Der findes seks genotyper med forskellige subtyper og forskellige geografiske fordelinger. Genotypen har betydning for prognosen for spontan *clearance* og et eventuel behandlingsrepons [8]. Subtyperne 1a og 3a er de hyppigste i Danmark.

KLINIK

Inkubationstiden er 1-6 måneder, men akut HCV-infektion er sjælden hos børn. Ved akut infektion er de fleste symptomfrie, mens ca 10% har uspecifikke symptomer som træthed, nedsat appetit, kvalme, muskel- og ledsmerter samt let feber. Senere kan patienten få ikterus, kitfarvet afføring og porterfarvet urin. Sygdommen remitterer oftest efter 2-8 uger. Ca. 10% af de vertikalt smittede børn får hepatomegali. Modsat voksne får børn sjældent ekstrahepatitiske sygdomme ved HCV-infektion [9].

Af vertikalt smittede børn får 55-85% en kronisk bærertilstand, men spontan *clearance* forekommer oftest inden femårsalderen [10]. Sker smitten af barnet senere i livet, er spontan *clearance* mindre hyppig. Serologisk forløb ses i **Figur 1**. Vertikalt smittede har typisk forhøjede alaninaminotransferase (ALAT)-koncentrationer i de første leveår med senere normalisering/fluktuerende niveauer [11].

FORLØB

Det er en generel opfattelse, at børn med kronisk HCV har et fredeligt sygdomsforløb igennem barn-

VIDEO

Klik på eller scan koden for at se videoklip.



dommen, idet de fleste er asymptomatiske og har minimal progression af leversygdom indtil voksenalderen [12]. I et italiensk studie fra 2008 fulgte man 359 HCV-positive børn, som ikke have fået behandling igennem ti år. Hos 8% af børnene var viræmien spontant forsvundet, og en større del af disse børn havde genotype 3. Størstedelen (92%) havde persisterende virusreplikation, men blot en tredjedel havde forhøjede transaminasekoncentrationer [11]. Der kan ses stigning af transaminasekoncentration i forbindelse med serokonvertering.

Trods den langsomme progression ses der udvikling af cirrose hos 2-6% af børnene med kronisk HCV-infektion. Risikoen for cirrose øges med alderen og varigheden af sygdommen og ses derfor oftest først i voksenalderen. Risikoen for HCC er meget lille for patienter, der har HCV uden cirrose [13]. Dog er koinfektion med hepatitis B associeret med risiko for HCC trods fravær af cirrose. Risikoen for udvikling af HCC hos voksne er over en femårsperiode ca. 7%, mens risikoen for dekompenisering (udvikling af ascites, portal hypertension, øsofagusvaricer og hepatisk encefalopati) over en tilsvarende periode er ca. 18%. Femårsoverlevelsen er ca. 50% hos patienter med dekompeniseret cirrose. Børn med kronisk HCV har sjældent behov for levertransplantation, i modsætning til voksne med kronisk HCV. Der er en 26 gange forøget risiko for leverrelateret død associeret med kronisk HCV, der er erhvervet i barndommen [14].

Virus har en høj mutationsrate, og en høj heterogen population af virale genomer (quasispecier) kan ses hos det enkelte barn. Dette har betydning for de forskellige kliniske forløb og evt. mangel på behandlingsrespons [15].

BEHANDLINGSSTRATEGI

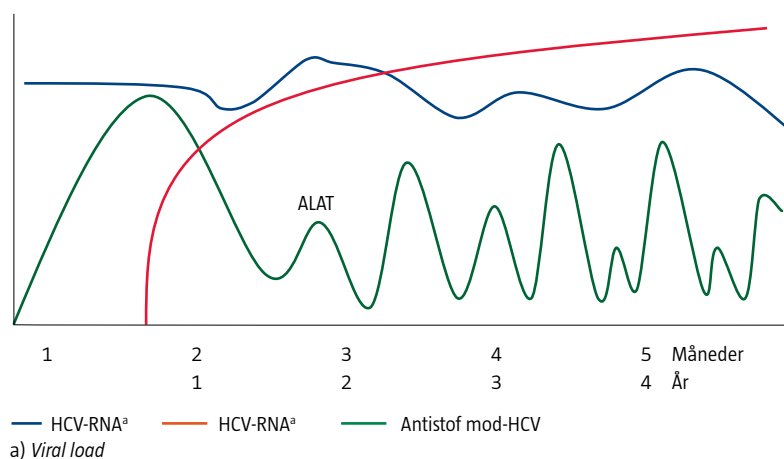
Formålet med behandlingen af kronisk HCV er at forhindre udviklingen af levercirrose og HCC ved at fjerne den tilgrundliggende virale årsag. I princippet er alle patienter med kronisk HCV-infektion kandidater til antiviral behandling. Risiko og fordele ved behandlingen skal vurderes individuelt. Det bør bemærkes, at ALAT-værdier fluktuerer ved HCV-infektion, og en normalværdi udelukker hverken aktiv infektion, progredierende leversygdom eller cirrose.

Standardmedicinsk behandling af kronisk HCV-inficerede børn består af ugentlige injektioner af pegyleret interferon (PEG-INF alfa 2b eller PEG-INF alfa 2a) i kombination med daglig oral ribavirin (RBV). Afhængig af genotypen er behandlingsvarigheden henholdsvis 24 uger (genotype 2 og 3) og 48 uger (genotype 1 og 4) [9]. Hos voksne med HCV-genotype 1 suppleres behandlingen med et tredje læ-

FIGUR 1

Serologisk forløb og udvikling af alaninaminotransferase (ALAT)-koncentration ved hepatitis C-virus (HCV)-infektion.

Koncentration, relativ skala



gemiddel *direct acting antivirals* (DDA) såsom boceprevir eller telaprevir [16]. Disse stoffer er endnu ikke godkendt til behandling af HCV-inficerede børn, men er under klinisk afprøvning. Ydermere vil HCV-inficerede voksne formentligt kunne tilbydes interferonfrie behandlingsregimer inden for en kort årrække. Disse midler er dog endnu ikke undersøgt hos HCV-inficerede børn og unge mennesker, og således er de interferonfrie midlers bivirkningsprofil ukendt for denne aldersgruppe.

Interferon-alfa er et cytokin med funktion på det medfødte antivirale immunrespons. Ved den pegylerede form af interferon opnås der længere halveringstid i serum, hvorfor stoffet blot skal injiceres subkutan en gang ugentligt. Bivirkninger af interferonbehandling er hyppige og omfatter blandt andet influenzalignende symptomer med feber, kvalme, træthed, tør hud og hårtab. Leukocytfald og vækstpåvirkning ses hos 50-70% med *catch up* efter afslutning af behandlingen hos størstedelen [17, 18]. Behandlingen gives ikke før treårsalderen eller under vækstsprunten i puberteten. RBV er en nukleosid analog med bred aktivitet mod virale patogener og med immunmodulerende effekt. Bivirkninger af RBV er hæmolytisk anæmi og teratogenicitet [19]. Op til 10% af patienter får bivirkninger i form af skæve thyroidea-hormonniveauer eller andre tegn på thyroideadysfunktion, der kræver medicinsk behandling. Generelt er der få psykiske bivirkninger af den medicinske behandling hos børn [20]. En succesfuld behandling de-

FIGUR 2

A. Fibroskanning af et barn med kronisk hepatitis C ved hjælp af en børneprobe. **B.** Testresultat af fibroskanning med normal værdi (< 7 kPa).



fineres ved et vedvarende fravær af HCV-RNA i blod (*sustained virologic response* (SVR)).

Standardmedicinsk behandling blev anvendt i fem store prospektive studier [21-25] hos i alt 318 børn og unge, der var i alderen 3-17 år og havde kronisk HCV. I gennemsnit blev SVR opnået hos 60,7%. Stratificeret på genotype var SVR 51% for genotype 1, 93% for genotype 2 og 3 og 55% for genotype 4. Recidivfrekvensen var 7,7-17%. Ca. 20% fik bivirkninger, men generelt var behandlingen veltålt [8]. *Viral load* har indflydelse på SVR. I et studie gav høj *viral load* (> 600.000 IE/ml) og genotype 1 en SVR på 32%, mens patienter med genotype 1 og lav *viral load* (600.000 IE/ml) opnåede SVR i 73% af tilfældene [25]. I et andet studie var skæringsværdierne på 500.000 hhv. 45% (høje værdier) og 62% (lave værdier) [23].

Patienter, der fortsat har umålelig virus i plasma seks måneder efter endt behandling, betragtes således som helbredt for HCV. I et femårsopfølgingsstu-

die med børn, der havde SVR og blev behandlet med interferon-alfa og RBV, fandt man permanent viralelimination i 98% af tilfældene [17]. Kontraindikationer for medicinsk behandling er svær, ukontrolleret psykisk lidelse, dekomenseret cirrose, fremskreden kardial eller pulmonal lidelse, autoimmun leverlidelse, insufficient behandlet epilepsi og dysreguleret diabetes.

Under medicinsk behandling kontrolleres hæmatologi, levertal og nyrefunktion efter en, to og fire ugers behandlingstid. Herefter hver fjerde uge til behandlingsophør sammen med måling af koncentrationen af thyroideastimulerende hormon, autoantistoffer samt højde og vægt. HCV-RNA-niveau kontrolleres efter 4, 8, 12, 16, 24 og evt. 48 uger (genotype 1 og 4). Såfremt HCV-RNA ikke er faldet to log efter tre måneders behandling og/eller er umålelig (< 50 IE/ml) efter seks måneder, afbrydes behandlingen, idet behandlingsrespons hos disse patienter er < 2%.

En vigtig opdagelse vedrørende HCV-infektion er *interleukin28B*-genet (*IL28B*)'s rolle. Dette gen koder for interferon lambda, der er et cytokin med antiviral aktivitet. Hos voksne er dette gen associeret til større rate af spontan *clearance* samt højere SVR ved PEG-IFN- og RBV-behandling [26]. Data for børn er mere usikre.

Undersøgelser, der skal foreligge inden behandlingsstart

Der tages blodprøver til bestemmelse af HCV-genotype, kvantificering af HCV-RNA, HBV og hiv-test, lever- og koagulationsfunktion, D-vitaminsniveau samt stofskifte. Vaccination for hepatitis A og B gennemføres for at undgå alvorlig sygdom ved koinfektion. Ved påvist levercirrose screenes barnet for øsofagusvaricer ved gastroskopi. Der tages evt. leverbiopsi. Dette



FAKTABOKS

Hepatitis C (HCV) giver infektion i leveren pga. immunologisk respons.

HVC-infektion kan medføre kronisk infektion, levercirrose og hepatocellulært karcinom.

HCV er anmeldelsespligtigt.

Der findes ingen vaccine mod HCV-infektion.

Mor til barn-smitte er den hyppigste smitemåde i industrialiserede lande, transmissionsraten er ca. 5%.

Der er ingen evidens for at fraråde vaginal fødsel eller amning.

Diagnosen stilles ved påvisning af HCV-RNA eller anti-HCV efter 18-månedersalderen.

Medicinsk behandling med pegyleret interferon og ribavirin.

Respons på medicinsk behandling er afhængig af genotype.

kan udelades ved behandling af HCV-inficerede børn med genotype 2 eller 3 på grund af godt respons på medicinsk behandling og den kortere behandlingstid. Der foretages en fibroskanning af leveren, dvs. en ultralydundersøgelse, hvor leverens stivhed måles med ultralydbølge, hvilket anvendes som mål for leverfibrose [27]. Hos voksne med kronisk HCV er der fin overensstemmelse imellem fibroskanning og fibroseindhold i leveren. Metoden er under udvikling til anvendelse hos børn. Kun på få centre har man børneprober til fibroskanningsudstyret (**Figur 2**).

Faktorer, der er af betydning for vellykket medikamentel behandling af kronisk HCV, er kort sygdomsvarighed, ung alder, milde histologiske forandringer, fravær af steatose, lavt HCV-RNA-niveau (under 2 mio. kopier/ml) og genotyperne 2 og 3 [22]. Rebehandling af børn med kronisk HCV-infektion er vanskelig og anbefales ikke, førend nye kombinationsbehandlingsmuligheder, der inkluderer DAA, er tilgængelige for børn. Medicinsk behandling af børn med kronisk HCV-infektion bør forestås på en højt specialiseret pædiatrisk afdeling.

OPFØLGNING HOS BØRN, DER IKKE TILBYDES MEDICINSK BEHANDLING

Børn, der ikke tilbydes antiviral behandling, følges hver 6.-12. måned med hæmatologi, levertal, koagulationstal, *viral load* og evt. alfa-føto-protein ved cirrose eller koinfektion. Ultralydskanning af abdomen og evt. fibroskanning skal udføres årligt.

KONKLUSION

Forløbet af HCV-infektion er meget anderledes hos børn end hos voksne, herunder transmissionsmåde, spontan *clearance*, progression af fibrose og varigheden af infektion, hvis den er pådraget fra fødslen. Børn har færre konkurrerende sygdomme og oftest en mere enkel levestil uden f.eks. alkoholindtag. Herudover tåler HCV-inficerede børn generelt den antivirale behandling bedre, end voksne patienter med HCV gør [28]. Succesraten for antiviral behandling af kronisk HCV hos børn afhænger af genotype. Børn med HCV-genotype 2 og 3 har højest succesrate med over 90% chance for viral elimination på 24 ugers behandling med PEG-IFN og RBV, og børn med HCV og genotype 1 har over 50% succesrate for viral elimination efter 48 ugers behandling.

KORRESPONDANCE: Vibeke Brix Christensen, Gl. Strandvej 97, 3050 Humlebæk. E-mail: brixchr@dadlnet.dk

ANTAGET: 29. august 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 4. november 2013

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

TAKSIGELSE: Tak til Susan Cowan, Statens Serum Institut, for data om børn med hepatitis C i Danmark.

LITTERATUR

1. www.who.int. (5. jul 2013).
2. Christensen PB, Hay G, Jepsen P et al. Hepatitis C prevalence in Denmark – an estimate based on multiple national registers. *BMC Infect Dis* 2012;12:178-86.
3. European Pediatric Hepatitis C Virus Network. Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2005;41:45-51.
4. Thomas SL, Newell ML, Peckham CS et al. A review of hepatitis C virus (HCV) vertical transmission: risks of transmission to infants born to mothers with and without HCV viremia or human immunodeficiency virus infection. *Int J Epidemiol* 1998;27:108-17.
5. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Effects of mode of delivery and infant feeding on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis C virus. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108:371-7.
6. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Excluding Hepatitis C virus (HCV) infection by serology in young infants of HCV infected mothers. *Acta Paediatr* 2005;94:444-50.
7. Lee SR, Yearmood GD, Guillon CH et al. Evaluation of a rapid, point-of-care test devise for the diagnosis of hepatitis C infection. *J Clin Virol* 2010;48:15-7.
8. Wirth S. Current treatment options and response rates in children with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2012;18:99-104.
9. Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N et al. NASPGHAN Practice Guidelines: diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:838-55.
10. Abdel-Hady M, Bruun SK, Sira J et al. Chronic hepatitis C in children – review of natural history at a national centre. *J Viral Hepatitis* 2011;18:535-40.
11. Bortolotti F, Verucchi G, Camma C et al. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology* 2008;134:1900-7.
12. Guido M, Rugge M, Jara P et al. Chronic hepatitis C in children: the pathological and clinical spectrum. *Gastroenterology* 1998;115:1525-9.
13. Gonzalez-Peralta RP, Langham MR, Andres JM et al. Hepatocellular carcinoma in 2 young adolescents with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:630-5.
14. Omland LH, Krarup H, Hepsen P et al. DANVIR Cohort Study – mortality in patients with chronic and cleared hepatitis C viral infection: a national cohort study. *J Hepatol* 2010;53:36-42.
15. Sullivan DG, Bruden D, Deubner H et al. Hepatitis C virus dynamics during natural infection are associated with long-term histological outcome of chronic hepatitis C disease. *J Infect Dis* 2007;196:239-48.
16. Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E et al. Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1. *N Engl J Med* 2012;366:216-24.
17. Kelly DA, Haber B, González-Peralta et al. Durability of sustained response shown in paediatric patients with chronic hepatitis C who were treated with interferon alfa-2b plus ribavirin. *J Viral Hepatitis* 2012;19:263-70.
18. Jonas MM, Balistreri W, Gonzalez-Peralta RP et al. Pegylated interferon for chronic hepatitis C in children affects growth and body composition: results from the pediatric study of hepatitis C (PDS-C) trial. *Hepatology* 2012;56:523-31.
19. Sung H, Chang M, Saab S. Management of hepatitis C antiviral therapy adverse effects. *Curr Hepat Rep* 2011;10:33-40.
20. Rodrigue JR, Balistreri W, Haber B et al. Peginterferon with or without ribavirin has minimal effect on quality of life, behavioral/emotional, and cognitive outcomes in children. *Hepatology* 2011;53:1468-75.
21. 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;41:1013-8.
22. 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;140:450-8.
23. Sokal EM, Bourgeois A, Stéphenne X et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. *J Hepatol* 2010;52:827-31.
24. 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;27:142-8.
25. 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;52:501-7.
26. Ge D, Fellay J, Thompson AJ et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461:399-401.
27. Castéra L, Le Bail B, Roudot-Thoraval F et al. Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores. *J Hepatol* 2009;50:59-68.
28. Druyts E, Thorlund K, Wu P et al. Efficacy and safety of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2013;56:961-7.