



<b>Titel:</b>	Hepatitis B hos børn
<b>Forfattergruppe:</b>	Vibeke Brix Christensen, Sannie Nordly, Mette Kjær
<b>Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:</b>	Gastroenterologi, Hepatologi og Ernæring
<b>Kontaktperson</b>	Vibeke Brix Christensen, <a href="mailto:vibeke.brix.christensen@regionh.dk">vibeke.brix.christensen@regionh.dk</a>

## Hepatitis B hos børn

### Indholdsfortegnelse

Resume	1
Baggrund	1
Symptomer og objektive fund	1
Differentialdiagnoser	2
Undersøgelser	2
Behandling	3
Monitorering	4
Referencer	5
Interessekonflikter	6
Appendiks	6

### Resume

Hepatitis B virus (HBV) infektion hos børn er et udbredt globalt problem. Ved perinatalt infektion uden serokonvertering er HBV inficerede børn prædisponerede til udvikling af levercirrose og hepatocellulær carcinom (HCC). Antiviral terapi er indiceret hos børn og unge med kronisk infektion og påvirkning af levervævet. Nuværende antivirale behandlingsmuligheder for børn og unge fjerner ikke HBV infektionen.

### Baggrund

Hepatitis B forårsages af infektion med hepatitis B virus (HBV), der inficerer leverceller. HBV transmitteres primært via blod, men kan smitte via andre kropsvæsker såsom spyt, sæd og vaginalsekret. Det immunologiske respons på HBV infektion kan give leverinflammation og nekrose. Den danske prævalens kendes ikke med sikkerhed, men der formodes at være ca. 200 børn i DK med HBV infektion, hvoraf de fleste vil være børn af immigranter eller adopterede.

### Symptomer og objektive fund

Inkubationstiden er 40-160 dage, men størstedelen af HBV inficerede børn er asymptomatiske eller udviser blot let forhøjede leverenzymmer. Symptomerne kan være kvalme, opkastning, nedsat appetit og subfebrilia i prodromalstadiet, hvorefter ikterus og transaminasestigning kan ses. Nogle udvikler 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

IgM. Anti-HBc IgM ses normalt kun ved akut hepatitis B infektion eller ved flare-ups i kronisk hepatitis, imens HBsAg er positiv ved såvel akut som kronisk HBV-infektion.

## Kronisk hepatitis B

Børn har højere risiko for udvikling af kronisk infektion - afhængig af alder på smittetidspunkt og dermed immunstatus. Nyfødte, der smittes med HBV har over 90% risiko for udvikling af kronisk HBV infektion, hvor der blot er 10% risiko for udvikling af kronisk HBV infektion hos ældre børn og voksne. Definition af kronisk HBV er positiv HBsAg > 6 måneder. Paraklinisk kan der ses tegn på leverinflammation og nekrose i form af forhøjet ALAT. Patienter med høj virusreplikation (HBeAg positiv, høj HBV-DNA i plasma) er mere smitsomme end patienter med inaktiv infektion. Forløbet af HBV infektion hos børn er variabelt og relateret til alder på infektionstidspunkt, etnicitet og hvorvidt infektionen er erhvervet vertikalt eller horisontalt. Serokonversion fra HBeAg-positiv til HBe-Ag-negativ status sker spontant hos 2-5% hvert år, dog med højere hyppighed under pubertet. Senkomplikation til kronisk HBV er cirrose og HCC. Efter HBV infektion i 20-30 år vil 20% af alle HBV bærere udvikle kronisk leversygdom, ca. 5% vil få leverkræft (HCC).

## Differentialdiagnoser

Hepatitis C og D. HIV infektion, autoimmun og metabolisk leversygdom. Der bør måles immunglobuliner, ferritin og autoantistoffer (ANA, SMA, AMA) for at udelukke anden leversygdom. Hvis antistof mod kerneantigenet (anti-HBc) er til stede, betyder dette 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.

## Undersøgelser

Børn med kronisk HBV infektion bør undersøges årligt af en børnelæge i henhold til sundhedsstyrelsens specialeplan. Klarlægning af smitteforhold og tidspunkt, co-morbiditet og sociale forhold er vigtige. HBV infektionens forløb inddeles traditionelt i 4 faser, hvor serologi og biokemi spiller en afgørende rolle, da symptombilledet på HBV infektion hos børn ofte er vagt. De 4 faser er; *immuntolerant fasen*, *immunaktiverings fasen*, *inaktiv infektions fasen* og *reaktiverings fasen*:

*Immuntolerant fasen* - patienten er HBeAg positiv med højt viral load, men uden biokemisk og histologisk sygdomsaktivitet. Ses oftest hos børn smittet perinatalt. Fasen kan vare 10-30 år. Kontrol med 6-12 måneders intervaller for at identificere overgang til immunaktiveringsfase.

*Immunaktiverings fasen* - patienten er HBeAg positiv med moderat højt viral load og med biokemisk og histologisk sygdomsaktivitet, der kan udvikle sig til fibrose over tid samt HCC. Leverbiopsi med moderat til svær inflammatorisk aktivitet og udvikling af fibrose. Kontrol med 3-6 måneders interval.

*Inaktiv infektion fasen* - patienten er HBeAg negativ og anti-HBe positiv med lav viral load og uden biokemisk og varierende grader af histologisk sygdomsaktivitet fra let fibrose til cirrose. Oftest

stationær tilstand med god prognose. Omkring 3% vil spontant serokonvertere fra HBsAg til anti-HBs. Kontrol anbefales med 6-12 måneders interval.

*Reaktiverings fase* – patienten er typisk HBeAg negativ med positiv viral load. ALAT er normal eller let forhøjet. Lejlighedsvis reversering af anti-HBe til HBeAg og leverbiopsi med progression af fibrose til cirrose samt risiko for komplikation i form af HCC eller dekomenseret cirrose. Kontroller hver 3. måned det første år og derefter hver 3-12 mdr afhængig af sygdomsaktivitet anbefales.

Klinisk problemstilling	Resultat	Tolkning
Akut HBV infektion	HBsAg-positiv Anti-HBc IgM-positiv  HBV DNA pos	Akut HBV infektion
Kronisk HBV infektion	HBsAg-positiv > 6 mdr.	Kronisk HBV infektion
Afklaring af immunitet	HBsAg-positiv, anti-HBs-negativ  HBsAg-negativ, anti-HBs-positiv  HBsAg -negativ, anti-HBs-negativ	HBV infektion  Tidligere HBV infektion eller vaccination  Modtagelig for infektion, indikation for vaccination

Personer der har HBsAg i blodet anses for at være smittefarlige. Hvis der foreligger co-infektion med hepatitis D (HDV), hepatitis C (HCV) eller HIV samt adipositas kan det påvirket sygdomsforløb samt resultat af medicinsk behandling.

## Anmeldelse

Såvel akut som og kronisk HBV er anmeldelsespligtigt. Skal meldes skriftligt på formular ”Anmeldelse af Smitsomme Sygdomme”, og sendes til Statens Serum Institut, epidemiologisk afdeling samt til embedslægeinstitutionen på patientens opholdssted. Gratis vaccination tilbydes alle i barnets husstand. For større børn tilbydes faste sexual partnere ligeledes vaccination.

## Behandling

Medicinsk behandling af kronisk HBV infektion gives af børnelæge efter sundhedsstyrelsens specialeplan. Behandlingen afhænger af, hvilken fase sygdommen befinder sig i samt evt cirrose. Risikofaktorer forbundet med progressiv hepatisk inflammation og komplikationer omfatter: HBV genotype, kontinuerlig viræmi og specifikke mutationer i HBV-genomet. Børn over 2 år med kronisk HBV infektion med vedvarende forhøjelse af ALAT > 1.5-2 x af 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 mere end 6 måneder (immunaktiverings fasen) kan komme i betragtning til medicinsk behandling. Ligeledes kan børn med fibrosegrad 2 (eller højere) tilbydes behandling. Alle med cirrose bør behandles. Det er vigtigt at foretage UL og leverbiopsi forinden eventuel behandlingstart for at bedømme graden af leverskade.

Formål med medicinsk behandling er at hæmme virusreplikation, minimere levertævs-skade og reducere smitsomhed. Kronisk HBV infektion behandles med ligeværdige præparater, der supprimerer virusreplikation og er immunomodulerende. Behandlingen kan være tidsbegrænset (interferon, 48 uger) eller vedvarende (nucleosidanaloger), og har behandlingsrespons hos 30-40% af behandlede børn.

**Interferon (IFN):** IFN givet subkutant 3 gange ugentligt. Feber og influenzalignende symptomer er hyppige ved behandlingsopstart. Knoglemarvsdepression ses hos 20-40% og autoimmun thyroidea sygdom hos ca 15%. Påvirkning af vækst kan forekomme. Alopeci og mental påvirkning er sjældne bivirkninger hos børn. De fleste børn gennemfører behandlingsperioden på 48 uger. Anvendes ikke ved dekomenseret leversygdom, cytopeni, alvorlig nyre- eller hjertesygdom, og autoimmune sygdomme. **Pegylet interferon (PEG-IFN)** med kun 1 ugentlig subkutan injektion undersøges i pædiatriske studier.

**Tenofovir** er en nucleotid analog, der oprindeligt blev godkendt til behandling af HIV. Resistensudvikling synes ikke at være et problem. Godkendt til børn under over 2 år. **Entecavir** er en nucleosid analog, der inhiberer HBV-replikation. Viral resistens er sjælden. Godkendt af FDA til børn ældre end 2 år.

**Profylakse:** WHO anbefaler vaccination med såvel HBV vaccine samt hepatitis B immunoglobulin til nyfødte af HBsAg positive mødre indenfor 12 timer med margin op til 24 timer postnatalet. Revaccination foretages af egen læge og vaccinen gives efter 1,2-3 og 12 måneder, hvilket giver 90-98% beskyttelse. To måneder efter sidste vaccine skal hepatitis B status testes hos egen læge.

## Monitorering

	Den immuntolerante fase	Den immunaktive fase	Den inaktive fase
<b>Ambulant kontrol</b>	Hver 6.-12. måned	Hver 3.-6. måned	Hver 3-12. måned (hver 3. mdr det første år, derefter i fht sygdomsaktivitet)
Blodstatus	Hgb, leukocyt- og differentialtælling, trombocytter	Hgb, leukocyt- og differentialtælling, trombocytter	Hgb, leukocyt- og differentialtælling, trombocytter
Leverstatus	ALAT, ASAT, GGT, bilirubin, basisk fosfatase, Faktor 2-7-10, albumin	ALAT, ASAT, GGT, bilirubin, basisk fosfatase, Faktor 2-7-10, albumin	ALAT, ASAT, GGT, bilirubin, Basisk fosfatase, Faktor 2-7-10, albumin
Virologi	HBsAg, HBeAg, anti-HBe,	HBsAg, HBeAg, anti-HBe,	HBsAg, HBeAg, anti-HBe,

	HBV-DNA	HBV-DNA	HBV-DNA
--	---------	---------	---------

Opfølgende kontroller af kronisk HBV inficerede børn bør indeholde klinisk undersøgelse samt serologi (HBsAg, HBeAg, anti-HBe, viral load) samt klinisk kemi (ALAT, ASAT, Gammaglutamyltransferase (GGT), Bilirubin, INR, albumin, Hæmoglobin (Hgb), trombocytter. Endvidere kan alfaføtoprotein måles hvert 2. år. Abdominal ultralyd af abdomen, leverbiopsi og evt fibroscanning er indiceret inden behandlingstilbud.

Under medicinsk behandling følges børnene tæt med hæmatologi, nyretal, transaminaser, bilirubin, basisk fosfatase og koagulationstal ved opstart og efter 2 og 4 ugers måneds behandling, herefter hver 3. måned, hvor også viral load og thyroidealtal måles. Børn i behandling med nukleosidanaloger kan ophøre evt ophøre 6-12 måneders efter HBeAg serokonvertering. Efter behandlingsophør kontrolleres børnene efter 2, 4 og 6 uger med henblik på flare-up.

## Referencer

Dandri M, Locarnini S. New insight in the pathobiology of hepatitis B virus infection. *Gut* 2012; 61: 6-17.

Christensen VB, Nordly S, Kjær M, Jørgensen MH. Hepatitis B infection in children. *Ugeskr Laeger* 2014; 14: 176-8.

Della Corte D, Comparcola D, Nobili V. Hepatitis B virus infection in children. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36:291-3.

Defresne F, Sokal E. Chronic hepatitis B in children: therapeutic challenges and perspectives. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jun 4.

Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, Socha P, Vajro P, Lacaille F, Kelly D, Mieli-Vergani G Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Hepatol*. 2013;59:814-29.

Jonas MM, Lok AS, McMahon BJ, Brown RS Jr, Wong JB, Ahmed AT, Farah W, Mouchli MA, Singh S, Prokop LJ, Murad MH, Mohammed K Antiviral therapy in management of chronic hepatitis B viral infection in children: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2016 Jan;63:307-18

Raffetti E, Fattovich G, Donato F. Incidence of hepatocellular carcinoma in untreated subjects with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int*. 2016;36(9):1239-51.

Weis N, Cowan S, Hallager S, Dröse S, Kristensen LH, Grønbæk K, Jensen J, Gerstoft J, Madsen LG, Clausen MR, Lunding S, Tarp BD, Barfod TS, Sloth S, Holm DK, Jensen J, Krarup H. Vertical transmission of hepatitis B virus during pregnancy and delivery in Denmark.



Vejledning om HIV (human immundefekt virus), hepatitis B og C virus. Sundhedsstyrelsen, 2013.

Guideline for behandling af Hepatitis B hos voksne [www.dsgh.dk](http://www.dsgh.dk)

### **Interessekonflikter**

Ingen

### **Appendiks**

Skriv tekst her