Dansk Pædiatrisk Selskab
Danish Paediatric Society

Titel:	Hepatitis C infektion hos børn
Forfattergruppe:	Vibeke Brix Christensen, Sannie Nordly, Niels Fisker, Mette Kjær
Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:	Gastroenterologi, Hepatologi og Ernæring
Kontaktperson	Vibeke Brix Christensen, vibeke.brix.christensen@regionh.dk

Hepatitis C hos børn

Indholdsfortegnelse

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

Resume

Forløbet for børn med HCV infektion er meget anderledes end hos voksne herunder transmissionsmåde, rate af spontan clearance, progression af fibrose og varigheden af infektion, hvis den er pådraget fra fødsel. Børn med kronisk HCV infektion er oftest symptomfri gennem barnealderen, dog kan enkelte (totalt <5%) udvikle behandlingskrævende komplikationer såsom levercirrose og hepatocellulært carcinom (HCC). Børn tolererer generelt antiviral behandling med ribavirin og PEG-interferon mod HCV godt, Succesraten af antiviral behandling af kronisk hepatitis af genotype 2 og 3 hos børn er over 90% på 24 ugers behandling, og over 50 % succesrate for børn med HVC genotype 1 med 48 ugers behandlingstid. Behandlingen kræver dog ugentlig subkutan injektion og kan indebære ubehagelige bivirkninger. Nye effektive interferonfrie korterevarende oralt administrerede behandlingsregimer (DAA) anvendes til voksne, og er aktuelt under klinisk afprøvning til større børn.

Baggrund

Hepatitis C (HCV) er et verdensomspændende sundhedsproblem forårsaget af en flavi virus, der kan forårsage leversygdom, herunder akut og kronisk hepatitis, levercirrose og hepatocellulær carcinom (HCC). HCV har en global prævalens på 2-3% svarende til omkring 180 millioner inficerede i følge World Health Organisationen (WHO). I Danmark anslås 16.000 personer med kronisk hepatitis C, hvoraf omkring 30-60 er under 18 år. Kronisk HCV har været anmeldelsespligtig i Danmark siden år 2000.

Horisontal smitte af børn og unge (typisk i forbindelse med iv stofmisbrug) er sjælden i Danmark. De fleste tilfælde opstår efter vertikal transmission under fødslen. For gravid HCV RNA positiv kvinde er transmissionsrisikoen under 5%. Der er ikke indikation for sectio, og der skal opfordres til amning i hht vanlige retningslinjer. Blandt vertikalt HCV smittede børn vil minimum 20% spontant cleare infektionen inden 5 års alderen.

Kronisk HCV (pos HCV RNA x 2 med minimum 6 måneders interval) blev anmeldelsespligtig i Danmark i 2000.

Symptomer og objektive fund

Inkubationstiden efter horisontal transmission er 1-6 måneder, men akut HCV infektion er sjælden hos børn. Ved akut HCV infektion er de fleste symptomfrie, mens ca 15% 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. Omkring 10% af vertikalt smittede børn får hepatomegali og forhøjede leverenzymer.

Modsat voksne får børn oftest ikke ekstrahepatiske sygdomme ved HCV infektion. Af vertikalt smittede børn udvikler 55-85% en kronisk bærertilstand, men spontan clearence forekommer ofte indtil 5 års alderen.

Differentialdiagnoser

Hepatitis B og D. HIV infektion, autoimmun og metabolisk leversygdom. Der bør måles immunglobuliner, ferritin og autoantistoffer (ANA, SMA, AMA, LKM) for at udelukke anden leversygdom. Tilstedeværelse af LMK er associeret med øget forekomst af fibrose.

Undersøgelser

Nyfødt af HCV RNA positiv mor:
HCV RNA tages tidligst, når barnet er 2 mdr gammel. Barnet betragtes som usmittet hvis der foreligger 2 negative HCV RNA (hvoraf mindst 1 er taget efter 12 måneders alderen) eller såvel negativ HCV RNA og negativ anti-HCV (anti-HCV tages tidligst i 15-18 månedersalder for at undgå reaktion med maternelle antistoffer).

Fund af positiv HCV antistof eller HCV RNA hos a) rask barn ifm screening eller b) rask barn ifm udredning af tilfældigt fundet ALAT forhøjelse
HCV RNA, HAV-IgG, HBsAg, anti-HBs, hiv 1+2 antistof (oftest "hiv antistof/Ag combo"), leverfunktion (albumin, faktor II,VII,X). Gentagelse af HCV RNA, ALAT, albumin, faktor II,VII,X efter 6 mdr.

Fund af positiv HCV RNA hos a) Symptomatisk patient, b) Asymptomatisk patient med kronisk HCV infektion (positiv HCV RNA ≥6 måneder)
Gentag HCV RNA samt HCV antistof, leverfunktion (ALAT, albumin, faktor II,VII,X), Anti-LKM, IgA, IgG HCV genotype. Registrering af længde og vægt og vurdering af tilvækst. UL-lever (initialt, derefter ca årligt og ved symptomer), alfa-føtoprotein (initialt samt ved cirrhse eller co-infektion med HBV eller hiv). Hb, trombocytter, leukocyt og differentialtælling, kreatinin, vitamin D.

Fibroskanning/elastografi (ultalydsundersøgelse, hvor leverens stivhed anvendes som surrogatmål for leverfibrose). Udføres initialt, derefter ca årligt og ved symptomer. Leverbiopsi ved fibroskanning / forud for endelig stillingtagen til behandling.

Ved påvist levercirrose (udover ovenstående):
Screening for esophagus varicer.

Behandling

Formålet med behandlingen af kronisk HCV er at forhindre udviklingen af levercirrose og HCC ved at fjerne den tilgrundliggende virale årsag. Hos voksne tilbydes i Danmark behandling med de nye direkte virkende antivirale midler. (DDA). DDA er meget effektive og har få bivirkninger, behandlingen tilbydes til voksne med moderat eller højere fibrosegrad. Der er ingen af disse midler der endnu er godkendt til patienter under 18 år. Nogle af midlerne er under afprøvning til større børn. For hvert enkelt barn må risikoen for progression i lever sygdommen ved at vente til barnet bliver 18 eller der eventuelt kommer godkendte midler til børn og unge opvejes mod risikoen og den eventuelle gevinst ved de godkendte behandlinger. Dette er en specialistopgave, som bør varetages efter Sundhedsstyrelsen specialeplan i samarbejde med voksen specialister.

Pegyleret Interferon (PEG-IFN): IFN givet subkutant 1 gange ugenligt. 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 dekompenseret leversygdom, cytopeni, alvorlig nyre-eller hjertesygdom, og autoimmune sygdomme.

Ribavirin (RBV): RBV er en nukleosid analog med bred aktivitet mod virale patogener og med immunmodulerende effekt. Bivirkninger ses i form af hæmolytisk anæmi og teratogenicitet. Op til 10% af patienter oplever påvirkede thyroideahormonniveauer, der kan kræve medicinsk behandling.

Monitorering

Under medicinsk behandling med IFN og RBV kontrolleres hæmatologi, levertal og nyrefunktion 1,2, 4 og derefter hver 4. uge efter behandlingsstart TSH, frit T4, autoantistoffer, højde og vægt hver 4. uge efter behandlingsstart.
Kvantitativ HCV-RNA 4, 8, 12, 16, 24 evt 48 uger (genotype 1 og 4) efter behandlingsstart.
Såfremt HCV-RNA ikke er faldet 2 log efter 3 måneders behandling og/eller er umålelig (<50 IU/ml) efter 6 måneder, afbrydes behandlingen, idet behandlings respons hos disse patienter er under <2 %.
Børn, der ikke tilbydes antiviral behandling kontrolleres hver 6-12 måned med hæmatologi, levertal, koagulationstal, viral load samt alfa-føtoprotein ved cirrose eller co-infektion. Det bør bemærkes, at ALAT værdier fluktuerer ved HCV infektion, og en normalværdi udelukker hverken aktiv infektion, progredierende leversygdom eller cirrose. Ultralydsscanning af abdomen og fibro-scanning udføres årligt.

Opfølgning/behandling:
Kronisk hepatitis C hos børn følges i afdelinger med højt specialiseret funktion i pædiatrisk gastroenterologi, hepatologi eller infektionspædiatri. Asymptomatiske patienter følges typisk med 6-12 måneders interval.
ALAT værdier fluktuerer ved HCV infektion, og en normalværdi udelukker hverken aktiv infektion, progredierende leversygdom eller cirrose.
Alle med kronisk HCV infektion tilbydes vaccination mod hepatitis A og B medmindre de har beskyttende antistoffer eller aktuel infektion.

Referencer

El-Guindi MA. Hepatitis C viral infektion in Children:Updated Review. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2016 Jun;19(2):83-95.

www.who.int

Christensen VB, Nordly S, Fischler B, Kjær MS, Jørgensen MH. Hepatitis C infection in children. Ugeskr Laeger. 2014 Apr 14;176(8).

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.

Mack CL. Gonzalez-Peralta RP, Gupta N et al. NASPGHAN Practice Guidelines: diagnosis and management of hepatitis C infection in Infants, children and adolescents. JPGN 2012;54:838-55.

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.

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. 2012 Dec 27.

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

Guideline for behandling af Hepatitis C hos voksne www.dsgh.dk

Interessekonflikter

Ingen

Appendiks