



Titel:	Hepatitis B hos børn og unge
Forfattergruppe:	Dennis Röser, Sannie Nordly, Helene Kvistgaard, Dorthe Grosen, Bente Utoft Andreassen, Marianne Hørby, Vibeke Brix Christensen.
Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:	Gastroenterologi, Hepatologi og Ernæring
Kontaktperson	Vibeke Brix Christensen (Vibeke.Brix.Christensen@regionh.dk)

Hepatitis B hos børn og unge

Indholdsfortegnelse

Resume	1
Baggrund	1
Symptomer og objektive fund	1
Differentialdiagnoser	4
Undersøgelser	4
Behandling	5
Monitorering	6
Referencer	6
Interessekonflikter	7
Appendiks	7

Resume

Ved perinatal infektion uden serokonvertering er HBV inficerede børn prædisponerede til udvikling af levercirrose og hepatocellulært 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 virus (HBV) infektion hos børn er et udbredt globalt problem. 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

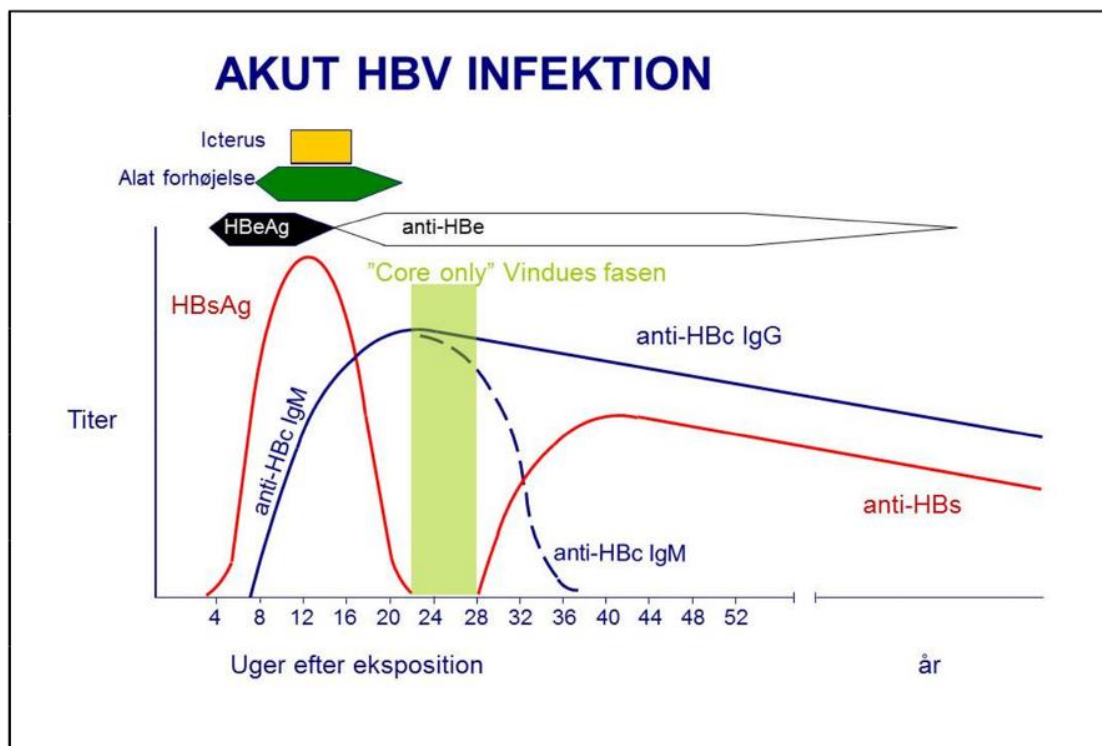
Diagnosen af både akut og kronisk HBV infektion stilles ud fra en kombination af anamnese, klinik og biokemiske fund (se pkt. 'Undersøgelser').

Akut HBV infektion

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 transaminasesstigning kan ses. Nogle udvikler ledsmerter og hududslæt. Fulminant hepatitis er sjældent.

Ved akut HBV infektion kan påvises 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 (se figur 1).

Figur 1: Serologi over tid ved akut HBV infektion.



Kronisk HBV infektion

Børn der smittes med HBV har forskellig risiko for udvikling af kronisk infektion, afhængig af deres alder og immunstatus på smittetidspunktet: nyfødte der smittes med HBV har over 90% risiko for udvikling af kronisk HBV infektion, mens ældre børn og voksne der smittes har blot en 10% risiko for udvikling af kronisk HBV infektion.

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. 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 udvikle HCC.

Personer der har HBsAg i blodet anses for at være smittefarlige. Hvis der foreligger co-infektion med hepatitis C (HCV), hepatitis D (HDV), HIV eller adipositas kan det påvirke sygdomsforløbet samt resultatet af medicinsk behandling. Klarlægning af smitteforhold og tidspunkt, co-morbiditet og sociale forhold er vigtigt.

Tabel 1: Fase-inddeling af kronisk HBV

HBsAg-positiv > 6 mdr.	<p>Infektion</p> <p>Transaminaser: normale</p>	<p>Hepatitis</p> <p>Transaminaser: forhøjede</p>
HBeAg-positiv	<p><u>Fase 1: HBeAg-positiv kronisk HBV infektion:</u></p> <p>Tidligere kaldt "immuntolerant"-fase.</p> <p>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.</p> <p>Kontrol med 6-12 måneders interval for at identificere overgang til HBeAg-positiv hepatit-fase.</p>	<p><u>Fase 2: HBeAg-positiv kronisk hepatitis B.:</u></p> <p>Tidligere kaldt "immunaktivering" el. "immunreaktive"-fase.</p> <p>Patienten er HBeAg positiv med moderat højt viral load, samt 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.</p> <p>Kontrol med 3-6 måneders interval.</p>
HBeAg-negativ	<p><u>Fase 3: HBeAg-negativ kronisk HBV infektion:</u></p> <p>Tidligere kaldt "inaktiv bærer / immun kontrol"-fase.</p> <p>Patienten er HBeAg negativ og anti-HBe positiv med lav viral load og uden biokemisk eller histologisk sygdomsaktivitet. Oftest stationær tilstand med god prognose. Ca. 5-15% per år vil spontant serokonvertere fra HBsAg til anti-HBs.</p> <p>Kontrol med 6-12 måneders interval.</p>	<p><u>Fase 4: HBeAg-negativ kronisk hepatitis B:</u></p> <p>Tidligere kaldt "reakivering / immun undvige"-fase. Patienten er HBeAg negativ med positiv viral load. ALAT er normal eller let forhøjet. Lejlighedsvis revertering af anti-HBe til HBeAg og leverbiopsi med progression af fibrose til cirrose samt risiko for komplikation i form af HCC eller dekompenseret cirrose.</p> <p>Kontrol med 3 mdr. interval det første år og derefter hver 3-12 mdr afhængig af sygdomsaktivitet.</p>

Fase 5: HBsAg-negativ fase: Tidligere kaldt "okkult HBV-infektion". Patienten er typisk HBsAg negativ og anti-HBc positiv, eventuelt også anti-HBs positiv, har normal ALAT og oftest ikke målbart HBV-DNA. Immunosuppression kan føre til HBV reaktivering hos disse patienter.

Afsluttes først når der er udviklet anti-HBs (=infektion er clearet). Kontrol med 6-12 måneders interval.

Serokonvertering

Udvikling af anti-HBe kaldes HBeAg-serokonvertering, og er udtryk for antistof-udvikling mod HBeAg.

Udvikling af anti-HBs kaldes HBsAg-serokonvertering, og er udtryk for at den kroniske HBV infektion er cleareret. Udvikling af anti-HBc og anti-HBe indtræder i reglen før HBeAg-serokonvertering.

Differentialdiagnoser

Hepatitis C, D og E, Alfa-1-antitrypsin-mangel, HIV-infektion, samt autoimmun og metabolisk leversygdom. Der bør måles immunglobuliner, ferritin og autoantistoffer (AMA, ANA, SMA, LKM, LC1, selenium transferase, ANCA) for at udelukke anden leversygdom. Tilstedeværelse af LKM er associeret med øget forekomst af fibrose.

Undersøgelser

Udredning obs HBV infektion gøres med lever-biokemi (Hgb, CRP, leukocytter, bilirubin, basisk fosfatase, ALAT, faktor II,VII,X/INR og albumin), samt screening for HBV (HBsAg og anti-HBc IgM).

Såfremt HBV infektion påvises, da gøres fuld serologisk udredning (HBsAg, anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc, HBV-DNA) mhp. at klarlægge infektions-fase.

Tabel 2: Anvendte antigen, serologi og DNA-undersøgelser ved udredning af HBV.

HBsAg	Påvisning af HBsAg betyder, at personen har hepatitis B, og at der er smitterisiko. HBsAg findes både ved akut og ved kronisk hepatitis B.
HBeAg	Tilstedeværelsen af HBeAg måles ved en påvist kronisk bærertilstand. Tilstedeværelse af HBeAg tyder på meget virus i blodet og dermed større smitterisiko.
Anti-HBs	Påvisning af anti-HBs viser, at patienten har gennemgået infektion eller vaccination, og at vedkommende er blevet immun mod hepatitis B. Hos enkelte, som har gennemgået en hepatitis B infektion eller vaccination, forsvinder anti-HBs efter en del år.
Anti-HBe	Påvisning af anti-HBe hos en kronisk bærer indebærer oftest, at personen har en mildere form for kronisk hepatitis, og derfor er noget mindre smittefarlig, end hvis HBeAg er til stede
Anti-HBc	Anti HBc (IgM) indikerer enten akut infektion inden for de seneste seks måneder eller opblussen i en kronisk hepatitis B. Anti-HBc (IgG) viser, at personen har haft infektion i længere tid. Anti-HBc (IgG) holder sig positiv livslangt og er sammen med anti-HBs udtryk for en overstået infektion. Tilstedeværelsen af både HBsAg og anti-HBc (IgG) er udtryk for kronisk HBV infektion.
HBV-DNA	Mængden af HBV-DNA i blodet ("virustallet") afspejler, hvor meget virus deler sig i leveren. "Virustallet" skal ses i sammenhæng med, hvilken fase af sygdommen patienten er i - "virustallet" siger ikke i sig selv noget om sygdommens aktivitet.

Behandling

Akut HBV infektion

Kræver vanligvis ikke behandling. Leversvigt optræder hos ca. 0,5% af akutte HBV infektioner; ved tegn på dette (høj ALAT, INR>1,6), da kontakt til hepatologisk specialafdeling.

Akut HBV infektion bør følges pga. risiko for leversvigt samt progression til kronisk infektion.

Kronisk HBV infektion

Medicinsk behandling af kronisk HBV infektion hos børn varetages af børnelæge efter sundhedsstyrelsens specialeplan.

Tilbud om behandling 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 > 10⁵ kopier/ml eller 20.000 IE/ml i serum) i mere end 6 måneder (=HBeAg-positiv hepatitis fase) kan komme i betragtning til medicinsk behandling. Ligeledes kan børn med fibrosegrad 2 (eller højere) tilbydes behandling. Det er vigtigt at foretage UL og leverbiopsi forud for eventuel behandlingstart, for at bedømme graden af leverskade.

Formål med medicinsk behandling er at hæmme virusreplikation, minimere leverskade og reducere smitsomhed. Behandlingen er ikke kurativ. 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.

Tenofovir og **Entecavir** er nucleos(t)idanalogue(r). Stofferne har ingen signifikante drug-drug interaktioner, viral resistens er sjælden og i Danmark er begge præparater godkendt til brug hos børn >2 år. Disse stoffer er i DK oftest det foretrukne behandlingsvalg. Obs på vitamin D niveau og nyrepåvirkning ved brug af tenofovir. Bivirkninger ses sjældent ved brug af entecavir.

Interferon (IFN): IFN givet subkutant 3 gange ugentligt. Feber og influenzalignende symptomer er hyppige ved behandlingsopstart. Knoglemarvsdepression, autoimmun thyroidea sygdom og 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- og/eller hjertesygdom, og autoimmune sygdomme. **Pegyleret interferon (PEG-IFN)** gives 1 gang ugentligt, og er ligeledes effektivt hos børn.

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 anbefales kontrol af hepatitis B status hos egen læge.

Vaccination

Jf. sundhed.dk anbefales i Danmark at flg. grupper vaccineres mod hepatitis B:

- Børn af HBsAg positive mødre.
- Husstandsmedlemmer til personer med kronisk hepatitis B.
- Seksualpartnere til patienter med akut eller kronisk hepatitis B.
- Mænd, der har sex med mænd.
- Intravenøse stofmisbrugere.
- Børn i daginstitutioner, hvor der går et barn med kronisk hepatitis B.
- Personer med Downs Syndrom, også hjemmeboende.
- Alle beboere i institutioner for udviklingshæmmede, der bor under husstandslignende forhold sammen med personer med kronisk hepatitis B.
- Patienter, der er eller skal i kronisk hæmodialysebehandling eller skal organtransplanteres.
- Patienter med hæmofili.
- Patienter med HIV eller kronisk hepatitis C.
- Udlandsrejsende.
- Visse personalegrupper.

Børn med kronisk HBV infektion bør vaccineres mod hepatitis A, medmindre de har beskyttende antistoffer eller aktuel infektion.

Anmeldelse

Hepatitis B (akut og kronisk) anmeldes online via <https://sei.sundhedsdata.dk/namespaces/AXSF/>

Monitorering

Ambulant kontrol af kronisk HBV inficerede børn bør indeholde klinisk undersøgelse, serologi (HBsAg, HBeAg, anti-HBe, HBV-DNA) samt biokemi (ALAT, ASAT, GGT, Bilirubin, INR, albumin, Hgb, trombocytter). Endvidere kan alfaføtoprotein måles hvert 2. år.

Opfølgning/behandling:

Abdominal ultralyd, leverbiopsi og evt. fibroscanning er indiceret inden behandlingstilbud.

Under medicinsk behandling følges børnene tæt med lever-biokemi (Hgb, CRP, leukocytter, bilirubin, basisk fosfatase, ALAT, faktor II,VII,X/INR og albumin, kreatinin, Na, K), dette ved opstart, efter 1 måneds behandling og herefter hver 3. måned, hvor også HBV-DNA og thyroideatal måles.

Børn i behandling med nukleosidanaloger kan evt. ophøre 6-12 måneder efter HBeAg serokonvertering. Efter behandlingsophør kontrolleres børnene efter 2, 4 og 6 uger med henblik på flare-up.

Referencer

Christensen VB, Nordly S, Kjær M, Jørgensen MH. [Hepatitis B infection in children]. Ugeskr Laeger. 2014 Apr 14;176(8):V02130135. Danish. PMID: 25096461.

Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, Socha P, Vajro P, Lacaille F, Kelly D, Mieli-Vergani G; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. 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 Oct;59(4):814-29. doi: 10.1016/j.jhep.2013.05.016. Epub 2013 May 23. PMID: 23707367.

Norden C, Malham M, Nordly S, Grosen D, Kvistgaard H, Kjaer MS, Brix Christensen V. Paediatric hepatitis B and hepatitis C virus infections: An observational study of a Danish cohort. *Acta Paediatr.* 2020 Dec;109(12):2694-2698.

Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, Siberry G, Chang MH, Thorne C, Bulterys M, Chan PL, El-Sayed MH, Giaquinto C, Jonas MM, Meyers T, Walsh N, Wirth S, Penazzato M. Hepatitis B virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019 Jun;4(6):466-476.

Indolfi G, Abdel-Hady M, Bansal S, Debray D, Smets F, Czubkowski P, van der Woerd W, Samyn M, Jahnel J, Gupte G, Zellos A, Mozer-Glassberg Y, Verkade HJ, Sokal E, Fischler B. Management of Hepatitis B Virus Infection and Prevention of Hepatitis B Virus Reactivation in Children With Acquired Immunodeficiencies or Undergoing Immune Suppressive, Cytotoxic, or Biological Modifier Therapies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020 Apr;70(4):527-538.

European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017 Aug;67(2):370-398. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28427875.

Specialeplan SST (2. august 2021)

Behandlingsvejledning inkl. lægemiddelrekommandation for anvendelse af behandling af kronisk hepatitis B. Medicinrådet – version 2.6. 11. februar 2021.

Behandling af hepatitis B virus (HBV) og hepatitis C virus (HCV) infektion, guideline. DSI & DSGH. 2018.

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

Interessekonflikter

Ingen.

Appendiks

.