



Titel:	Hepatitis C hos børn og unge
Forfattergruppe:	Dennis Röser, Sannie Nordly, Jesper Kjærgaard, Dorthe Grosen, Jan Gertstoft, Helene Kvistgaard, Vibeke Brix Christensen.
Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:	Gastroenterologi, Hepatologi og Ernæring
Kontaktperson	Vibeke Brix Christensen (Vibeke.Brix.Christensen@regionh.dk)

Hepatitis C hos børn og unge

Indholdsfortegnelse

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

Resumé

Børn med kronisk HCV-infektion er oftest symptomfri gennem barnealderen, dog kan enkelte (<5%) udvikle behandlingskrævende komplikationer såsom levercirrose og hepatocellulært carcinom (HCC). Nye effektive, korterevarende, oralt administrerede behandlingsregimer (direct-acting antivirals = DAA) anvendes nu til børn og unge fra 3 år.

Baggrund

Hepatitis C virus (HCV) er et udbredt globalt problem. HCV er en flavivirus, der kan forårsage leversygdom, herunder akut og kronisk hepatitis, levercirrose og hepatocellulært carcinom (HCC). WHO estimerer, at der globalt lever 58 millioner personer med hepatitis C med 1,5 millioner nye cases/år.

Nyeste data fra DK anslår, at ca. 10.000 personer er smittede med HCV. Ud af de ca 6000 bekræftede tilfælde udgør personer < 40 år ca. 1000. Incidensen i DK er faldende, og i 2019 og 2020 var der ingen nye registrerede tilfælde af kronisk HCV. Ældre data anslår at 30-60 børn og unge <18 år i Danmark lever med HCV-infektion. Kronisk HCV er anmeldelsespligtig i Danmark.

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, transmissionsrisikoen < 5%: Det er ikke muligt at forebygge den risiko. Der er ikke indikation for sectio og amning anbefales ihht. vanlige retningslinjer. Der er ikke kendskab til evt. risiko ved brug af skalp-pH og/eller skalpelektrode hos gravide med hepatitis C (se DSOG guideline). Blandt vertikalt HCV smittede

børn vil ca. 20% spontant klare infektionen indenfor de første 4 leveår, mens de resterende 80% vil udvikle kronisk infektion.

Symptomer og objektive fund

Akut HCV-infektion

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. Symptomerne remitterer oftest efter 2-8 uger. Omkring 10% af vertikalt smittede børn får hepatomegali og forhøjede leverenzymmer.

Kronisk HCV-infektion

Oftest asymptomatisk i barndommen. Ca. 1-4% af patienter vil have cirrose ved diagnose-tidspunktet, og ca. 15% vil have fibrose og/eller inflammation af leverparenkymet. Andre tilstande med leverbelastning (malignitet, hæmatologiske sygdomme, jernforgiftning, virale leverinfektioner og overvægt) kan accelerere HCV-infektionens sværhedsgrad.

Differentialdiagnoser

Hepatitis A, B, D, E og andre virale hepatitter 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

Nyfødt barn 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 både negativ HCV-RNA og negativ anti-HCV (anti-HCV tages tidligst i 15-18 månedersalder pga. risiko for falsk pos. resultat pga. maternelle antistoffer).
- Kronisk HCV defineres som positiv HCV-RNA x 2 med minimum 6 måneders interval.

Fund af positiv HCV antistof eller HCV-RNA hos barn uden tidl. kendt HCV-infektion:

- HCV-RNA, HAV-IgG, HBsAg, anti-HBs, HIV 1+2 antistof (oftest "hiv antistof/Ag combo"), leverbiokemi (ALAT, albumin, faktor II, VII, X).
- Gentagelse af HCV-RNA og leverbiokemi (ALAT, albumin, faktor II, VII, X) efter 6 mdr.

Behandling

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

Formålet med behandlingen af kronisk HCV er at forhindre udvikling af komplikationer i form af leverfibrose og -cirrose samt HCC ved at fjerne den tilgrundliggende virale infektion. Målet er fravær af detektérbart HCV-RNA i blod.

Børn og unge tilbydes behandling med direkte-virkende antivirale midler (DAA). DAA er meget effektive og har få bivirkninger. Der findes flere forskellige kombinationspræparater indenfor DAA, og genotype, alder og vægt afgør hvilken DAA, der tilbydes. Behandlingsvarighed afhænger af type af DAA.

ESPGHAN Advice Guide 2020 anbefaler flg. regimer (som godkendt af European Medicines Agency (EMA) og det amerikanske Federal Drug Administration (FDA):

Tabel 1: ESPGHAN Advice Guide 2020 for behandling af kronisk HCV hos børn

Præparat	Alder	Genotype(r)	Dosis
Maviret (glecaprevir /pibrentasvir)	>12 år (1. valg)	Alle	300/120 mg x1 dgl. i 8 uger. 16 uger ved genotype 3
Harvoni (ledipasvir /sofosbuvir)	>12 år (alternativ)	1, 4	90/400 mg x1 dgl. i 12 uger. 24 uger ved genotype 1 med cirrose
Sovaldi (Sofosbuvir)	>12 år (alternativ)	2	400 mg x1 dgl. + Ribavirin 15 mg/kg, fordelt på 2 dgl. doser i 12 uger.
Sovaldi (Sofosbuvir)	>12 år (alternativ)	3	400 mg x1 dgl. + Ribavirin 15 mg/kg, fordelt på 2 dgl. doser i 24 uger.
Harvoni (ledipasvir /sofosbuvir)	<12 år	1, 4, 5, 6	≥ 35 kg: 90/400 mg x1 dgl. 17 - 35 kg: 45/200 mg x1 dgl. <17 kg: 33.75/150 mg x1 dgl.* Dosis x1 dgl. Beh. varighed: 12 uger. 24 uger ved genotype 1 med cirrose
Sovaldi (Sofosbuvir)	<12 år	2, 3	≥ 35 kg: sofosbuvir 400 mg x1 dgl. 17 - 35 kg: 200 mg x1 dgl. <17 kg: 150 mg x1 dgl.* Dosis x1 dgl. + Ribavirin 15 mg/kg, fordelt på 2 dgl. Doser. Beh. varighed: 12 uger ved genotype 2. 24 uger ved genotype 3.

Nye anbefalinger

Der er kommet nye anbefalinger fra FDA og EMA () vedr. følgende DAA's: Epclusa og Maviret, som nu kan benyttes uafhængigt af genotype og ned til 3 år.



Tabel 2: FDA behandlingsvejledning for Epclusa og Maviret til behandling af HCV hos børn fra 3 år

Præparat	Behandlings-regime ift. alder, vægt
Maviret (Glecaprevir/pibrentasvir) (OBS, per 1. sep 2021 anfører EMA anvendelse hos børn kun ≥ 3 år og ≥ 12 kg.	Genotype(r): alle >45 kg eller >12 år: 300 mg/120 mg x1 gang dgl. 30-45 kg: 250 mg/100mg x1 dgl. 20-30 kg: 200 mg/80mg x1 dgl. <20 kg; 150 mg/60mg x1 dgl.
Epclusa (Velpatasvir, Sofosbuvir) (OBS, per 1. nov. 2021 har EMA adopteret en udvidet indikation, med hos børn ≥ 3 år, uden vægtangivelse.	Genotype(r): alle >30 kg: 400 mg/100 mg x1 dgl. 17-<30 kg: 200 mg/50 mg x1 dgl. <17 kg: 150 mg/37,5 mg x1 dgl.

Øvrige anbefalinger

- For børn <3 år anbefales enten at afvente med opstart af behandling, eller at behandle off-label på en case-by-case vurdering.
- Behandling bør tilbydes alle børn med kronisk HCV, uanset om der tidl. er forsøgt anden behandling.
- Pegyleret Interferon (PEG-IFN) anvendes ikke længere til behandling af kronisk hepatitis C.
- Leverbiopsi anvendes ikke rutinemæssigt.
- I tilfælde af fibrose eller cirrose anbefales snarlig start af behandling.
- Tidlig behandling af teenagere anbefales mhp. at undgå risiko for horisontal smitte ved seksuel transmission.

Vaccination

Børn med HCV-infektion bør vaccineres mod hepatitis A og B, medmindre de har beskyttende antistoffer eller aktuel infektion.

Anmeldelse

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

Monitorering

Børn, der ikke tilbydes antiviral behandling, kontrolleres hver 6.-12. måned med blodprøver.

Asymptomatiske patienter følges typisk med 6-12 måneders interval.

ALAT-værdier fluktuerer ved HCV infektion, og en normal værdi udelukker hverken aktiv infektion, progredierende leversygdom eller cirrose. Ultralydsscanning af abdomen og fibroscanning udføres årligt.

Tabel 2: Forslag til ambulant opfølgning af kronisk HCV efter behandlingsstart

Tid	Uge 0 (beh.start)	Uge 2	Uge 12	Uge 24	Uge 56
Blodprøver^A	x		x	x	x
Højde + vægt	x		x	x	x
Fibroscanning	x			x	x
Ambulant kontrol	Fremmøde	Telefon	Fremmøde	Fremmøde	Fremmøde

^A Hæmatologi (Hgb, trombo, leu + diff.), leverbiokemi (ALAT, ASAT, bili, bas.phos., albumin, INR), nyre-væsketal (Na, K, krea, karb), IgA, IgG, vitamin D, CRP, HCV-RNA, HCV antistof, LKM.

Supplerende undersøgelser

- HCV genotype ved debut.
- Alfa-føtoprotein (ved debut, ved cirrhose og/eller ved co-infektion med HBV eller HIV).
- Leverbiopsi (ved fibroscanning, der indikerer fibrose eller ved klinisk mistanke om fibrose)
- Screening for esophagusvaricer med gastroskopi (ved påvist cirrhose eller ved trombocytter <100).

Referencer

- 1 Christensen VB, Nordly S, Fischler B, Kjær MS, Jørgensen MH. Hepatitis C infection in children. Ugeskr Laeger. 2014 Apr 14;176(8).
- Norden C, Malham M, Nordly S, Grosen D, Kvistgaard H, Kjær MS, Christensen VB. Norden C, Paediatric hepatitis B and hepatitis C virus infections: an observational study of a Danish cohort. Acta Paediatr 2020: 109; 2694-2698.
- Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. (JPGN 2018;66: 505–515)
- Nielsen S, Hansen JF, Hay G, et al. Hepatitis C prevalence in Denmark in 2016-An updated estimate using multiple national registers. *PLoS One*. 2020;15(9):e0238203. Published 2020 Sep 3. doi:10.1371/journal.pone.0238203
- European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection. Clin Infect Dis. 2005 Jul 1;41(1):45-51. doi: 10.1086/430601. Epub 2005 May 24. PMID: 15937762.
- [Leversygdomme i graviditeten](#) (2021). DSOG.
- Annual Report on hepatitis C in Denmark 2019-2020. SSI.
- [Global Hepatitis Report 2017, WHO.](#)
- Specialeplan SST (2. august 2021)

Behandlingsvejledning inkl. lægemiddelrekommandation for anvendelse af behandling af kronisk hepatitis C. Medicinrådet august 2018.

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

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

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epclusa>

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/epclusa-0>

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/maviret>

Interessekonflikter

Ingen.

Appendiks

.

I HØRING TIL D. 31.01.2023