

# Behandling av kronisk HBV- eller HCV-infektion hos barn och unga

## JOURNALSTUDIE AV INTERFERONFRI BEHANDLING AV BARN 7-18 ÅR AVSEENDE EFFEKT, BIVERKNINGAR OCH UPPFÖLJNINGSRUTINER

**Maria Essén Qamhawi**, ST-läkare, pediatrik  
 ● maria.essen-qamhawi@regionstockholm.se

**Björn Fischler**, adjungerad professor, överläkare, sektionen för barn gastroenterologi, hepatologi och nutrition

**Afrodite Psaros Einberg**, med dr, överläkare, sektionen för barn gastroenterologi, hepatologi och nutrition; samtliga Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm; enheten för pediatrik, CLINTEC, Karolinska institutet

I **Sverige** är prevalensen för kronisk hepatit B-virus (HBV)- respektive hepatit C-virus (HCV)-infektion hos vuxna <0,5 procent [1]. Prevalensen hos barn är okänd [2,3]. WHO har som mål att år 2030 ha eliminerat HBV- och HCV-infektioner som folkhälsohot [4].

### HBV-infektion

Vid mor-barnsmitta blir ca 95 procent kroniskt infekterade (positivt hepatit B-ytantigen, HBsAg, >6 månader) jämfört med 5 procent vid smitta som vuxen [2,5]. För att förhindra mor-barnöverföring ges antiviral behandling till högviremisk moder och postpartumprofylax (vaccin och immunoglobulin) till barnet. Några få procent blir ändå smittade [2]. Under barndomen är majoriteten symptomfria [5].

Indikation för behandling är tydlig, upprepad ALAT-stegring under minst 1 år. Indikationen bekräftas av leverbiopsifynd med inflammation och fibros. Behandlingen utgörs av nukleosid- eller nukleotid-analoger (NA) [2]. Entecavir och tenofovir är godkända från 2 respektive 12 års ålder [6, 7]. Behandlingstiden löper över flera år med serokonversion av hepatit B e-antigen (HBeAg) som mål. Serokonversion av HBsAg är sällsynt. Normaliserade transaminaser och låga virusnivåer uppnås av ca 70 procent inom 1 år [2]. Vid serokonversion av HBeAg rekommenderas ytterligare 1 års behandling [2].

### HCV-infektion

Risken för mor-barnsmitta vid HCV-infektion hos modern är ca 5 procent [8]. Barn med kronisk HCV-infektion (HCV-RNA-positiv >6 månader) är oftast symptomfria [8,9]. Vanligen dröjer det 20-30 år innan cirros utvecklas, vilket sker hos 20-30 procent [8]. Spontanläkning förekommer hos ca 25-50 procent under de första 4 levnadsåren [10].

2017 godkändes flera direktverkande antivirala läkemedel från 12 års ålder [9]. 2020 sänktes åldersgränsen till 3 år [11, 12]. De svenska behandlingsrekommendationerna uppdaterades i september 2021 (Tabell 1).

Behandlingen består av kombinationspreparat med behandlingstid 8-12 veckor [3]. Få biverkningar beskrivs, och nästintill alla patienter botas (har icke-detekterbart HCV-RNA 12 veckor efter avslutad behandling) [3, 10]. I vår studie förekom tre kombinationspreparat varav sofosbuvir/simeprevir ej längre rekommenderas (simeprevir avregistrerades 2018) [13]. Eplusa (sofosbuvir/velpatasvir) och Harvoni (ledipasvir/sofosbuvir) godkändes 2020 i Sverige från 6 respektive 3 års ålder [11, 14].

**Syftet** med studien var att utvärdera interferonfri behandling för kronisk HBV- respektive HCV-infektion hos barn avseende effekt, biverkningar och uppföljningsrutiner.

### METOD

Retrospektiv journalgenomgång av barn, 7-18 år gamla, behandlade för kronisk HBV-infektion (maj 2007-mars 2020) eller HCV-infektion (oktober 2014-september 2019).

Information inhämtades via journalsystemet Take Care med etiskt godkännande (dnr 2016/2197-31/2).

Barn med samtidig hepatit D eller otillgängliga journaldata exkluderades.

Analyserna utfördes på olika laboratorier. Analysmetoderna för transaminaser har ej varierat, vilket referensvärdena har. Mätvärden har angetts som medianvärden och interkvartila intervall.

### RESULTAT

#### Kronisk HBV-infektion

Totalt inkluderades 21 HBsAg-positiva barn; alla utom 1 var HBeAg-positiva. Antiviral terapi med entecavir, tenofovir eller lamivudin initierades enligt behandlingsrekommendation. Merparten leverbiopserades före behandling (Tabell 2). Tre barn observerades i mindre än 1 år före behandlingsstart, varav samtliga hade ALAT-stegring minst 3 gånger över övre referens.

Behandling med lamivudin startades innan entecavir registrerades för barn 2014; majoriteten bytte sedermera till entecavir (Tabell 2) [7]. Samtliga behand-

#### HUVUDBUDSKAP

- Prevalensen i Sverige av barn och ungdomar med kronisk HBV- eller HCV-infektion är okänd.
- WHO har som mål att HBV- och HCV-infektioner inte längre ska utgöra ett folkhälsohot år 2030.
- Mot HBV-infektion finns effektiva vacciner. Behandlingen vid kronisk infektion utgörs av nukleosid-/nukleotid-analoger och ger minskad virusmängd och leverinflammationsgrad. Serokonversion av HBsAg med upphörd sjukdomsprogression är sällsynt.
- År 2017 godkändes nya, direktverkande antivirala läkemedel mot kronisk HCV-infektion för barn och ungdomar över 12 år. Behandlingen är nästintill biverkningsfri och ger utläkning hos nästan 100 procent. Från september 2020 finns godkänd behandling från 3 års ålder.

**TABELL 1. Behandlingsrekommendation vid kronisk hepatit C-virusinfektion hos barn [3, 11, 14, 18]**

Genotyp	Preparat*	Behandlingstid	Provtagning vid behandlingsstart	Provtagning vid behandlingsslut	Provtagning 12 veckor efter avslutad behandling
1, 4, 5, 6	Harvoni (ledipasvir/sofosbuvir)	12 veckor	HCV-RNA, ALAT, ASAT	HCV-RNA, ALAT, ASAT	HCV-RNA, ALAT, ASAT
Alla	Eplusa (sofosbuvir/velpatasvir)	12 veckor	HCV-RNA, ALAT, ASAT	HCV-RNA, ALAT, ASAT	HCV-RNA, ALAT, ASAT
Alla	Maviret (glecaprevir/pibrentasvir)	8 veckor	HCV-RNA, ALAT, ASAT	HCV-RNA, ALAT, ASAT	HCV-RNA, ALAT, ASAT

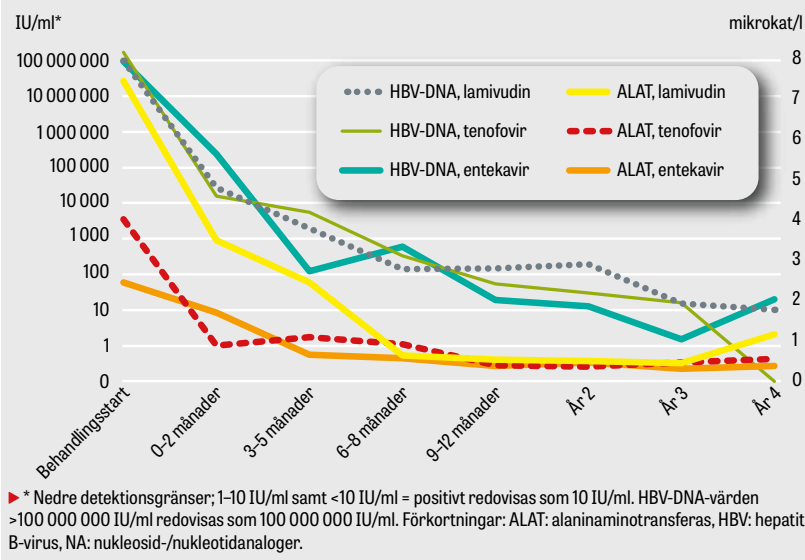
\* Läkemedelskombinationerna är godkända av de europeiska och amerikanska läkemedelsmyndigheterna. Harvoni och Eplusa är godkända från 3 respektive 6 års ålder. I Sverige är Maviret rekommenderat från 12 års ålder.

**TABELL 2. Basdata över pediatrika patienter inför behandling av kronisk HBV- eller HCV-infektion**

	Kronisk HBV-infektion	Kronisk HCV-infektion
<b>Patienter, n (%)</b>	21 (100)	22 (100)
<b>Flickor, n (%)</b>	9 (43)	11 (50)
<b>Förmodad smittväg, n (%)</b>		
● Blodtransfusion		6 (27)
● Medicinskt ingrepp	1 (5)	3 (14)
● Okänt	2 (24)	1 (4,5)
● Lever-/stamcellstransplantation	5 (10)	
● Vertikal transmission	13 (62)	11 (50)
● Annat medicinskt ingrepp		1 (4,5)
<b>Ålder vid diagnos (median, år) (IQR)</b>	8,5 (1,9–14,0) (n = 20)	8,5 (1,5–11,4) (n = 20)
<b>Ålder vid behandlingsstart (median, år) (IQR)</b>	15,7 (7,2–17,2) (n = 21)	13,4 (11,5–16,2) (n = 22)
<b>Vikt (median, kg) vid behandlingsstart (IQR)</b>	61,9 (27,4–67,3) (n = 20)	49,4 (39,0–56,1) (n = 20)
<b>Genotyp, n (%)</b>	Ej analyserat	1: 15 (68), 3: 2 (9), 4: 4 (18), 6: 1 (5)
<b>Leverelastografi * före behandlingsstart (median, kPa) (IQR)</b>	Ej analyserat	5,0 (4,8–5,9) (n = 18)
<b>Leverbiopsi ** före behandlingsstart (median) (IQR)</b>	Fibrosstadium: 2, (1–2) Inflammationsgrad: 1, (1–2) (n = 12)	Ej analyserat
<b>Virusmängd (median, IU/ml) nära behandlingsstart (IQR)</b>	100 000 000 (54 850 000–100 000 000) (n = 19)	720 000 (181 500–1 700 000) (n = 19)
<b>ALAT (median, mikrokatal/l) nära behandlingsstart (IQR)</b>	2,8 (1,55–6,36) (n = 20)	0,77 (0,57–0,96) (n = 19)
<b>ASAT (median, mikrokatal/l) nära behandlingsstart (IQR)</b>	2,21 (1,00–2,98) (n = 20)	0,78 (0,56–1,03) (n = 16)
<b>HBeAg före behandlingsstart, n (%)</b>	20 (95)	Ej analyserat
<b>Etnicitet, n (%)</b>		
● Afrika	2 (9,5)	3 (14)
● Asien	16 (76)	8 (36)
● Europa	2 (9,5)	4 (18)
● Okänt		1 (5)
● Sverige	1 (5)	6 (27)
<b>Tidigare antiviral terapi, n (%)</b>	5 (24)	1 (4,5)
<b>Antiviral terapi, n (%)</b>		
● Entekavir	13 (62)	
● Lamivudin	4 (19)	
● Tenofovir	4 (19)	
● Ledipasvir/sofosbuvir		19 (86)
● Sofosbuvir/simeprevir		1 (5)
● Sofosbuvir/velpatasvir		2 (9)

\* 14 patienter undersöktes <1 år före behandlingsstart. 4 patienter undersöktes 2–5 år före behandlingsstart. \*\* Ludwig–Batts klassifikation. IQR = interkvartilavstånd

**FIGUR 1. HBV-DNA och ALAT (medianvärden) vid behandling av pediatrik kronisk HBV-infektion med NA, i förhållande till preparat**



lade uppvisade reducerade virusmängder efter insättning av NA (Figur 1). Transaminaserna normaliserades efter 6-12 månaders behandling (Figur 1).

7 barn (33 procent) serokonverterade avseende HBeAg; 4 (57 procent) på entekavir, 1 (14 procent) på tenofovir och 2 (29 procent) på lamivudin. 6 av 7 (86 procent) utvecklade omätbart HBV-DNA varav 1 (14 procent) serokonverterade avseende HBsAg.

5 av 7 (71 procent) barn som serokonverterade avseende HBeAg avslutade behandlingen inom 1,5-4 år. Virusnivån steg åter för 2 barn (40 procent) 3 respektive 18 månader efter behandlingsslut. 7 procent av barnen har pågående behandling. Information kring serokonvertering saknas för 14 barn (67 procent). Enstaka biverkningar inkluderande buksmärta, svettningar och bensmärta registrerades.

### Kronisk HCV-infektion

Totalt inkluderades 22 barn, behandlade med ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/simeprevir (Tabell 2). Alla fullföljde behandlingen. Redan efter 2 veckors behandling reducerades HCV-RNA. Efter 4 veckors behandling hade 38 procent av de provtagna omätbart HCV-RNA, och efter 8 veckor var motsvarande siffra 68 procent. Vid avslutad behandling samt 4-12 veckor därefter hade samtliga provtagna omätbart HCV-RNA och friskförklarades.

3 barn behandlades med ledipasvir/sofosbuvir utanför då gällande riktlinjer (ålder >12 år eller vikt >35 kg) på grund av annan samtidig diagnos [15].

Vid behandlingsstart hade majoriteten transaminasstegring som i de flesta fall normaliserades inom 12 veckor.

Få biverkningar rapporterades; övergående huvudvärk (14 procent) var vanligast.

### DISKUSSION

#### Hepatit B

4 av 13 barn (31 procent) serokonverterade (anti-HBe-prov saknas för 9 barn [69 procent]), och 5 av 7 (71 pro-

cent) hade omätbart HBV-DNA efter ca 3 år, vilket överensstämmer med behandlingsresultat hos vuxna [2].

En pediatrik studie visade att 49 procent respektive 64 procent hade HBV-DNA <50 IE/ml efter 48 respektive 92 veckors entekavirbehandling, och 68 procent respektive 82 procent hade normaliserat ALAT [16]. Detta överensstämmer väl med vår studie, där 57 procent och 71 procent hade HBV-DNA <50 IE/ml efter 36-52 respektive 53-104 veckors behandling och 67 procent respektive 83 procent hade normaliserat ALAT.

Resultaten för tenofovir liknar de som den europeiska läkemedelsmyndigheten presenterat, där 88 procent hade HBV-DNA <400 IE/ml och 74 procent normaliserat ALAT efter 72 veckors behandling [6]. Behandlingsresultat med lamivudin diskuteras ej närmare, då det ej längre är förstahandsval [2].

Entekavir och tenofovir ser ut att vara likvärdiga val vid behandling av kronisk HBV-infektion med god effekt på transaminaser samt HBV-DNA [6,16] (Figur 1).

I Region Stockholm följs barn med kronisk HBV-infektion och normala transaminaser på barnläkarmottagning i öppenvård; övriga följs på sektionen för barn gastroenterologi, barnhepatologi och nutrition, Karolinska universitetssjukhuset. En mindre andel av dessa blir aktuella för behandling. Då leverfibros tar flera år att utveckla har barn oftast lindrig inflammation och fibros [8].

Behandlingsstart under barndomen, om den är in-

**»Behandlingsstart under barndomen ... måste vägas mot att risken för resistensutveckling ökar vid dålig följsamhet ...«**

dikerad, är förmodligen gynnsam med tanke på morbiditet och mortalitet, men måste vägas mot att risken för resistensutveckling ökar vid dålig följsamhet [16]. I vår studie hade 2 av 5 (40 procent) stigande HBV-DNA efter avslutad behandling med entekavir; båda behandlades mer än 1 år efter serokonversion.

### Hepatit C

Kronisk HCV-infektion hos unga kan innebära en psykosocial påfrestning, men med tanke på möjlig spontan utläkning kan behandlingsstart oftast vänta till skolåldern [10,17].

Sammanställning av data från barn behandlade i Sverige har saknats. Våra resultat är i linje med internationella barnstudier, med utläkning hos uppemot 100 procent [10], tydande på att behandling med direktverkande antivirala läkemedel är mycket effektiv. De patienter som behandlades utanför gällande barnindikation har ej avvikit vid jämförelse av resultaten på gruppnivå.

Baserat på studiens resultat samt erfarenheter från vuxeninfektionskliniker föreslås reducerade provtagningskontroller enligt Tabell 1.

## KONKLUSION

Direktverkande antivirala läkemedel vid kronisk HCV-infektion bör erbjudas till alla barn som uppfyller behandlingsindikationerna. Diskussion kring när behandling bör sättas in bör ske individuellt. Behandlingen är i princip biverkningsfri med utläkning hos uppemot 100 procent. Reducerad provtagning bör införas (Tabell 1).

Behandling vid kronisk HBV-infektion leder oftast till minskad leverinflammation men sällan till bot. Godkända preparat finns från 3 års ålder, men flera

aspekter finns att ta hänsyn till före behandling. Antiviral behandling av gravida med höggradig viremi, vaccination av deras nyfödda barn respektive generell vaccination förblir det viktigaste för att signifikant minska antalet kroniskt HBV-infekterade. ○

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.
- Studien gjordes inom ramen för Maria Essén Qamhawis vetenskapliga ST-läkarprojekt.

Citera som: *Läkartidningen. 2022;119:21135*

## REFERENSER

- Hälsofrämjande och förebyggande arbete med hepatiter i Sverige. Kunskapsunderlag, analys och bedömningar. Solna/Östersund: Folkhälsomyndigheten; 2019. Artikelnr 19032.
- Westin J, Aleman S, Castedal M, et al. Management of hepatitis B virus infection, updated Swedish guidelines. *Infect Dis (Lond)*. 2020;52(1):1-22.
- Svenska läkaresällskapet, Referensgruppen för antiviral terapi (RAV). Läkemedelsbehandling av hepatit C-virusinfektion hos vuxna och barn 2017 -Behandlingsrekommendation. [https://www.sls.se/globalassets/rav/rekommendationer/hcv\\_rekommendation\\_v210930.pdf](https://www.sls.se/globalassets/rav/rekommendationer/hcv_rekommendation_v210930.pdf)
- Global hepatitis report, 2017. Geneva: World Health Organization, (WHO); 2017.
- Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, et al; 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;59(4):814-29.
- European Medicines Agency (EMA). Tenofovir disoproxil Mylan [produktinformation]. 11 feb 2021 [citerat 3 mar 2021]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tenofovir-disoproxil-mylan-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tenofovir-disoproxil-mylan-epar-product-information_en.pdf)
- European Medicines Agency (EMA). CHMP post-authorisation summary of positive opinion for Baraclude. 25 jul 2014 [citerat 3 mar 2021]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-baraclude\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-baraclude_en-0.pdf)
- Chang MH, Schwarz KB (editors). *Viral hepatitis in children*. Singapore: Springer; 2019. p. 39, 59, 149.
- Indolfi G, Hierro L, Dezsöfi A, et al. 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. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(3):505-15.
- Ghany MG, Morgan TR. Hepatitis C guidance 2019 update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2020;71(2):686-721.
- European Medicines Agency (EMA). Harvoni [produktinformation]. 29 jul 2020 [citerat 3 mar 2021]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/harvoni-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/harvoni-epar-product-information_en.pdf)
- Center for Drug Evaluation and Research (CDER). New drug therapy approvals 2019. Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration (FDA); 2020. p. 31.
- European Medicines Agency (EMA). Public statement. Olysio. Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union. 18 maj 2018 [citerat 26 jan 2021]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/public-statement-olysio-withdrawal-marketing-authorisation-european-union\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/public-statement-olysio-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf)
- European Medicines Agency (EMA). Eplclusa [produktinformation]. 11 dec 2020 [citerat 14 jan 2021]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eplclusa-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eplclusa-epar-product-information_en.pdf)
- Einberg AP, Fischler B. Successful antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection and severe associated disease. *Acta Paediatr*. 2018;107(12):2212-3.
- European Medicines Agency (EMA). Baraclude [produktinformation]. 28 maj 2020 [citerat 2 mar 2021]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/baraclude-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/baraclude-epar-product-information_en.pdf)
- Nydegger A, Srivastava A, Wake M, et al. Health-related quality of life in children with hepatitis C acquired in the first year of life. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(2):226-30.
- European Medicines Agency (EMA). Maviret [produktinformation]. 1 sep 2021 [citerat 4 nov 2021]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/maviret-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/maviret-epar-product-information_en.pdf)

## SUMMARY

### Interferon free treatment for children and adolescents with chronic hepatitis B or C infection

Interferon free regimens are available for children with chronic hepatitis B virus (HBV) or hepatitis C virus (HCV) infection. In 2017 direct-acting antivirals (DAAs) were approved for children >12 years with chronic HCV infection, in 2020 the age limit was reduced to 3 years.

Treatment with nucleoside/nucleotide analogues (NAs) for chronic HBV infection is available for children >2 years of age. NA treatment is primarily aimed to reduce viral load and inflammation and seldom leads to cure. The treatment duration is often many years.

This study summarizes our experiences with antiviral treatment in 22 children with chronic HCV infection and 21 children with chronic HBV infection.

Our results indicate that DAA treatment of chronic HCV infection is safe and highly effective with 100% cured after 12 weeks.

NA treatment of chronic HBV infection in children is safe and reduces viral load and inflammation.