

HEPATIT C HOS BARN

Infektionen drabbar främst riskgrupper och är potentiellt behandlingsbar

Hepatit C-virus(HCV)-infektion förekommer bland barn framför allt efter behandling med smittade blodprodukter. Prevalensen utanför dessa riskgrupper är sannolikt låg, åtminstone i västvärlden. Smittöverföring kan ske från mor till barn, risken uppskattas till 5–10 procent, men är högre vid samtidig maternell HIV-infektion. Alla barn till hepatit C-positiva mödrar bör testas för infektionen. Prognosen på sikt för HCV-smittade barn är potentiellt lika allvarlig som hos vuxna, en stor andel utvecklar kroniskt aktiv hepatit. Behandlingsförsök med alfainterferon visar på en positiv effekt hos 40–50 procent av HCV-smittade barn.

Hepatit C-infektion utgör idag bland vuxna den viktigaste orsaken till kronisk non-A-, non-B-hepatit [1]. Andelen fall med hepatit C som blir kroniska uppskattas till mellan 50 och 70 procent, varav en stor del utvecklar kronisk aktiv hepatit med risk för levercirros och med påvisad koppling till levercancer [2]. En viss genotyp av viruset, typ 1b, tycks på sikt vara relaterad till allvarligare långtidsprognos [3]. Svenska studier talar för att infektion med genotyp 1a är vanligare än med 1b i vårt land [4].

Sedan slutet av 1980-talet kan hepatit C-virus (HCV) diagnostiseras med molekylärbiologiskt baserade metoder [5]. Ett stort antal vuxenpatienter med hepatit C har smittats av HCV-kontami-

nerat blod, antingen via blodprodukter inom sjukvården eller via intravenöst narkotikamissbruk [6, 7].

Kunskaperna om hepatit C hos barn och ungdomar är mer begränsade än de om hepatit C hos vuxna och målsättningen med denna artikel är att belysa framförallt epidemiologi, naturlöpp och behandlingsmöjligheter för denna infektion hos barn.

Behandling med blodprodukter största smittkällan

Förekomsten av hepatit C hos barn har framför allt studerats i de potentiella riskgrupper (Tabell I) där behandling med blodprodukter är vanlig eller där annan risk för parenteral smitta förekommer. Före introduktionen av blod- och plasmagivarscreening för hepatit C i början av 1990-talet smittades stora delar av patientgrupperna med t ex svårare former av hemofili och thalassemi [8, 9]. Överlevande patienter efter malignitetsbehandling var också drabbade [10], liksom i vissa fall dialyspatienter [41].

Det finns bara ett fåtal undersökningar avseende frekvensen av hepatit C hos friska barn utan känd riskgruppstillhörighet. Frekvenssiffrorna från Sydostasien [11, 12], där hepatit C hos vuxna utgör ett stort problem, är låga. Detta talar emot att smitta under barnåren märkbart skulle öka på poolen av vuxensmittade. Å andra sidan finns högre frekvenssiffror påvisade från såväl Kamerun, 14,5 procent [14], som Saudi-arabien, 1 procent [13]. Såvitt känt finns ingen motsvarande undersökning från Sverige publicerad.

Viss risk för smitta från mor till barn

Förekomsten av mor-barnöverföring av hepatit C, i analogi med den vid HIV [15] och hepatit B [16], utgör en specifik frågeställning för såväl pediatriker som obstetriker och infektionsläkare/kliniska virologer. Tabell II sammanfattar vissa av de idag publicerade studierna kring detta.

Risken att överföra smittan har av flera författare uppskattats till 5–10 procent [17-26, 42], med en i vissa fall påtaglig riskökning hos barn till mödrar

med samtidig hepatit C- och HIV-infektion. Flera författare, bl a Ohto [18], har genom att mäta HCV-RNA-nivån med kvantifierad PCR (polymeraskedje-reaktionsteknik) påvisat ett samband mellan högre viremigrad och ökad smittrisk. Riskökningen vid samtidig HIV hos modern verkar också bero på viremigraden [23].

Det är väl belagt att maternella antikroppar mot hepatit C överförs passivt till barnet och kvarstår till 6–12 månaders ålder. Diagnostiken av mor-barnsmitta före 12 månaders ålder kräver därför tillgång till PCR för påvisande av HCV-RNA. Infekterade barn serokonverterar oftast före 18 månaders ålder, alternativt blir aldrig av med sitt positiva antikroppssvar. Det finns ingen kliniskt användbar metod för att skilja maternella antikroppar från barnets egna vid provtagning.

Ingen studie har entydigt visat exakt om smittöverföringen sker intrauterint, perinatalt eller postnatalt. Studier av aborterade foster, vilka skulle kunna ge ytterligare information i frågan, har hittills inte publicerats.

Förlossningssättet skulle teoretiskt kunna påverka överföringsfrekvensen, om man antar att smittan kan överföras perinatalt. Enstaka studier antyder att kejsarsnitt skulle kunna skydda från smitta med den reservationen att man inte redogjort för andelen HIV-positiva

Tabell I. Förekomst av hepatit C hos barn, olika riskgrupper samt icke-riskgrupp.

	Förekomst hepatit C, procent	Referens nr
<i>Riskgrupp</i>		
Thalassemi	60–80	9
Malignitet	20	10
Hemofili	60–95	8
Dialys	10–20	44
<i>Icke-riskgrupp</i>		
Japan 6-åringar	0,1	12
Taiwan 0–15-åringar	0,2	11
Saudi-arabien 1–15-åringar	1	13
Kamerun 4–14-åringar	14,5	14

Författare

BJÖRN FISCHLER
specialistläkare

ANTAL NEMETH

docent, överläkare; båda vid barnmedicinska kliniken, sektionen för barn gastroenterologi, hepatologi och nutrition, Huddinge sjukhus.

Tabell II. Översikt av studier angående risken att överföra hepatit C från mor till barn, i tillämpliga fall anges risken för överföring med eller utan samtidig HIV-infektion hos modern.

Studie	År	Referens	Smittade	Mor HIV-positiv	Mor HIV-negativ
Thaler, USA	1991	[21]	8/8	3/3	5/5
Wejstål, Göteborg	1992	[45]	3/24	–	3/24
Uehara, Japan	1993	[22]	4/12	–	4/12
Ohto, Japan	1994	[18]	3/54	–	3/54
Manzini, Italien	1995	[17]	1/45	1/18	0/27
Paccagnini, Italien	1995	[19]	14/70	12/53	2/17
Resti, Italien	1995	[20]	5/22	–	5/22
Zanetti, Italien	1995	[23]	8/116	8/22	0/94

Tabell III. Histologisk uppföljning, barn med kronisk hepatit C-infektion. KPH = Kronisk persisterande hepatit, KAH = Kronisk aktiv hepatit.

Studie	År	Referens	Smittväg	Antal	Duration, år	Resultat, procent
Matsouka, Japan	1994	[30]	Hjärtkirurgi	13	>4	50 KPH, 50 KAH
Inui, Japan	1994	[31]	Transfusion	25 ¹	3–6	40 KPH, 60 KAH
Bortolotti, Italien	1992	[32]	Transfusion	9	?	60 KPH, 40 KAH
Lai, Italien	1993	[33]	Thalassemi	46	4–6	30 KPH, 65 KAH

¹ = 17 med malignitetsdiagnos, sämre prognos hos dessa.

mödrar inom grupperna kejsarsnittade respektive vaginalförlösta [19].

Frågan om risken för hepatit C-smittade mödrar att amma sitt barn har inte helt entydigt lösts, men mycket talar för att amning inte skulle utgöra någon riskfaktor. I flertalet större studier löpte ammade barn inte större risk att smittas än flaskuppfödda [17, 19, 20]. HCV-RNA har förvisso påvisats med PCR-teknik i bröstmjölk från smittade mödrar, men det har också visats att samma mödrars barn inte smittades trots detta [27].

I en nyligen publicerad studie undersöktes 58 barn till 55 mödrar (tre tvillingpar) med hepatit C (positiva för anti-HCV i prov från första trimestern) i Stockholmsområdet [28]. Av mödrarna var endast två även HIV-positiva, 40 var HCV-RNA-positiva vid tiden för partus, 52 hade anamnes på intravenöst missbruk. 16 av de 58 barnen sectioförlöstes, 50 barn amrades. Glädjande nog uppvisade inget av barnen tecken på hepatit C-infektion, samtliga HCV-RNA-prov (PCR) tagna vid 0, 3, 9 och 18 månaders ålder var negativa. Alla barn fick initialt maternellt överförda antikroppar mot hepatit C, dessa kvarstod hos 25 procent vid 9 månaders ålder, men vid 18 månader var samtliga barn negativa.

Ett äldre syskon till ett av barnen i den prospektiva undersökningen visade sig vid 4 års ålder dock vara både anti-HCV-positiv och HCV-RNA-positiv, inga prov hade tagits tidigare.

Barn till mödrar med hepatit C bör testas

Såväl Stockholmsstudien som andra refererade studier visar att risken för

smitta från mor till barn är låg, men inte obefintlig. Vi har därför föreslagit ett mindre antal prov på dessa barn än vad som var fallet i den ovan refererade studien, men vill samtidigt betona att man inte helt kan avstå från att testa dessa barn. För barn till HIV-negativa, anti-HCV-positiva mödrar (verifierat med RIBA[recombinant immunoblot assay]-metod) föreslås ett enda anti-HCV-prov vid 18 månaders ålder. Vid negativt prov betraktas barnet som smittfritt, vid positivt prov kompletteras med HCV-RNA (PCR) för att bekräfta en aktuell infektion. Ett möjligt alternativ, för att bespara föräldrarna lång tids ovisshet, är att analysera HCV-RNA i stället, förslagsvis vid 6 alternativt 12 månaders ålder. För barn till mödrar med dubbelinfektion (HIV och hepatit C) föreslås tätare och tidigare provtagning, inkluderande HCV-RNA, gärna i anslutning till provtagning för HIV. Endast om modern är dubbelinfekterad avråds från amning.

Svårt att förutsäga naturalförloppet

Kliniska sjukdomstecken är få eller saknas helt hos barn med hepatit C [29]. Fluktuerande transaminasvärden och viremi är vanliga. För barn med smitta via blodtransfusioner, antingen många upprepade eller stora mängder vid enstaka tillfälle, tycks prognosen på sikt vad gäller histologisk utveckling vara allvarlig. Som framgår av Tabell III visar japanska och italienska studier [30-33] med leverbiopsi efter tre till sex års duration att minst hälften utvecklar en biopsibild motsvarande det som tidigare benämndes kronisk aktiv hepatit.

Prognosen vid vertikalt överförd in-

fektion tycks mer blandad med både självutläkta fall och kroniska hepatiter med varierande grad av inflammatorisk aktivitet rapporterade [34-35]. Barn med vertikalt överförd HCV- och HIV-infektion tycks ha allvarligare prognos vad gäller levern än vid enbart HCV-infektion [35]. Totalt sett verkar alltså barn löpa lika stor risk som vuxna att på sikt utveckla allvarlig leversjukdom. Kliniskt användbara instrument för att predicera sjukdomens naturalförlopp saknas ännu. Liksom på vuxensidan finns rapporter om att genotyp 1b skulle ge en allvarligare bild [34], men andra undersökningar har inte kunnat bekräfta detta [34, 37].

Profylax saknas

Vaccin mot hepatit C finns inte och kan inte förväntas inom de närmaste åren. Immunglobulin har ingen skyddande effekt. Endast adekvat hantering och försiktighet vid behandling med samtliga blodprodukter samt strävan att minska smittan inom gruppen intravenösa missbrukare återstår.

Interferonbehandling bättre effekt hos barn än hos vuxna

De potentiellt allvarliga följderna av hepatit C-infektion även i barnåldern gör att intresset för att finna behandlingsmöjligheter är stort. På vuxensidan är behandling med alfainterferon väl etablerad vid kronisk hepatit C, dock med ett bestående behandlingssvar på endast ca 25–30 procent [38]. Senare studier [39] har visat att förnyad behandling med interferon i kombination med Ribavirin peroralt kan ge bestående svar hos ytterligare en andel patienter.

Vid analys av data från behandlingsstudier med interferon hos vuxna har det visat sig att bl a kortare sjukdomsduration korrelerade till lyckad behandling [40], vilket är uppmuntrande ur ett pediatriskt perspektiv. I ett fåtal hittills publicerade studier angående interferonbehandling av barn med kronisk hepatit C tycks den bestående effekten vara snarast bättre hos barn än hos vuxna, eller uppemot 50 procent kvarstående frånvaro av HCV-RNA [41-43]. Behandlingen är långvarig (upp till ett år) och innebär stor belastning både somatiskt och psykosocialt. Biverkningar i anslutning till behandlingen har varit framför allt de välkända influensaliknande. De övriga biverkningarna är sällsynta men potentiellt allvarliga och kan föranleda avbrytande av behandlingen.

Antalet kända fall av pediatrisk HCV-infektion i västvärlden är så pass begränsat och interferonbehandlingen så pass besvärlig och resurskrävande att utvärdering av behandlingen bör kon-

ANNONS

ANNONS

ANNONS

ANNONS

centreras till ett fåtal centra. Dessa bör i sin tur bedriva behandlingen inom ramen för större provningar, gärna med flera större europeiska centra involverade, för att uppnå adekvat antal patienter.

*

Finansiellt stöd har erhållits från Stiftelserna Samariten, Allmänna BB, Groschinsky och Frimurarorden.

Referenser

- Alter HJ, Purcell RH, Shih JW, Melpolder JC, Houghton M, Choo QL et al. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1989; 321: 1494-500.
- Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Redeker AG, Purcell RH. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989; 244: 362-4.
- Mattson L, Grillner L, von Sydow M, Bergdahl S, Weiland O. Seroconversion to hepatitis C virus antibodies in patients with acute posttransfusion non-A, non-B hepatitis in Sweden. *Infection* 1991; 19: 309-12.
- Blanchette VS, Vorstman E, Shore A, Wang E, Petric M, Jett BW et al. Hepatitis C infection in children with hemophilia A and B. *Blood* 1991; 2: 285-9.
- Rebulla P, Mozzi F, Contino G, Locatelli E, Sirchia G. Antibody to hepatitis C virus in 1 305 Italian multiply transfused thalassaemics: a comparison of first and second generation tests. *Transfusion Medicine* 1992; 2: 69-70.
- Tanaka E, Kiyosawa K, Sodeyama T, Hayata T, Ohike Y, Nakano Y et al. Prevalence of antibody to hepatitis C virus in Japanese schoolchildren: comparison with adult blood donors. *Am J Trop Med Hyg* 1992; 46: 460-4.
- Ngatchu T, Stroffoloni T, Rapicetta M, Chionne P, Lantum D, Chiaramonte M. Seroprevalence of anti-HCV in an urban child population: a pilot survey in a developing area. *Cameroon Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1992; 95: 57-61.
- Ohto H, Terazawa S, Sasaki Nobuhiko, Sasaki Nobutaka, Hino K, Ishiwata C et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. *N Engl J Med* 1994; 330: 744-50.
- Paccagnini S, Principi N, Massironi E, Tanzi E, Romano L, Muggiasca ML et al. Perinatal transmission and manifestation of hepatitis C virus infection in a high risk population. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 195-9.
- Thaler M, Park C, Landers D, Wara D, Houghton M, Veereman-Wauters G et al. Vertical transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 1991; 338: 17-8.
- Zanetti AR, Tanzi E, Paccagnini S, Principi N, Pizzocolo G, Caccamo ML et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 1995; 345: 289-91.
- Lin H, Kao J, Hsu H, Ni Y, Hwang L, Chang M et al. Possible role of high-titer maternal viremia in perinatal transmission of hepatitis C virus. *J Infect Dis* 1994; 169: 638-41.
- Ogasawara S, Kage M, Kosai K, Shimamatsu K, Kojiro M. Hepatitis C virus RNA in saliva and breast-milk of hepatitis C carrier mothers. *Lancet* 1993; 341: 561.
- Fischler B, Lindh G, Lindgren S, Forsgren M, von Sydow M, Sangfeldt P et al. Vertical transmission of hepatitis C virus infection. *Scand J Infect Dis* 1996; 28: 353-6.
- Matsouka S, Tataru K, Hayabuchi Y, Nii M, Mori K, Kuroda Y. Post-transfusion chronic hepatitis C in children. *J Paediatr Child Health* 1994; 30: 544-6.
- Ercilla MG, Fortuny C, Roca A, Celis R, Munoz C, Barrera JM et al. Long-term follow-up of infants perinatally infected with hepatitis C virus. Rom: Ninth triennial international symposium on viral hepatitis and liver disease, April 21-25 1996, B240 (abstract).
- Schvarcz R, Ando Y, Sönnnerborg A, Weiland O. Combination treatment with interferon alfa-2b and ribavirin for chronic hepatitis C in patients who have failed to achieve sustained response to interferon alone: Swedish experience. *J Hepatol* 1995; 23 suppl 2: 17-21.
- Ruiz-Moreno M, Rua MJ, Castillo I, Garcia-Novo MD, Santos M, Navas S et al. Treatment of children with chronic hepatitis C with recombinant interferon-alfa: A pilot study. *Hepatology* 1992; 16: 882-5.
- Fujisawa T, Inui A, Ohkawa T, Komatsu H, Miyakawa Y, Onoue M. Response to interferon therapy in children with chronic hepatitis C. *J Pediatr* 1995; 127: 660-2.
- Wejstål R, Widell A, Månsson AS, Hermodsson S, Norkrans G. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 1992; 117: 887-90.

*En fullständig referensförteckning kan erhållas från Björn Fischler, Barnkliniken, Hud-
dinge sjukhus, 141 86 Huddinge.*

KORTKLIPP



Digoxin vid hjärtsvikt – kontrovers kvar efter studie

Frågan om digoxinets roll på lång sikt har varit kontroversiell. En ny studie där digoxin som tillägg till andra medel jämfördes med placebo – och med ca 3 400 patienter med kronisk hjärtsvikt och normal sinusrytm i varje grupp – tyder på att digoxin på tre till fem års sikt inte leder till minskad dödlighet totalt. Men 6 procent färre patienter i digoxingruppen än i placebogruppen lades in på sjukhus under studieperioden, och både frekvensen av intagning på grund av förvärrad hjärtsvikt och dödligheten i hjärtsvikt var lägre.

Frågetecknet kring digoxinets säkerhet förstärktes av tecken på att andra positivt inotropa medel kan öka risken för dödsfall, påminner en ledarskribent. På den punkten tycks studien ge lugnande besked, men opponenter kan peka på att patienter i digoxingruppen i större utsträckning än i placebogruppen dog av förmodad arytm, vilket utgjorde majoriteten av dödsfall av kardiovaskulära orsaker i hela studien.

Kontroversen kring digitalis är således inte löst; studien tyder på att digoxin inte är så bra som en del hoppas, och inte så dåligt som andra fruktar.

N Engl J Med 1997; 336: 525-33, 575-6.

Ny generation astmamedel lovande i små, korta studier

Antagonister mot leukotrienreceptorer utgör en ny generation medel mot astma. I en randomiserad dubbelblindstudie har en medlem av familjen, zafirlukast, vid daglig tillförsel visat sig medföra färre dagar med symtom och astma liksom färre frånvarodagar från arbete eller skola än enbart behovsmedicinering med beta-agonister. Också behovet av sådana medel minskade.

103 patienter fick zafirlukast (20 mg två gånger per dag) och de jämfördes med 43 som fick placebo. Samtliga fick inhalerera beta-agonister vid behov. Studien pågick endast 13 veckor.

Ann Intern Med 1997; 126: 177-83.

Försämring vid demens påskyndas av neuroleptika?

Neuroleptika till äldre patienter med demens kan påskynda nedgången i kognitiv funktion, enligt en brittisk studie av 16 patienter som jämfördes med 55 dementa som inte fick neuroleptika.

BMJ 1997; 314: 266-70.