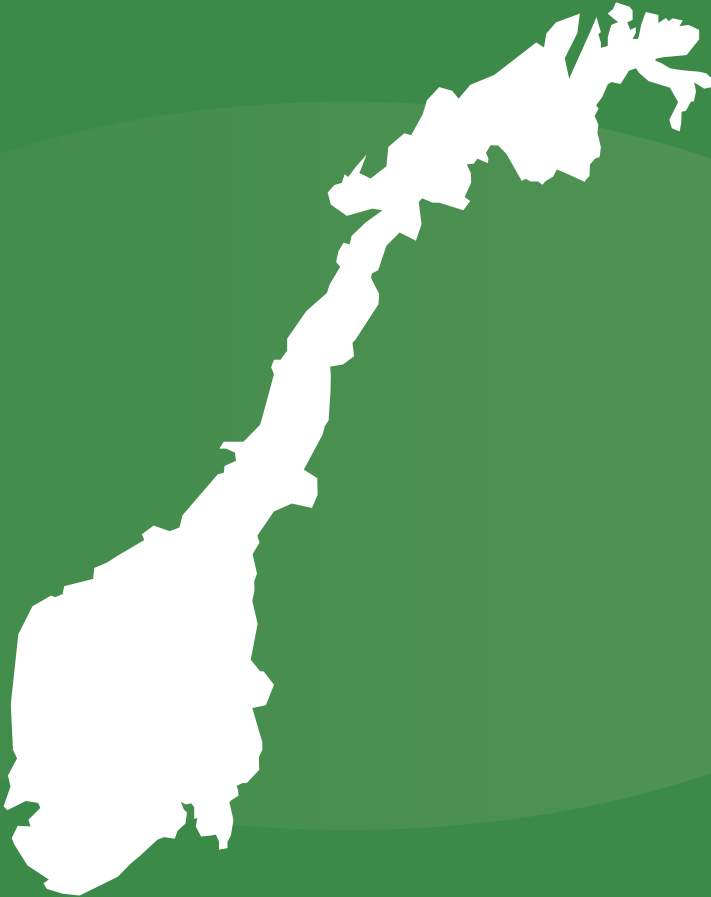


2022

Faglig veileder for utredning og behandling av hepatitt B



Norsk forening for infeksjonsmedisin, Norsk forening for medisinsk
mikrobiologi, Norsk gastroenterologisk forening, Norsk barnelegeforening
og Norsk forening for allmennmedisin i Den norske legeforening

Arbeidsutvalget

Asgeir Johannessen, Infeksjonsmedisinsk avdeling, Sykehuset i Vestfold, Tønsberg

Astrid Rojahn, Barneavdelingen, Oslo Universitetssykehus, Oslo

Dag Henrik Reikvam (leder), Infeksjonsmedisinsk avdeling, Oslo Universitetssykehus, Oslo

Helene Skjefte, Infeksjonsmedisinsk avdeling, Sykehuset Møre og Romsdal, Ålesund

Ida Tveter, Infeksjonsmedisinsk avdeling, Nordlandssykehuset, Bodø

John Willy Haukeland, Gastromedisinsk avdeling, Oslo Universitetssykehus, Ullevål, Oslo

Lars Normann Karlsen, Gastromedisinsk avdeling, Stavanger universitetssykehus, Stavanger

Rikard Rykkvin, Folkehelseinstituttet, Oslo

Sirin Johansen, Nordbyen legesenter, Tromsø

Svein Arne Nordbø, Avdeling for medisinsk mikrobiologi, St. Olavs hospital, Trondheim

Korrespondanse

Dag Henrik Reikvam

Infeksjonsmedisinsk avd.

Oslo universitetssykehus Ullevål

E-post: dagrei@ous-hf.no

Tlf.: 94858939

Innholdsfortegnelse

Arbeidsutvalget	2
Forord	4
Forord til revisjon 2022	4
1. Hvem har hepatitt B i Norge?	5
2. Hvordan smitter hepatitt B?	5
3. Hvem bør undersøkes med tanke på HBV-infeksjon?	5
4. Hvem skal henvises til spesialist?	7
5. Hvordan stille hepatitt B-diagnosen?	7
6. Hva er det naturlige forløpet av hepatitt B-virusinfeksjon?	9
7. Hvordan skal pasienter med HBV core-alene følges opp?	11
8. Hva er målet med hepatitt B-behandling?	12
9. Hvordan bestemme stadium av leverfibrose?	13
10. Hva er indikasjonen for hepatitt B-behandling hos voksne?	14
11. Hvordan behandle hepatitt B infeksjon med interferon?	16
12. Hvordan behandle hepatitt B med nukleosid/nukleotid-analoger?	17
13. Hvordan skal pasienter med hepatitt B og leversvikt behandles?	19
14. Hvordan kan reinfeksjon med hepatitt B etter levertransplantasjon forebygges?	19
15. Hvilken oppfølging krever immunsupprimerte med hepatitt B?	20
16. Hvilken oppfølging krever voksne hepatitt B pasienter?	22
17. Hvilke pasienter skal overvåkes for HCC og hvordan gjennomføre dette?	24
18. Hvilken oppfølging krever barn med hepatitt B?	25
19. Hva er indikasjonen for hepatitt B-behandling hos barn?	26
20. Hvordan skal hepatitt B behandles ved svangerskap?	28
Hepatitt B ved IVF behandling	28
21. Hvordan skal barn av HBsAg positive mødre behandles?	29
22. Hvordan skal HDV-infeksjon utredes og behandles?	30
Litteraturliste	32

Forord

Den norske legeforening har gjennom Norsk forening for infeksjonsmedisin, Norsk forening for medisinsk mikrobiologi, Norsk gastroenterologisk forening, Norsk barnelegeforening og Norsk forening for allmenntilleggsmedisin nedsatt et utvalg med oppgave å skrive en veileder for utredning og behandling av hepatitt B-virus (HBV)-infeksjon.

Hepatitt B er vanlig blant innvandrere til Norge. Det finnes nå effektiv behandling mot sykdommen, men ikke alle vil ha et så alvorlig forløp at behandling er påkrevet. Screening for hepatocellulært carcinom er nyttig for noen, men ikke alle har så høy risiko at et slikt tiltak er påkrevet. Vår kunnskap om det naturlige forløp av hepatitt B infeksjon er mangelfull og entydige råd om hvilke tiltak som bør tilbys hvilke pasienter kan derfor ikke gis. Denne veilederen gir uttrykk for det vi oppfatter som norsk konsensus om disse og andre spørsmål om hepatitt B.

Forord til revisjon 2022

Det har vært vårt inntrykk at denne veilederen siden 2017 har vært til stor nytte for norske leger og helsepersonell som behandler pasienter med hepatitt B. For at veilederen fortsatt skal være oppdatert og relevant, har det nå vært behov for en revisjon. Alle kapitlene har nå hatt en grundig gjennomgang. Strukturen og formatet er i all hovedsak bevart fra forrige versjon, men to kapitler er slått sammen, og det er lagt til et kapittel om hepatitt D-infeksjon. Referanser i fotnoter er fjernet og erstattet med en felles litteraturliste. I tillegg til inkorporering av ny kunnskap har vi søkt å gjøre kapitlene enda mer leservennlige ved å forenkle teksten og presentere mer av informasjonen i tabellform. Vi vil gjerne ha tilbakemeldinger om ting som kan forbedres ytterligere.

God lesning og lykke til i arbeidet for hepatitt B-pasientene deres!

Hilsen Arbeidsgruppen

1. Hvem har hepatitt B i Norge?

De fleste med kronisk hepatitt B i Norge har opprinnelse fra land med høy forekomst av hepatitt B.

Siden 1990 er omlag 17 000 personer meldt til Folkehelseinstituttet med kronisk hepatitt B, og i tiden 2015-2021 ble det gjennomsnittlig meldt 13 tilfeller årlig av akutt hepatitt B (MSIS.no).

Flesteparten av de med kronisk hepatitt B er innvandrere som er smittet som barn i hjemland hvor hepatitt B opptrer endemisk. Blant pasienter med hepatitt B i Norge er de vanligste opprinnelsesområdene Sørøst-Asia, Øst-Afrika og Øst-Europa. Personer av norsk opprinnelse er hovedsakelig blitt smittet gjennom seksuell kontakt og injiserende rusmiddelbruk.

2. Hvordan smitter hepatitt B?

Hepatitt B smitter gjennom seksuell kontakt eller kontakt med blod.

Hepatitt B-viruset (HBV) smitter direkte eller indirekte. Direkte kontaktsmitte skjer først og fremst gjennom seksuell- eller blodkontakt. Indirekte smitte skjer ved kontaminerte sprøytespisser og blodprodukter. Smitterisiko er korrelert med viruskonsentrasjon i blodet og blodvolumet man er eksponert for.

Det er stor risiko for perinatal smitte fra mor til barn når mor har kronisk hepatitt B. Slik maternell smitte er globalt den vanligste årsaken til kronisk infeksjon. Uten neonatal profylakse (vaksine og hepatitt B immunglobulin etter fødsel) vil opptil 90 % av barn født av HBeAg positive mødre bli smittet i forbindelse med fødsel.

3. Hvem bør undersøkes med tanke på HBV-infeksjon?

Alle personer med biokjemiske eller kliniske tegn på leversykdom og alle som tilhører en risikogruppe for smitte, bør undersøkes med tanke på HBV-infeksjon. I tillegg bør alle gravide testes for hepatitt B.

Alle med vedvarende forhøyet ALAT eller ASAT eller andre tegn til leversykdom bør utredes med hepatitt B-serologi.

Asylsøkere har ofte flere ulike legetilbud før de blir tildelt fastlege, og informasjon om hepatitt B-status er ofte utilgjengelig for fastlegen. Hepatitt B-serologi bør da tas på ny.

Pasienter som skal motta immunsuppressiv behandling utover kortvarige prednisolonkurer bør testes for hepatitt B-infeksjon fordi pasienter som har vært smittet har risiko for reaktivering av infeksjonen i forbindelse med behandlingen.

Det er grunn til å tro at 1 av 200 gravide i Norge har kronisk hepatitt B. Både fordi disse selv er i risiko for å utvikle komplikasjoner som kan forebygges, og fordi vertikal smitte av barnet effektivt kan forbygges, bør alle gravide testes med hepatitt B-serologi (anti-HBcore og HBsAg).

Alle donorer av celler og vev skal undersøkes for HBsAg og anti-HBcore. Alle blodgivere skal testes for HBsAg, samt anti-HBcore ved nyregistrering eller opphold i blodgivning på mer enn 6 måneder.

Personer som kan ha blitt utsatt for en mulig smitterisiko bør også undersøkes for hepatitt B markører (tabell 1).

Tabell 1. Grupper med høy forekomst av hepatitt B-infeksjon som bør utredes med hepatitt B serologi.

- Personer født eller oppvokst i mellom- eller høyendemisk område (de fleste land utenom Vest-Europa, Nord-Amerika og Australia)
- Barn født av mødre med kronisk hepatitt B
- Husstandsmedlemmer til personer med kronisk hepatitt B
- Seksualpartnere til personer med kronisk hepatitt B
- Personer som har hatt ubeskyttet sex i land med høy forekomst av hepatitt B
- Personer som selger seksuelle tjenester
- Menn som har sex med menn
- Personer som har hiv
- Personer som noen gang har hatt hepatitt C.
- Personer som har injisert rusmidler
- Personer som har sniflet rusmidler
- Personer som har fått tannbehandling, profesjonell barbering og lignende i mellom- og høyendemiske områder
- Personer som har fått tatovering under utilfredsstillende hygieniske forhold
- Personer som sitter i fengsel
- Personer som har vært utsatt for sprøytstikk ved uhell
- Personer som kan ha blitt utsatt for urene sprøyter i helsevesenet

- Pasienter i dialyse
- Mottakere av blodprodukter i land med høy forekomst av hepatitt B.
- Personer som skal ha immunsuppressiv behandling utover kortvarige prednisolonkurer.

4. Hvem skal henvises til spesialist?

Alle pasienter med akutt eller kronisk hepatitt B (HBsAg positiv) skal henvises til spesialist.

Ved akutt eller kronisk hepatitt B skal pasienten henvises til spesialist i infeksjons-sykdommer eller gastroenterologi. Barn med akutt eller kronisk hepatitt B skal henvises til barnelege.

Ved milde symptomer uten tegn til fulminant hepatitt er det ikke behov for innleggelse, men alle skal følges opp av spesialist til det er avklart om pasienten har kronisk infeksjon og hvilken fase eventuelt den kroniske infeksjonen befinner seg i.

5. Hvordan stille hepatitt B-diagnosen?

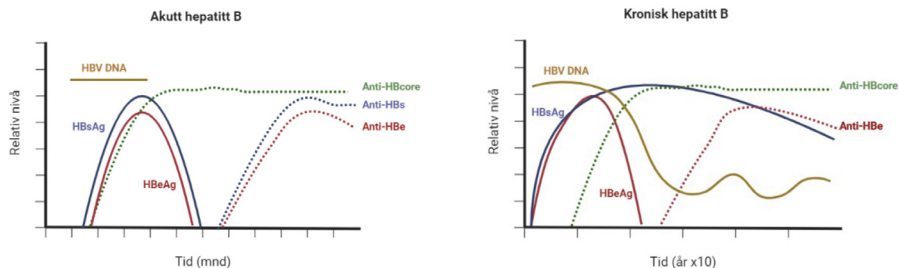
God diagnostikk og videre oppfølging av en kronisk hepatitt B virus-infeksjon er basert på et bredt utvalg av serologiske og virologiske markører. HBsAg påvist over mer enn 6 måneder bekrefter kronisk infeksjon.

Ved mistanke om hepatitt B-infeksjon undersøkes serum på HBsAg, anti-HBcore og anti-HBs. HBsAg påvist over mer enn 6 måneder bekrefter kronisk infeksjon.

Kliniske HBV-markører:

Hepatitt B surface-antigen (HBsAg), anti-hepatitt B surface (anti-HBs), anti-hepatitt B core (anti-HBcore), hepatitt B envelope-antigen (HBeAg), anti-hepatitt B envelope (anti-HBe) og HBV DNA-kvantitering. Se figur 1 for illustrasjon av dynamikken til de ulike markørene. Noen laboratorier tilbyr HBsAg kvantitering, HBV genotyping og resistenstesting.

Figur 1. Primære markørers dynamikk ved akutt (venstre) og kronisk (høyre) hepatitt B-infeksjon.



Ill.: Biorender.com

Tabell 2. Oversikt over diagnostiske markører for HBV-infeksjon og sannsynlig HBV-status.

	HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc	HBeAg	Anti-HBe	HBV-DNA	Tiltak
Ikke eksponert	-	-	-	-	-	-	Vaksinasjon
Vaksinert	- ¹	+	-	-	-	-	Ingen
Akutt infeksjon	+	-	+ ²	+	-	Høyt	Understøttende, evt. innleggelse
Kronisk (HBeAg+)	+	-	+	+	-	Høyt	Henv. til spesialist
Kronisk (HBeAg-)	+	-	+	-	-/+	Varierer	Henv. til spesialist
Gjennomgått inf	-	+	+	-	+/-	-	Ingen ³
Core-alene	-	-	+	-	+/-	Negativ eller lavt	Ingen ³ Obs. gravide ⁴

1. Personer som nylig har fått hepatitt B-vaksine kan teste svakt positiv på HBsAg i opptil flere uker, men har ingen andre HBV-markører, inklusiv HBV-DNA, til stede.
2. Prøve som er tatt i inkubasjonsfasen kan være anti-HBcore negativ.
3. Ved immunsuppressiv behandling skal alle som er anti-HBcore positive vurderes av spesialist mtp. risiko for reaktivering. Se kap. 15
4. Fødsler hos gravide som er core-alene, skal håndteres som ved kronisk infeksjon. Se kap. 7.

Indikasjon for de utvalgte analyser ved utredning og overvåking av behandling:

Viruskvantitering (HBV DNA):

Gjenspeiler replikasjonen og smittsomhet. Undersøkelsen kan sammen med andre diagnostiske tester angi infeksjonens fase og indikasjon for behandling. Høy virusmengde hos voksne er assosiert med økt risiko for å utvikle hepatocellulært carcinom (HCC). Viruskvantitering brukes for å overvåke effekten av antiviral behandling.

HBsAg kvantitering:

Undersøkelsen brukes til å monitorere effekt av interferonbehandling, som supplement til andre markører for å sannsynliggjøre inaktiv bærertilstand og for å vurdere sannsynlighet for tap av HBsAg ved seponering av behandling med nukleosid/nukleotid-analoger.

HBV genotyping:

HBV genotype predikerer respons på interferonbehandling ved HBeAg positiv hepatitt B (genotype A responderer best mens genotype D dårligst). Asiatiske pasienter med genotype C har høyere risiko for å utvikle HCC enn pasienter med genotype B. I tilfeller hvor behandlingsindikasjon er usikker kan eventuell påvisning av genotype C styrke indikasjonen.

Resistenspåvisning

Aktuelt ved primær non-respons eller virusgjennombrudd under behandling med nukleos(t)id-analoger, forutsatt god etterlevelse av behandlingen.

6. Hva er det naturlige forløpet av hepatitt B-virusinfeksjon?

HBV-infeksjon kjennetegnes av ulike faser med særegne karakteristika. I fravær av behandling vil 20-30% av pasienter med kronisk hepatitt B utvikle cirrhose eller hepatocellulært carcinom (HCC).

Hvorvidt infeksjon med HBV blir kronisk, avhenger av når i livet smitte finner sted. Ved smitte i nyfødtp perioden vil 90% få kronisk hepatitt B. Smitte i voksen alder fører til kronisk infeksjon hos <5%. Akutt hepatitt B er vanligvis en selvbegrensende sykdom, men 0,5-1% får et fulminant forløp.

Det kliniske bildet av kronisk HBV-infeksjon er fredelig, og symptomer opptrer svært sjelden før det har oppstått cirrhose eller HCC. Utvikling av cirrhose og HCC er sjelden før 30-årsalder, men risikoen øker deretter med økende alder, og uten behandling vil mellom 20 og 30% utvikle disse komplikasjonene.

Kronisk HBV-infeksjon forløper i ulike faser, avhengig av vertens immunrespons (Tabell 3). Ikke alle pasienter går gjennom alle disse fasene og varigheten av hver fase varierer. I 2017 ble det innført ny nomenklatur, og vi angir her både ny og gammel nomenklatur siden begge fortsatt er i bruk:

HBeAg positiv kronisk HBV-infeksjon (tidl. «immuntolerant fase»):

De fleste i denne fasen er barn og unge voksne. Disse er HBeAg positive, har svært høy virusmengde og normale transaminaser. Smittsomheten er meget høy i denne fasen.

HBeAg positiv kronisk hepatitt B (tidl. «immunreaktiv fase»):

HBeAg positive med forhøyede transaminaser. Tegn til inflammasjon vil sees histologisk. I denne fasen vil virusmengden fortsatt være høy, men fallende sammenlignet med tidligere. De fleste vil oppnå HBeAg-serokonversjon i løpet av få måneder med påfølgende suppressjon av HBV DNA, slik at pasientene går over til HBeAg negativ HBV-infeksjon («inaktiv bærer»). En viss andel vil imidlertid ikke oppnå immunkontroll og ender opp med HBeAg negativ kronisk hepatitt.

HBeAg negativ kronisk HBV-infeksjon (tidl. «inaktiv bærer»):

Dette representerer den største gruppen med kronisk HBV-infeksjon. Disse er HBeAg negative, har normale transaminaser og lav HBV DNA (< 2000 IU/ml). Det vil ikke foreligge inflammasjon histologisk. Pasienter som forblir i denne fasen har god prognose uten behandling, men progresjon til HBeAg negativ kronisk hepatitt B forekommer.

HBeAg-negativ kronisk hepatitt B (samme benevnelse som tidligere):

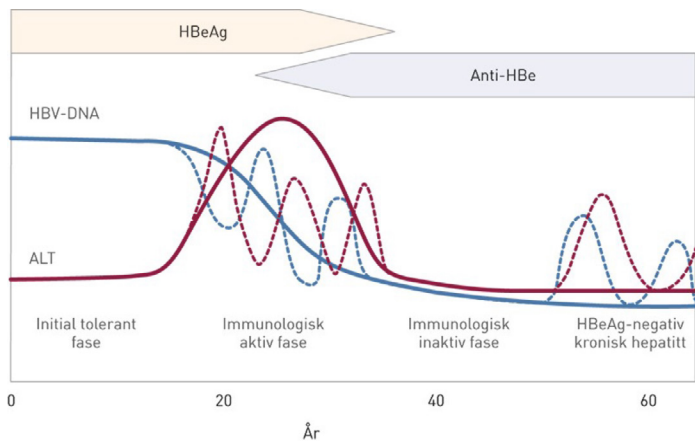
Disse pasientene har svingende høy virusmengde (> 2000 IU/ml) og transaminaseaktivitet over eller i øvre del av normalområdet. Det vil påvises tegn til inflammasjon histologisk.

Tabell 3. En skjematisk framstilling av de fire fasene av kronisk HBV-infeksjon.

	HBeAg positiv		HBeAg negativ	
	Kronisk infeksjon	Kronisk hepatitt	Kronisk infeksjon	Kronisk hepatitt
HBeAg	Positiv	Positiv	Negativ	Negativ
HBV DNA	>10 ⁷ IU/ml	10 ⁴ -10 ⁷ IU/ml	<2000 IU/ml ¹	>2000 IU/ml
ALAT	Normal	Forhøyet	Normal	Forhøyet ²
Lever sykdom	Ingen	Moderat/ alvorlig	Ingen	Moderat/ alvorlig
Tidl. terminologi	Immuntolerant	Immunreaktiv	Inaktiv bærer	HBeAg negativ kronisk hepatitt

1. Kan være 2000-20000 IU/ml hos enkelte pasienter. 2 Vedvarende eller intermitterende.

Figur 2. Skjematisk framstilling av de fire fasene av kronisk hepatitt B.



*Tidsskr Nor
Legeforen 2013;
133: 1717-21.*

7. Hvordan skal pasienter med HBV core-alene følges opp?

Friske core-alene pasienter krever som regel ingen videre oppfølging, men pasienten og deres fastlege må informeres om at det ved immun-suppresjon er risiko for reaktivering.

Individer med den serologiske profilen «core-alene» har anti-HBcore, mens verken anti-HBs eller HBsAg er påvisbart. Profilen kan reflektere ulike tilstander inkludert gjennomgått HBV-infeksjon med ikke lenger målbar anti-HBs, lavviremik infeksjon med ikke målbar HBsAg, «vindusfase» etter akutt infeksjon, falsk positiv anti-HBcore eller falsk negativ HBsAg (ved HBsAg mutasjoner).

Noen pasienter med core-alene kan ha påvisbart HBV DNA i lave konsentrasjoner («okkult infeksjon»). Alle med HBV core alene skal derfor undersøkes med HBV DNA ved diagnostetidspunkt. Ved klinisk mistanke om akutt infeksjon bør man også utelukke vindusfase ved å gjenta blodprøve på serologiske markører (HBsAg, anti-HBcore, og anti-HBs).

Friske core-alene pasienter krever som regel ingen videre oppfølging, men pasienten og deres fastlege må informeres om at det ved immunsuppresjon er risiko for reaktivering, se kap. 15.

Smittsomheten ved core-alene er veldig lav. Det er påvist smitte ved blodgivning og organtransplantasjon. Smitte ved seksuell kontakt anses som liten, men faste partnere bør tilbys vaksine.

Vertikal smitte ved core-alene status er beskrevet og barna skal ha den samme forbyggende behandling ved fødsel som kroniske bærere. Nyfødte av mor med HBV core alene skal behandles som barn av pasienter med kronisk infeksjon (HBsAg positive), se kap 21.

8. Hva er målet med hepatitt B-behandling?

Det ideelle utfallet er tap av HBsAg og serokonversjon til anti-HBs, men dette oppnås sjelden med behandling. Ved behandling med nukleosid/nukleotid-analoger er målet full virussuppresjon. Ved HBeAg positiv hepatitt vil serokonversjon til HBeAg negativ infeksjon være gunstig.

Hensikten med behandling er å forebygge cirrhose, dekompensasjon, HCC og vertikal smitte. Store kohortstudier viser en klar sammenheng mellom virusmengde og risiko for både cirrhose-utvikling og HCC. Når HBV-replikasjonen supprimeres av antiviral behandling, vil fibroseutviklingen stoppes og endog reverseres. Gevinsten av behandling er ikke like absolutt når det gjelder HCC, men etter minst 2 års antiviral behandling sees en signifikant nedgang i risiko for HCC sammenlignet med historiske kontroller.

Positiv HBeAg er forbundet med økt risiko for både cirrhose og HCC, mens serokonversjon til HBeAg negativ infeksjon med eller uten anti-HBe gir en forbedret prognose, især hvis dette skjer før 30-årsalder. Risikoen for komplikasjoner er imidlertid fortsatt betydelig hos pasienter med vedvarende virusmengde >2000 IU/ml.

Tap av HBsAg, med eller uten serokonversjon til anti-HBs innebærer i praksis at risiko for komplikasjoner er eliminert. Unntaket er pasienter som allerede har utviklet cirrhose, og som da fortsatt vil ha høy risiko for HCC.

9. Hvordan bestemme stadium av leverfibrose?

Stadium av leverfibrose ved kronisk HBV bør vurderes non-invasivt med lever-elastografi og/eller med serumbaserte fibrosemarkører. Terskelverdier for deteksjon av fibrosegrad F2 og F4 er henholdsvis >7,9 kPa og >11,7 kPa ved transient elastografi (TE). Leverbiopsi er kun unntaksvis nødvendig, men bør vurderes i tvilstilfeller.

Leverbiopsi er fortsatt gullstandard for stadiediagnostikk ved virale hepatitter. Det histologiske systemet METAVIR angir fibrosestadium (F0-F4) og inflammasjonsaktivitet (A0-A3) med høy inter-observasjonell pålitelighet forutsatt at biopsien har tilstrekkelig lengde. Leverbiopsi kan gi nyttig informasjon om relevant tilleggs-etologi. I de fleste tilfeller kan man imidlertid oppnå tilstrekkelig informasjon ved hjelp av non-invasive metoder.

Måling av leverens stivhet

Transient elastografi (TE) med FibroScan® regnes som standardmetoden og har gode testegenskaper for diagnostikk av signifikant fibrose (F2) og cirrhose (F4) ved virale hepatitter

Optimal terskelverdi for deteksjon av F2 og F4 er henholdsvis 7.9 kPa og 11.7 kPa. Ved TE korrelerer verdier i cirrhosespekteret (12-75 kPa) med graden av portal hypertensjon. 5-årsoverlevelsen hos pasienter med kronisk HBV er ca. 80 % ved leverstivhet >9 kPa og ca. 60 % ved leverstivhet >20 kPa.

Ultraljdbaserte metoder som Acoustic Radiation Force Impulse Imaging/point Shear Wave Elastography (ARFI/pSWE) og 2D-Shear Wave Elastography (2D-SWE) har fått økende anvendelse. Disse metodene har vist tilsvarende diagnostiske egenskaper, men grenseverdier for fibroseinndeling er ikke nøyaktig de samme som for TE.

Alle prosesser som øker leverens stivhet vil kunne gi falskt forhøyede verdier, og for TE gjelder følgende kvalitetskriterier: erfaren operatør, minst 10 vellykkede målinger, minst 2 timers fastende undersøkelse, lav grad av spredning (IQR/M <30%), XL-probe ved BMI >30, ALAT <100-200, samt fravær av ekstrahepatisk kolestase, leverstuvning/høyresidig hjertesvikt og pågående ekssessivt alkohol-konsum.

Serumbaserte fibrosemarkører

Enkle formler basert på rutineblodprøver har ikke alene tilfredsstillende testegenskaper til å estimere fibrorestadium nøyaktig, men sammen med annen informasjon kan disse testene likevel bidra til sikrere avklaring av fibrorestadium.

- $APRI = [(ASAT / \text{øvre normalgrense av ASAT}) / \text{trombocytter} \times 100]$.
- $FIB4 = (ASAT / \sqrt{ALAT}) \times (\text{alder} / \text{trombocytter})$.

Tabell 4. Grenseverdier til hjelp i estimering av serumbaserte fibrosemarkører. stadium

	APRI	FIB4
Signifikant fibrose er lite sannsynlig	< 0,5	< 1,3
Avansert fibrose/ cirrhose er sannsynlig	> 2,0	> 3,25

Konkordans mellom APRI, FIB4 og elastografi øker sannsynligheten for at den estimerte fibrosegrad er korrekt. Ved diskordans, eller når det av andre grunner er usikkerhet om fibrorestadium, bør leverbiopsi overveies.

FIB4 < 1,3 har god negativ prediktiv verdi og er spesielt godt egnet til å utelukke alvorlig fibrose.

10. Hva er indikasjonen for hepatitt B-behandling hos voksne?

Indikasjonen for behandling av kronisk HBV-infeksjon er moderat/høy viremi og med samtidig tegn til leverinflammasjon og/eller leverfibrose. Avansert fibrose eller cirrhose er separate behandlingsindikasjoner.

Virusmengde korrelerer med risikoen for utvikling av cirrhose og HCC og medfører økt risiko allerede ved HBV DNA >2000 IU/ml. Andre etablerte risikofaktorer for progressiv leversykdom er vedvarende leverinflammasjon (forhøyet ALAT), leverfibrose og positiv HBeAg.

Det har lenge hersket usikkerhet om lett forhøyet ALAT er en reell risikofaktor, men i en nylig randomisert kontrollert studie fant man en klar økt risiko for progresjon av leverfibrose hos pasienter med ALAT 1-2x øvre normalområde (40-80 U/L) og HBV DNA >2000 IU/ml. Denne studien ligger til grunn for endringene i denne behandlingsanbefalingen og forventes også å endre internasjonale retningslinjer.

Ved påvist cirrhose er det behandlingsindikasjon uavhengig av HBV DNA- eller ALAT-verdier. Disse pasientene skal alltid behandles med nukleosid/nukleotid-analoger. Gevinsten av behandling er stor også hos pasienter som allerede har utviklet cirrhose.

Cirrhose eller HCC hos førstegradslektninger, mannlig kjønn, høy alder, afrikansk opprinnelse, HBV genotype C, høyt alkoholkonsum, diabetes/hypertensjon/NAFLD og ko-infeksjon med HCV, HDV eller HIV øker risiko for leverkomplikasjoner og er tilleggssindikasjoner som skal tas med i vurderingen av behandlingsindikasjon.

Ved vellykket HBV behandling vil virusmengde supprimeres, ALAT normaliseres og risikoen for død, utvikling av cirrhose, leversvikt og HCC reduseres.

Tabell 5. Behandlingsindikasjon ved HBeAg positiv og HBeAg negativ kronisk hepatitt B.

Leverstivhet (kPa)	HBV DNA ¹ (IU/ml)	ALAT ¹ (U/l)	HBeAg	Behandlingsindikasjon
>11,7 ²	Påvisbart	Alle verdier	Alle verdier	Ja
8,0-11,7 ³	<2000	Alle verdier	Alle verdier	Nei ⁴
	>2000	Alle verdier	Alle verdier	Ja
≤7,9	<2000	Alle verdier	Alle verdier	Nei
			>2000	<40
	>2000	>40	Positiv	Betinget ^{5,6,7}
			Negativ	Ja
Positiv	Ja ⁸			

1. Ved gjentatte målinger bestemmes indikasjonen av høyeste målte verdi (dersom denne ikke har en annen åpenbar forklaring).
2. Tilsvarer METAVIR F4 eller sikre radiologiske, kliniske og biokjemiske tegn på cirrhose.
3. Tilsvarer METAVIR F2-F3.
4. Let etter annen årsak til leverfibrose. Skal måle HBV DNA hver 3.-6. mnd og starte antiviral behandling hvis HBV DNA overstiger 2000 IU/ml.
5. Følgende faktorer styrker indikasjonen for behandling: Cirrhose eller HCC hos førstegradslektninger, mannlig kjønn, høy alder, afrikansk opprinnelse, HBV genotype C, høyt alkoholkonsum, diabetes/hypertensjon/NAFLD og koinfeksjon med HCV, HDV eller HIV.
6. Leverbiopsi bør vurderes ved ALAT i øvre referanseområde, spesielt hos slanke individer der ALAT normalt er lav. Hvis METAVIR ≥A2 og/eller ≥F2, behandlingsindikasjon.
7. Hos HBeAg-positive høyviremiske pasienter >30 år, vurder behandling også ved ALAT <40 U/L.
8. Man kan avvente i 3-6 mnd for å se om det skjer en spontan HBeAg-serokonversjon med normalisering av ALAT. Hvis ikke normalisering av ALAT, så behandlingsindikasjon. Vurder pglIFN ved HBV genotype A.

11. Hvordan behandle hepatitt B infeksjon med interferon?

Pegylert interferon er et behandlingsalternativ som kan vurderes hos motiverte pasienter med høyest sannsynlighet for respons, primært unge HBeAg positive pasienter med genotype A og B og forhøyet ALAT. Pegylert interferon frarådes ved etablert cirrhose og er absolutt kontraindisert ved dekompensert leversykdom.

Interferonbehandling er en tidsbegrenset behandling som gir høyere serokonversjonsrate sammenliknet med nukleosid/nukleotid-analoger. Behandlings-effekten er imidlertid moderat, og med bakgrunn i bivirkningsprofil vil nukleosid/nukleotid-analoger være førstevalg hos de aller fleste pasienter. Interferonbehandling vil imidlertid kunne vurderes hos motiverte pasienter med størst sannsynlighet for respons, primært unge HBeAg positive pasienter med genotype A (og B).

Sannsynligheten for vellykket behandling av HBeAg-positive pasienter er avhengig av flere parametre: Pre-behandlingsstart HBV DNA $<10^8$ IU/ml, ALAT $>2x$ øvre referansegrense, histologisk inflammasjon Metavir $\geq A2$ og kvinnelig kjønn øker sannsynligheten for behandlingsrespons. Genotype A har best og genotype D dårligst behandlingsrespons.

For HBeAg negative pasienter har man mindre kunnskap om prediktorer for vellykket behandling, men også her er lav HBV DNA, høy ALAT, yngre alder, kvinnelig kjønn og genotype faktorer som øker sannsynlighet for respons.

Behandlingen gjennomføres med pegylert interferon- $\alpha 2a$ 180 μg /uke over 48 uker.

Monitorering under behandling bør inkludere:

- Hb, TPK, LPK inkl. nøytrofile samt ALAT hver 4. uke.
- TSH hver 3. måned frem til 3 måneder etter gjennomført behandling
- HBV DNA og HBsAg kvantitering etter 12, 24 og 48 uker.
- HBeAg/anti-HBe uke 12, 24 og 48 samt 6 og 12 måneder etter behandling for initalt HBeAg positive.

Effekt av behandling bør vurderes etter uke 12 og 24 og bør avsluttes ved manglende respons. Følgende stoppregler kan brukes for HBsAg positive pasienter:

- Behandling avsluttes etter 12 uker dersom:
 - o HBsAg kvantitering >20 000 IU/ml ved genotypene B/C
 - o Manglende fall i HBsAg-kvantitering etter behandlingsstart for genotypene A/D.
- Behandling avsluttes etter 24 uker for alle dersom HBsAg >20 000 IU/ml.

Behandlingstiden kan avsluttes før uke 48 dersom pasienten oppnår HBe-serokonversjon.

Pasienter bør følges med kontroller etter avsluttet behandling, initalt hver 3. måned, med tanke på relaps.

PegIFN kan utløse leverdekompensering og er bør ikke brukes ved cirrhose, graviditet, ukontrollert autoimmun sykdom, benmargssykdom og psykiatrisk sykdom.

12. Hvordan behandle hepatitt B med nukleosid/nukleotid-analoger?

Nukleosid/nukleotid-analoger foretrekkes fremfor pegylert interferon hos de fleste, og midler med høy barriere mot resistens (tenofovir eller entekavir) skal benyttes. Behandlingen er i utgangspunktet livslang, men behandlingsavbrudd kan vurderes i visse situasjoner.

Tenofovir disoproxil fumarat (TDF), tenofovir alafenamid (TAF) og entekavir er potente antivirale midler. De tolereres godt, har høy barriere mot resistens og er de nukleosid/nukleotid-analogene som skal benyttes. De eldre midlene (lamivudin, adefovir, telbivudine) gir rask resistensutvikling og skal ikke benyttes.

Kontroll av kreatinin/GFR, fosfat, urinstix og urin albumin/kreatinin-ratio anbefales før behandling og deretter årlig. HBV DNA bør monitoreres hver 3. måned i den første tiden etter oppstart av behandlingen, men sjeldnere når full virussuppresjon og god etterlevelse er bekreftet. HBsAg kontrolleres årlig, mens HBeAg/anti-HBe bør sjekkes halvårlig hos HBeAg positive pasienter.

Primær non-respons eller stigende virusmengde under behandling skyldes nesten alltid dårlig etterlevelse. Resistens er meget sjelden: 0% for TDF og 1,2% for entekavir etter 5 års behandling.

TAF har likeverdig antiviral effekt som TDF, og antagelig marginalt færre langtidsbivirkninger (nyretoksitet og osteopeni), men den kliniske relevansen av disse mulige langtidsbivirkningene er uvis.

Behandlingstiden for nukleosid/nukleotid-analoger er udefinert, og pasient og lege bør være forberedt på livslang behandling.

I visse situasjoner kan man **vurdere å stoppe behandlingen** hos immunkompetente pasienter:

Tap av HBsAg med eller uten serokonversjon til anti-HBs: behandlingsmålet er nådd, og det er trygt å stoppe. Kontroll av ASAT/ALAT og HBsAg anbefales etter 1, 2, 3, 6 og 12 mnd. siden sero-reversjon forekommer. Hvis HBsAg er negativ etter 12 mnd., trengs ingen videre oppfølging.

HBeAg positiv hepatitt med serokonversjon til HBeAg negativ infeksjon. Hos pasienter som aldri har hatt tegn til avansert fibrose (F3) eller cirrhose (F4) kan man vurdere å seponere tenofovir eller entekavir etter 12 mnd. konsolidering. Opp mot halvparten vil få tilbakefall med virusstigning over 2000 IU/ml og av og til sero-reversjon til HBeAg. Blodprøver (ASAT, ALAT, HBV DNA, HBeAg) må derfor følges regelmessig (1, 2, 3, 6, 9 og 12 mnd). Re-start av behandling vurderes etter vanlige kriterier som hos behandlingsnaive. Kvantitativ HBsAg <300 IU/ml og alder <50 år ved HBeAg serokonversjon predikerer varig remisjon.

HbeAg negativ hepatitt med langvarig virussuppresjon: Hos pasienter som aldri har hatt tegn til avansert fibrose (F3) eller cirrhose (F4), kan man vurdere å seponere tenofovir eller entekavir dersom HBV DNA har vært fullt supprimert i minst 2 år. Stopp av antiviral behandling kan fremskynde HBsAg-tap, og sannsynligheten for dette er størst hos de med lav kvantitativ HBsAg (<100 IU/ml). Etter stopp av NA-behandling vil de aller fleste få stigning i HBV DNA, og en betydelig andel vil få klinisk tilbakefall med ALAT-flare. Blodprøver (ASAT, ALAT, HBV DNA) må derfor følges regelmessig (1, 2, 3, 6, 9 og 12 mnd., deretter hver 3.-6. mnd). Re-start av behandling vurderes etter vanlige kriterier som hos behandlingsnaive i påvente av studier som kan belyse dette.

13. Hvordan skal pasienter med hepatitt B og leversvikt behandles?

Pasienter med alvorlig leversvikt som følge av akutt HBV-infeksjon eller reaktivering anbefales behandlet med nukleosid/nukleotid-analoger.

Mer enn 95 % av voksne med akutt HBV blir spontant friske. En liten andel (<0,5 %) utvikler alvorlig leversvikt (def.: INR >1,5), eventuelt i tillegg et protraisert forløp med ikterus, encephalopati og ascites. Kohortstudier tyder på at tidlig behandling med NA kan hindre utvikling av fulminant leversvikt. Behandling sent i forløpet ser ut til å være lite effektivt.

Alle med alvorlig leversvikt som følge av akutt HBV-infeksjon eller reaktivering anbefales behandlet med nukleosid/nukleotid-analog. Entekavir, TDF eller TAF synes å være like effektive og like sikre.

14. Hvordan kan reinfeksjon med hepatitt B etter levertransplantasjon forebygges?

Alle pasienter med HBV-relatert leversykdom som er aktuelle for transplantasjon skal behandles med nukleosid/nukleotid-analog. Pasienter som transplanteres med påvisbart HBV DNA og/eller positiv HBsAg skal behandles med hepatitt B-immunglobulin i tillegg til NA.

Pasienter med kronisk HBV på venteliste til levertransplantasjon skal behandles med entekavir eller tenofovir for å oppnå ikke-detekterbart HBV DNA på transplantasjonstidspunktet. Dette vil redusere risiko for graftinfeksjon. Behandling med NA er livslang.

Pasienter med aktivt replikerende virus (dvs. påvisbart HBV DNA og/eller pos HBsAg) skal i tillegg til entekavir eller tenofovir behandles med hepatitt B-immunglobulin. Sistnevnte gis på basis av målt anti-HBs titer, slik at følgende nivåer opprettholdes;

- 300 IU/ml 0-14 dager etter transplantasjonen
- 100 IU/ml etter dette i minst 1-2 år

HBsAg negative pasienter som mottar lever fra HBsAg negativ, men anti-HBcore positiv donor, skal behandles livslangt med entekavir eller tenofovir for å hindre reaktivering.

Pasienter som er anti-HBcore- og/eller anti-HBs positive har liten risiko for de novo HBV infeksjon dersom de mottar lever fra HBsAg negativ, men anti HBcore positiv donor. Om disse likevel skal behandles med nuklesid/nukleotid-analog profylaktisk er omdiskutert.

Ved behandling av levertransplanterte bør man bruke nuklesid/nukleotid-analog med minst risiko for nefrotoksisitet dvs. entekavir eller TAF.

15. Hvilken oppfølging krever immunsupprimerte med hepatitt B?

Alle pasienter som skal utsettes for immunsuppresjon må screenes for serologiske markører for hepatitt B infeksjon. Pasienter med moderat til høy risiko for reaktivering skal ha nukleosid/nukleotid-analog under immunsuppresjonsbehandlingen til 6-12 måneder etter avsluttet behandling.

Alle personer som har vært smittet med hepatitt B (def.: anti-HBcore positive) vil kunne oppleve reaktivering av hepatitt B ved immunsuppresjon. Dette gjelder ikke bare de som har HBsAg, men også de som er HBsAg negative. Reaktivering defineres som 100x stigning av sirkulerende HBV DNA eller konvertering fra HBsAg negativ til HBsAg positiv tilstand. Reaktiveringen ledsages ofte av inflammasjon med ALAT-stigning og kan gi fulminant hepatitt og død.

Risikoen for reaktivering varierer fra <1% til > 80% avhengig av HBV-infeksjonens status før den immunsupprimerende behandlingen og graden av immunsuppresjon. HBsAg positive har større risiko for reaktivering enn HBsAg negative. Tilstedeværelse av anti-HBs reduserer risiko for reaktivering, men inngår ikke i risikostratifisering. B-celle-deplesjon med anti-CD20 og hematopoetisk stamcelletransplantasjon er de formene for immunsuppresjonen som gir størst risiko for HBV reaktivering. Prednisolon-behandling med doser >20 mg/d >4 uker medfører også stor risiko for reaktivering, mens kortvarige prednisolonkurer og behandling med azatioprin og metotrexat medfører mindre risiko.

Behandling av kronisk hepatitt C med direct-acting antivirals (DAA) og alle former for behandling av hepatocellulært carcinom medfører også risiko for HBV-reakivering. Nyere studier har vist at pasienter som er HBsAg positive og får behandling med immun checkpoint inhibitorer (f.eks. PD-1-hemmere) har moderat til høy risiko for reaktivering og bør har profylaktisk behandling.

Pasienter som er anti-HBcore negative bør om mulig vaksineres før behandling.

Alle pasienter som skal ha immunsuppressiv eller cytotoksisk kjemoterapi, skal utredes med anti-HBcore og HBsAg og og risikostratifiseres etter tabell 6 under.

Tabell 6. Risikostratifisering og tiltak ved immunsuppressiv behandling.

Type immunsuppresjon	HBV-status	
	HBsAg + Anti-HBcore +	HBsAg - Anti-HBcore +
<ul style="list-style-type: none"> • Hematopoetisk stammcelle- transplantasjon • Anti-CD20 (f.eks. rituximab) 	Profylakse (Svært høy risiko)	Profylakse (Moderat risiko)
<ul style="list-style-type: none"> • Prednisolon >20 mg/d >4 uker • Anti-CD52 (f.eks. alemtuzumab) 	Profylakse (Høy risiko)	Monitorer (Lav risiko)
<ul style="list-style-type: none"> • Cytotoksisk kjemoterapi • Immunsupp. etter organtransplantasjon • Anti-TNFα • All øvrig immunsuppresjon ikke spesifisert i andre rubrikker. 	Profylakse (Moderat risiko)	Monitorer (Svært lav risiko)
<ul style="list-style-type: none"> • Metotreksat • Azatioprin 	Profylakse (Lav risiko)	Monitorer (Svært lav risiko)
<ul style="list-style-type: none"> • DAA-behandling mot HCV 	Profylakse	Monitorer
<ul style="list-style-type: none"> • Immune checkpoint inhibitorer 	Profylakse	Monitorer

Risiko for HBV-reakivering uten profylakse: Svært høy >20%, høy 11-20%, moderat 1-10%, lav <1%.

Profylakse innebærer entekavir eller tenofovir fra umiddelbart før immunsuppresjon til 6 måneder etter avsluttet immunsuppresjon (12 måneder ved bruk av rituximab eller hematopoetisk stammcelletransplantasjon).

Monitorering. Pasienter som er anti-HBcore positive, men hvor man ikke finner indikasjon for profylaktisk behandling med NA bør monitoreres med HBV DNA og ALAT hver 3. måned til 12 mnd. etter avsluttet behandling

16. Hvilken oppfølging krever voksne hepatitt B pasienter?

Alle pasienter med nypåvist HBsAg skal vurderes av spesialist i infeksjons-sykdommer, barnemedisin eller gastroenterologi. Den videre oppfølgings-frekvensen og innholdet av denne er avhengig av infeksjonens fase, aktivitet og behandlingsstatus. HBeAg negativ kronisk infeksjon («inaktiv bærer») kan følges opp hos sykepleier på spesialistpoliklinikk eller hos fastlegen.

Spesialistens oppgave er å avgjøre hvilken fase infeksjonen er i, om det er holdepunkter for cirrhose og behandlingsindikasjon.

Parametere som skal vurderes:

Anamnese:

Etnisitet, alder, leversykdom hos førstegradsslektninger, diabetes, alkoholkonsum, levertoksiske medikamenter, HBV status hos husstandsmedlemmer og seksualkontakter.

Medisinsk biokjemi:

Hb, LPK, TPK, ALAT, ASAT, Bilirubin, INR, Albumin, ALP, alfa-føtoprotein, kreatinin, HbA1c.

Serologi/virologi:

Anti-HBcore, HBsAg, anti-HBs, HBsAg-quantitering (qHBsAg), HBeAg, anti-HBe, HBV DNA-quantitering, HBV genotype der det får konsekvens for oppfølging/ behandling, anti-HDV, HAV IgG, HIV- og HCV-tester. *Non-invasiv leverstivhetsmåling.*

Personer med kronisk HBV-infeksjon skal testes for ko-infeksjoner med hepatitt C-virus, hepatitt D-virus, og HIV. I tillegg tas immunstatusprøve på hepatitt A IgG for å avgjøre om det er indikasjon for hepatitt A-vaksine.

Videre oppfølging:

Hvis pasienten er HBeAg negativ og har ALAT <40 U/L, HBV DNA, <2000 IU/ml og elastografi <7,9 kPa ved første konsultasjon, gjentas blodprøver (HBV DNA og ALAT) minst 3 ganger med minst 3 måneders mellomrom over 12-18 mnd. Dersom alle målinger viser ALAT <40 U/L og HBV DNA < 2000 IU/ml, har pasienten kronisk HBeAg negativ infeksjon («inaktiv bærer») og kan følges av sykepleier på en spesialistklinikk eller av fastlege med årlige kontroller med måling av HBV DNA og ALAT. Ved senere påvisning av HBV DNA >2000 IU/ml og/eller ALAT >40 U/L skal pasienten pånytt av sees av spesialist.

Øvrige pasienter som ikke har indikasjon for behandling følges med blodprøver (ALAT, HBV DNA, og eventuelt HBeAg og anti-HBe) hver 3.-6. måned og årlig konsultasjon hos lege (se tabell 7 samt kapitler 11-13). Elastografi kan gjentas hvert 3.-5. år, hyppigere dersom tegn til leverpåvirkning og ved HBeAg pos infeksjon.

Oppfølging hos fastlege:

Dersom oppfølging overføres til fastlege, må klar informasjon om innhold i oppfølging framgå av epikrisen:

- Pasienten bør kontrolleres årlig med blodprøver ALAT og HBV DNA kvantitering.
- Dersom HBV DNA >2000 eller ALAT >40, rehenvises pasienten til spesialist.
- Nye faste seksualpartnere eller husstandsmedlemmer bør tilbys screening for hepatitt B og evt. vaksine ved manglende immunitet.
- Pasienten må få beskjed om selv å bestille time hos fastlegen.

Tabell 7.

Pasientkategori	Blodprøve-kontroll hver 3.-6. mnd., legekonsultasjon hver 12. mnd. ved spesialist-poliklinikk	Blodprøve-kontroll hver 6.-12. mnd., legekonsultasjon hver 12. mnd ved spesialist-poliklinikk	Kontroll hver 12. mnd. evt. hos fastlege eller sykepleier ved spesialist-poliklinikk HBV DNA og ALAT
Ubehandlet			
Nyhenviste første 12-18 mnd. av oppfølgingen	x		
ALAT >40, (HBeAg positiv eller HBeAg negativ hepatitt)	x		
HBeAg positiv infeksjon (ALAT stabilt <40)		x	
HBeAg negativ infeksjon («inaktiv bærer») ¹			x
På behandling			
Pågående pegINF	x		
Pågående NA fram til virologisk supprimert og ALAT normalisert	x		
Pågående NA og virologisk supprimert og ALAT i referanseområdet		x	

1. HBV DNA < 2000 IU/ml OG ALAT < 40 U/l ved tre påfølgende anledninger over 12-18 mnd. med >3 mnd. mellomrom eller qHBsAg < 1000.

17. Hvilke pasienter skal overvåkes for HCC og hvordan gjennomføre dette?

Overvåking for HCC vurderes hos alle med levercirrhose og hos menn over 55 år med leverstivhet >7,9 kPa. For andre pasienter med kronisk HBV kan overvåking være aktuelt når det foreligger særlige risikofaktorer. Overvåking gjennomføres hver 6. måned med ultralyd eventuelt kombinert med alfaføtoprotein.

Prognosen ved hepatocellulært carcinom (HCC) er dårlig når diagnosen stilles i symptomatisk fase, men betydelig bedre ved diagnose i tidlig asymptomatisk fase. Det er vist at regelmessig overvåking med ultralyd, evt. kombinert med måling av alfaføtoprotein (AFP), er kostnadseffektivt og reduserer mortalitet hos pasienter med økt risiko for HCC. Levercirrhose er viktigste risikofaktor for HCC. Dette gjelder også ved kronisk HBV-infeksjon.

Det er kostnadseffektivt å overvåke pasienter med årlig risiko for HCC >1,5 %. Derfor bør de med cirrhose (klinisk bedømt eller ved leverstivhet > 11,7 kPa), menn eldre enn 55 år med leverstivhet > 7,9 kPa og andre pasienter med leverstivhet >7,9 kPa som har en eller flere andre risikofaktorer (afrikansk etnisitet, diabetes/hypertensjon/NAFLD, HCC hos 1. gradsslektning, genotype C eller alkohol-overforbruk) overvåkes med tanke på HCC utvikling. Unntaksvis kan overvåking være aktuelt ved leverstivhet <7,9 kPa når det foreligger multiple risikofaktorer, spesielt hos pasienter over 40-50 år. Blant pasienter som behandles med nukleosid/nukleotid-analog, vil leverstivheten ofte reduseres over tid. Som beslutningsgrunnlag for om pasienter skal tilbys HCC-overvåking, skal man fortrinnsvis legge til grunn resultat av leverstivhetsmåling før igangsatt antiviral behandling. Hvis det utfra ovenstående er tvil om indikasjon for HCC-overvåking, kan man støtte seg på at baseline FIB-4-verdi < 1,3 indikerer svært lav HCC-risiko

Når potensielt kurativ terapi ikke er mulig pga høy alder, komorbide tilstander eller ved Child-Pugh C der transplantasjon ikke er aktuelt, er overvåking ikke indisert.

Overvåking gjøres hver 6. måned med ultralydundersøkelse av lever eventuelt kombinert med måling av AFP. AFP alene har begrensede testegenskaper og skal aldri brukes som eneste overvåkningsmarkør. AFP gir både mange falske negative (enkelte HCC-fenotyper gir lite eller ingen AFP-stigning) og falske positive (ved pågående hepatisk nekroinflammasjon). AFP kan være nyttig i fravær av aktiv hepatitt, som ved supprimert HBV-infeksjon. Seriemålinger over tid gjør det også mulig å påvise relative økninger AFP-nivået.

HBV-pasienter med indikasjon for HCC-overvåking bør følges ved gastroenterologisk eller infeksjonsmedisinsk poliklinikk hver 6. mnd. Ultralyd bør utføres av enten kliniker med ultralyderfaring eller av radiologisk avdeling som man etablerer gode samarbeidsrutiner med. Gastroenterolog eller infeksjonslege skal være ansvarlig for HCC-overvåkingen.

Ved påvisning av en suspekt lesjon ved ultralyd er det viktig med korrekt avklaring. Lesjoner < 1 cm bør kontrolleres med ny ultralyd innen 4 mnd. Ved større lesjoner brukes flerfase CT og/eller MR samt kontrastforsterket ultralyd for å se etter arteriell oppladning og venøs utvasking. Ved tvil om lesjonens karakter ved lesjoner >1 cm skal det være lav terskel for rask avklaring med biopsi slik at man unngår unødvendig tumorvekst og dermed tap av kurative muligheter. Evaluering av lesjoner må gjøres ved avdelinger som har erfaring med utredning av lever-tumores.

18. Hvilken oppfølging krever barn med hepatitt B?

Barn med kronisk hepatitt B krever oppfølging hos barnelege. Det er oftest adekvat med kontroll hver 6. til 12. måned.

Majoriteten av vertikalt smittede barn har kronisk HBeAg positiv infeksjon («immuntolerant fase») med høy virusmengde (ofte $>2 \times 10^7$ IU/ml) og ALAT innen normalområdet. De er friske med normal tilvekst og har vanligvis ingen symptomer eller kliniske tegn på leversykdom. De histologiske forandringene er minimale og avansert fibrose eller cirrhose er svært sjeldent, men barn med hepatitt B har ubehandlet en høy livstidsrisiko for å utvikle sekvele, med en 20-30 % risiko for død pga cirrhose eller hepatocellulært carcinom. Serokonvertering til HBeAg negativ infeksjon skjer hos 2-5 % per år med en klar økt tendens i puberteten. Dette betyr at en stor andel av de vertikalt smittede blir HBeAg negative før de blir voksne.

Barn med **kronisk HBeAg positiv eller negativ infeksjon uten tegn til aktiv hepatitt** («immuntolerant fase» eller med «inaktivt bærer») bør følges med kontroll hver 6. til 12. mnd.

Pasienter med **HBeAg positiv hepatitt** («immunreaktiv fase») bør kontrolleres hver 3. måned til de kommer over i inaktiv HBeAg negativ fase. Behandling må vurderes hvis den immunaktive fasen vedvarer utover 6-12 måneder.

Blodprøver ved kontroll: Hb, LPK, TPK, ASAT, ALAT, Bilirubin, INR, Albumin, ALP, alfa-føtoprotein, kreatinin, HBeAg, anti-HBe.

I immunreaktiv fase følges også HBV DNA kvantitativt. Det er ikke nødvendig å kvantitere virus i immuntolerant fase. Alle vil ha høy virusmengde i denne fasen og dersom ALAT er normal, påvirker ikke virusnivået avgjørelsen om behandling. Det er ikke etablert en øvre normalgrense for ALAT hos barn, men vi anbefaler at 40 IU/L benyttes.

Risikoen for utvikling av HCC er svært lav i barnealder, og halvårlig screening for HCC med ultralyd anbefales kun for de som har utviklet cirrhose. Leverelastografi er et valid mål for leverfibrose også hos barn.

19. Hva er indikasjonen for hepatitt B-behandling hos barn?

Vurder behandling av HBeAg positive barn med ALAT over 60 U/L i mer enn 6 måneder. Målet med behandlingen er HBeAg serokonvertering.

Det er relativt sjeldent indikasjon for behandling i barneårene. Barn som går over i immunaktiv fase serokonverterer oftest spontant til anti-HBe, men dette kan ta mange måneder.

Det er indikasjon for behandling ved:

- HBeAg positive barn med aktiv hepatitt («immunreaktiv fase») med ALAT > 60 U/L i mer enn 6 måneder dersom elastografi viser moderat til alvorlig fibrose (>7,9 kPa) eller det er positiv familieanamnese på HCC.
- HBeAg negativ hepatitt med vedvarende forhøyet ALAT.

Det anbefales ikke behandling dersom ALAT er <10 ganger øvre referanseområde og HBV DNA er lav eller fallende. Disse barna observeres tett og vil med stor sannsynlighet serokonvertere spontant.

Målet for behandlingen er å stoppe den inflammatoriske prosessen i leveren tidlig og hemme utvikling av fibrose.

Hvordan behandle barn med nukleosid/nukleotid-analoger?

Tenofovir disoproxil fumarat (TDF), tenofovir alafenamid (TAF) og entekavir er potente antivirale midler som også er godkjent til barn. Behandlingen har lite bivirkninger og høy barriere mot resistens, men man oppnår sjeldent tap av HBeAg og behandlingen er derfor ofte livsvarig. TDF kan gi redusert bentetthet og nyresvikt slik at det anbefales kontroll av kreatinin/GRF, fosfat og urin albumin/kreatinin ratio før oppstart av behandling og deretter årlig.

- TDF og TAF er begge godkjent fra > 12 års alder eller >35 kg,
 - o Dosering: Tablett Tenofovir disoproxil (TDA): 245 mg x 1;
 - o Tablett Tenofovir alfenamide (TAF): 25 mg x 1
- Entekavir er godkjent fra 2 års alder og gis per oralt 1 gang daglig:
 - o 2 år mikstur 0,05 mg/ml: 0,015 mg/kg
 - o >12 år, tablett 0,5 mg, 1 tablett daglig

Oppfølging på behandling: Kontroll av blodprøver hver 3. måned det første året på behandling, deretter hver 6. mnd.: ASAT, ALAT, HBV DNA, elektrolytter, urea, kreatinin. HBs- og HBeAg årlig. Varigheten av behandlingen er ikke endelig definert, men kan seponeres 12 mnd etter eventuell HBeAg serokonvertering og oppnådd HBV DNA negativitet. Enkelte vil foretrekke å behandle til HBsAg negativitet, spesielt dersom det var påvist alvorlig fibrose før oppstart av behandling.

Etter seponering av behandling anbefales oppfølging hver 3. måned i minst 1 år for å fange opp eventuelt residiv av viremi, stigning i ALAT og klinisk dekompenisering. Målet for behandlingen er serokonvertering til anti-HBe, dette reduserer graden av smittsomhet og sannsynligvis også risikoen for utvikling av cirrhose og HCC.

Hvordan behandle barn med pegylert interferon?

PegIFN kan gis til barn over 3 år med HBeAg positiv hepatitt dersom det ikke foreligger kontraindikasjoner. Behandlingen gjennomføres med PEG-INF alfa 2a 180 µg/1,73 m²/uke subkutant i 48 uker.

Hos de fleste vil nukleosid/nukleotid-analoger være å foretrekke framfor pegIFN. Fordelene med pegIFN fremfor nukleosid/nukleotid-analoger er at behandlingstiden er definert, det er mulig å oppnå HBe-serokonversjon og det er ingen risiko for resistensutvikling. Behandlingen er assosiert med hyppige bivirkninger som f.eks. artralgi, myalgier, irritabilitet, hodepine, svimmelhet, svekket konsentrasjonsevne og veksthemming.

PegIFN har moderat effekt. Av 111 behandlede barn oppnådde 25,7% tap av HBeAg, 8,9 % tap av HBsAg, 28,7 % hadde HBV DNA < 2000 IU/mL og 51,5 % normalisering av ALAT 24 uker etter avsluttet behandling. Positiv respons på behandling defineres som tap av HBeAg og ikke påvisbart virus. Etter avsluttet behandling må man følge opp i minimum 12 måneder da serokonverteringen kan være forsinket.

20. Hvordan skal hepatitt B behandles ved svangerskap?

Alle gravide bør testes for HBV infeksjon med HBsAg og anti-HBcore. Det anbefales antiviral behandling for å redusere risikoen for perinatal smitte av hepatitt B til alle HBsAg positive gravide med HBV DNA > 200 000 IU/ml uavhengig av ALAT-verdi. Vurdering av indikasjon for behandling av hepatitt B i svangerskapet følger for øvrig vanlige kriterier. Ved indikasjon for behandling bør tenofovir disproxilfumarat (TDF) benyttes.

Smitten skjer først og fremst i forbindelse med fødsel. Risikoen for smitte øker med økende HBV DNA konsentrasjon og er større hos HBeAg positive mødre enn hos HBeAg negative.

Antiviral behandling ved HBV DNA nivåer > 200.000 IU/ml, kombinert med immunglobulin og vaksine til barnet reduserer risikoen for vertikal smitte sammenlignet med kun å gi barnet immunglobulin og vaksiner. Med hensyn til vertikal smitte er det trygt for HBsAg positive mødre å føde vaginalt. Amming anses trygt, dersom barnet har fått postnatal profylakse etter gjeldende anbefalinger.

Alle gravide som er HBsAg positive, skal vurderes av infeksjonsmedisiner i svangerskapet. Det bør tas HBV DNA kvantitering, anti-HBe, HBeAg og leverprøver. Ny kontroll av HBV DNA i 24. til 28. svangerskapsuke. Det anbefales behandling av alle gravide med HBV DNA > 200.000 IU/ml fra start av siste trimester. Behandlingen kontinueres i 4- 12 uker post partum hvis det ikke foreligger selvstendig indikasjon for fortsatt behandling. Tenofovir diproxilfumarat (TDF) benyttes på denne indikasjonen grunnet god antiviral effekt, høy resistensbarriere og sikkerhet. Indikasjon for antiviral behandling er ellers de samme hos gravide som hos ikke-gravide. Ved mild sykdom og lav virusmengde, kan man vurdere å utsette oppstart av behandling til etter fødsel.

Hepatitt B ved IVF behandling:

Par med infertilitet hvor en eller begge parter er HBsAg positive, kan henvises for smitte-IVF (SIVF) til Nasjonalt senter for assistert befruktning ved potensiell blodsmitte ved Reproduktiv avdeling, OUS.

HBsAg pos partner vurderes av infeksjonsmedisiner eller gastroenterolog. Vurderingen vedlegges henvisningen.

Dersom en av partene er smitteførende, må immunitet hos partner fastslås og partner vaksineres, dersom denne ikke er immun.

Ved anti-HBcore positiv alene («core-alene»), er henvisning til SIVF ikke nødvendig.

Vurdering av oppstart behandling for hepatitt B ved infertilitet, følger ellers vanlige retningslinjer.

21. Hvordan skal barn av HBsAg positive mødre behandles?

Barn født av HBsAg positive mødre skal ha hepatitt B immunglobulin og vaksine innen 24 timer etter fødsel, ved 4 uker og ved hhv 3, 5 og 12 måneders alder.

Hepatitt B immunglobulin og vaksine gis til barnet innen 24 timer etter fødsel. Vaksine gjentas etter 4 uker. Barnet skal ha seksvalent vaksine inkludert hepatitt B ved 3, 5 og 12 mnd. alder, dette er en del av barnevaksinasjonsprogrammet. Det tas anti-HBs, anti-HBcore og HBsAg i regi av fastlege/helsestasjon 1-3 mnd etter siste vaksinedose.

Tabell 8. Tolkning av hepatitt B serologi hos barn.

- HBsAg og/eller anti-HBcore positiv: barnet er smittet
- Anti-HBcore negativ/HBsAg negativ/Anti-HBs >10 IU/l: barnet er ikke smittet og vaksineringsen vellykket.
- Anti-HBcore negativ/HBsAg negativ/Anti-HBs < 10 IU/l. Vaksineringsen er ikke vellykket, og det er indikasjon for 3 nye vaksinedoser.

22. Hvordan skal HDV-infeksjon utredes og behandles?

Alle personer med aktiv hepatitt B-infeksjon (HBsAg positive) må utredes for samtidig hepatitt D-virus(HDV)-infeksjon. HDV-infeksjon forsøkes behandles med pegylert interferron-alfa2a 180 µg/uke i 48 uker samtidig som behandlingen av HBV er optimalisert. Behandlingen og oppfølging av HDV bør sentraliseres.

HDV er et RNA-virus der arvematerialet er pakket inn i HBsAg fra HBV. Opptak av HDV i hepatocytter skjer gjennom interaksjon mellom HBsAg og NTCP-reseptoren på hepatocyttoverflaten. Replikasjonen av HDV-RNA skjer uavhengig av HBV-proteiner, men HDV er avhengig av samtidig transkripsjon og translasjon av HBsAg for å lage nye infeksjose virioner.

Estimatene på forekomsten av HDV-infeksjon varierer mellom 12-60 mill. personer globalt. Det er store regionale forskjeller og blant undergrupper av pasienter med kronisk HBV-infeksjon. Det foreligger ikke publiserte data på forekomst i Norge, da hepatitt D ikke er meldepliktig til MSIS. Ved referanselaboratoriet for hepatittvirus ved FHI var i perioden 2016-21 prevalens av positiv anti-HDV 3,2 % i første undersøkte prøve fra personer med presumptivt kronisk HBV. Blant de anti-HDV-positive ble HDV-RNA påvist hos 28 %. HDV-HBV ko-infeksjon har 4 % årlig risiko for cirrhose og 3 % årlig risiko for HCC og er dermed den mest aggressive av alle virale hepatitter.

All som diagnostiseres med kronisk HBV skal undersøkes for HDV-infeksjon med anti-HDV. Pasienter som er anti-HDV positive undersøkes videre med HDV RNA som tegn på aktiv HDV-infeksjon. Analyse for anti-HDV tilbys ved laboratoriene på Haukeland, St. Olav og FHI, mens HDV-RNA kun tilbys ved FHI (nasjonalt referanselaboratorium for hepatittvirus).

Alle med påvist HDV-RNA i serum skal vurderes for behandling. Pegylert interferon-alfa 2a 180 µg/uke subkutan i 48 uker er eneste etablerte behandling. Behandlingseffekt monitoreres ved HDV-RNA nivåer i serum. Ca. 50 % oppnår virussuppresjon av HDV eller 2 log₁₀ fall i HDV-RNA, men et flertall av disse får virologisk residiv. Entekavir eller tenofovir har ingen effekt på HDV aktivitet, men det antas å være vesentlig at HBV-infeksjonen er optimalt behandlet, og HBV viremi bør være suppressert. Buleveritide 2 mg/dag subkutan er et nytt preparat til behandling av HDV infeksjon ved kompensert leversykdom. Preparatet har godkjenning av det europeiske legemiddelverket (EMA) og er under vurdering i Beslutningsforum ved de regionale helseforetakene.

Alle med kronisk hepatitt D-infeksjon bør overvåkes halvårlig for HCC (se Kap. 17).

For å etablere og opprettholde kompetanse på behandlingen av HDV bør behandlingsvurderinger sentraliseres på regionalt eller nasjonalt nivå i Norge. En interessegruppe for HDV er etablert og kan kontaktes for rådgivning. Kontakt Asgeir Johannessen (uxasoh@siv.no) eller Dag Henrik Reikvam (dagrei@ous-hf.no).

Litteraturliste

Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatology*. 2016.

Chayanupatku, Omino et al. R. Hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017

DFS Fertilitetsbehandling af personer med HIV og hepatitis B og C virus. 2022

EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection European Association for the Study of the liver. *J Hepatol*. 2017.

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol*. 2016.

Folkehelseinstituttet. Hepatitt B - veileder for helsepersonell. 2022.
<https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/hepatitt-b---veileder-for-helsepers/>

Helsedirektoratet (2018). Nasjonal faglig retningslinje for svangerskapsomsorgen.
<https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/svangerskapsomsorgen>"

Hirode, Choi et al. Off-Therapy Response After Nucleos(t)ide Analogue Withdrawal in Patients With Chronic Hepatitis B: An International, Multicenter, Multiethnic Cohort (RETRACT-B Study). *Gastroenterology*. 2022.

Hsu, Chen et al. Once-daily tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve Taiwanese patients with chronic hepatitis B and minimally raised alanine aminotransferase (TORCH-B). *The Lancet Infectious Diseases*. 2021.

Lok, McMahaon et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2016

Mittal, Kanwal et al. Effectiveness of surveillance for hepatocellular carcinoma in clinical practice: A United States cohort. *J Hepatol*. 2016.

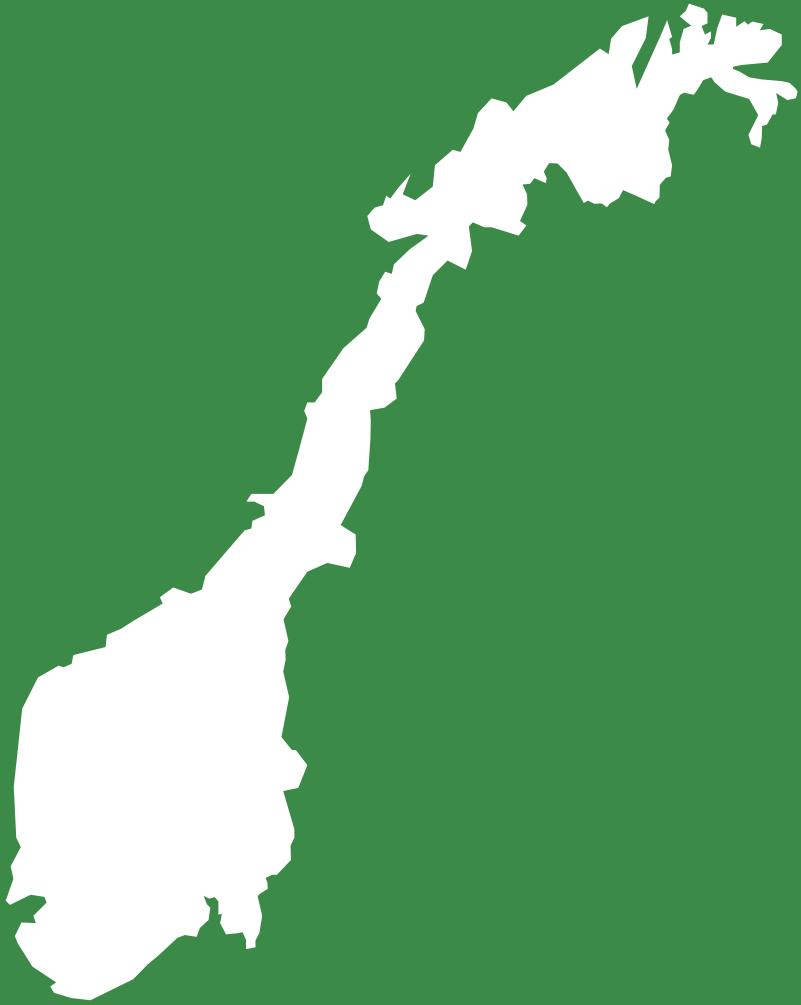
Parikh, Ryan et al. Fibrosis assessment in patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. *Ann Transl Med*. 2017

Referansegruppen for AntiViral terapi. Behandling av kronisk hepatitt B-infeksjon hos vuxna och barn - Rekommendation. 2019 <https://www.sls.se/rav/rekommendationer/hepatit-b-virus/>

Tseng, Liu et al. Fibrosis-4 Index Helps Identify HBV Carriers With the Lowest Risk of Hepatocellular Carcinoma. *Am J Gastroenterology*. 2017.

Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018.

Zhang, Zhou et al. Hepatitis B virus reactivation in cancer patients with positive Hepatitis B surface antigen undergoing PD-1 inhibition. *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2019



Norsk forening for infeksjonsmedisin, Norsk forening for medisinsk mikrobiologi, Norsk gastroenterologisk forening, Norsk barnelegeforening og Norsk forening for allmennmedisin i Den norske legeforening