

# A krónikus Hepatitis C vírus-fertőzés kezelése gyermekkorban

Ezt az útmutatót az Európai Gyermekek-Gasztroenterológiai, Hepatológiai és Táplálkozástudományi Társaság (ESPGHAN) Hepatológiai Bizottsága készítette, hogy segítséget nyújtson a gyermekgyógyászok és a betegek számára a hepatitis C vírus (HCV) okozta krónikus fertőzés gyermekkori kezelésében.

## A gyermekkori HCV okai

Az elsődleges ok az anyáról gyermekekre való terjedés, a vertikális átvitel



A magas jövedelmű országokban a horizontális átvitel fő útvonala az intravénás droghasználat, mely egyre jelentősebb



Az alacsony jövedelmű országok horizontális átviteléért az egészségügyi ellátás, illetve a hagyományok gyakorlása (heggetoválás, körülmetélés) felelős, ami szerepet játszhat az észlelt magasabb prevalenciában



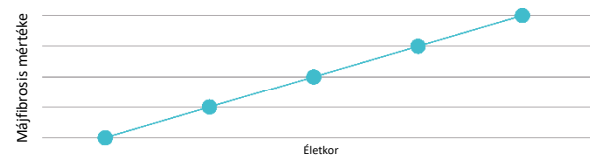
## A HCV fertőzés természetes lefolyása

A HCV vertikális transzmisszióját követően a gyermekek kb. 20%-a kezelés nélkül is legyőzi a fertőzést, ami általában az első 4 életévben megtörténik, a fennmaradó 80%-ban azonban a felnőttkorra is megmaradó krónikus fertőzés alakul ki



A krónikus HCV fertőzés általában nem okoz tüneteket gyermekkorban, fájdalommentesen vagy enyhe fájdalommal zajlik, és a legtöbb gyermek még a fertőzés hosszabb ideje után is közel normális májszövettel rendelkezik

A májfibrosis lassan progrediálhat a beteg életkorával, a fertőzés időtartamával és/vagy a szövettani necroinflammatio súlyosságával párhuzamosan



A cirrhosis kialakulásának valószínűsége 1-4%, míg az esetek kb. 15%-ában bridging fibrosist és súlyos gyulladást írtak le

Májdaqanat kialakulása ritka

Valamely malignitás, vastúlterheléssel járó haematológiai betegség és virális koinfekciók (HIV és hepatitis B), valamint az alkoholfogyasztás és az elhízás mind gyorsítják a súlyos májbetegség kialakulását

## A krónikus HCV fertőzés kezelése



Minden krónikus HCV fertőzésben szenvedő gyermek kezelése megfontolandó



A májbiopszia elvégzése nem rutinszerűen ajánlott, minden eset kapcsán egyénileg mérlegelendő



A kezelés azonnali megkezdése indokolt kifejezett fibrosis és cirrhosis, extrahepatikus manifesztáció vagy olyan komorbiditás esetén, amely a hirtelen kezdetű májbetegség kialakulásának rizikóját növeli (pl. hemopoetikus őssejt-, illetve szervtranszplantáción átesettek, vagy immunszuppresszív kezelés alatt álló betegek)



Az adolescens korú betegek korai kezelése javasolt, még mielőtt a horizontális továbbfertőzés esélye emelkedne a szexuális átvitel, illetve az intravénás droghasználat által.

# Engedélyezett gyógyszerek

Az EMA (Európai Gyógyszerügynökség) és az FDA (USA) által engedélyezett gyógyszerek a krónikus hepatitis C vírusfertőzés gyermekkori kezelésére:

	Gyógyszer	Életkor (év)	Genotípus	Adagolás	Alkalmazás
IFN	Interferon $\alpha$ -2b	3–18	1–6	6 x 10 <sup>6</sup> NE/m <sup>2</sup> hetente 3x	Subcutan
	Pegilált interferon $\alpha$ -2a	5–18	1–6	100 $\mu$ g/m <sup>2</sup> hetente	Subcutan
	Pegilált interferon $\alpha$ -2b	3–18	1–6	1.5 $\mu$ g/kg hetente	Subcutan
RBV	Ribavirin	3–18	1–6	15 mg/kg naponta két részletben adva	Per os
Direkt hatású antivirális szerek (DAAs)	Sofosbuvir	12–17	2, 3	400 mg/nap	Per os
		3-11*	2, 3	200 mg/nap ha $\geq$ 17 kg 150 mg/nap <17 kg	Per os
	Ledipasvir/sofosbuvir	12–17	1, 4–6	90/400 mg/nap	Per os
		3-11*	1, 4-6	45/200 mg/nap ha $\geq$ 17 kg 33,75/150 mg/nap <17 kg	Per os
	Glecaprevir/pibrentasvir	12-17	összes	300/120 mg/nap	Per os

Az IFN és RBV alapú gyógyszerekkel való összehasonlításkor a DAAs előnyösebbnek bizonyultak a hatékonyság és a biztonságosság szempontjából. A ledipasvir/sofosbuvir gyógyszerekkel kezelt adolescensek életminőségjavulásról számoltak be a kezelés alatt és a kezelés végén egyaránt. A DAAs szélesebb körben való alkalmazásának legnagyobb akadályát a magas ára képezi. A gyermekeknél a DAAs alacsonyabb (a felnőttekhez képest) és ebből kifolyólag olcsóbb dózisban való alkalmazása a költséghatékonyság szempontjából előnyös lehet.  
\*az FDA által 2019 szeptemberében elfogadott; a publikáció idejében az EMA jóváhagyása továbbra is függőben.

## Irányelvek a kezeléshez

ESPGHAN irányelvek a **12 évnél idősebb** gyermekekhez:

HCV genotípus	Kezelés	A kezelés céljai
Összes	Fix dózisú kombinációban glecaprevir/pibrentasvir 300/120 mg 8 hétig napi egyszer (kompenzált cirrhosis esetén 12 hétig, 3-as genotípusú fertőzésben szenvedő, kezelésén már átesett betegekben 16 hétig) <sup>1</sup>	1. A HCV fertőzés eliminálása és a HCV okozta májbetegség progressziójának és komplikációinak megelőzése 2. Kimutathatatlan HCV RNS vérmintából 12 héttel a kezelés befejezése után
<b>Alternatív lehetőségek</b>		
1, 4	Fix dózisú kombinációban ledipasvir/sofosbuvir 90/400 mg. Napi 1 tableta 12 hétig (1-es genotípusú, kezelésén már átesett gyermek kompenzált cirrhosisal: 24 hétig)	
2	Napi egyszer 400mg Sofosbuvir + RBV testtömegre számítva (napi 15 mg/kg két részletben adva) 12 hétig	
3	Napi egyszer 400mg Sofosbuvir + RBV testtömegre számítva (napi 15 mg/kg két részletben adva) 24 hétig	

ESPGHAN irányelvek a **12 évnél fiatalabb** gyermekekhez:

- PEG IFN + RBV kezelés már nem ajánlott
- A legtöbb esetben a kezelés halasztható, amíg a DAAs alkalmazását engedélyezik a 3-11 év közötti gyermekek számára
- Ha az EMA jóváhagyja az indikáció kiterjesztését a 3-11 év közötti gyermekekre vonatkozóan, akkor az ESPGHAN ajánlás az alábbiakat is tartalmazni fogja:

Genotípus	Kezelés
Genotípus 1, 4, 5, 6 <sup>2,3</sup>	ledipasvir/sofosbuvir $\geq$ 35 kg: 90/400 mg 17 - <35 kg: 45/200 mg <17 kg: 33,75/150 mg Napi egyszer 12 hétig (1-es genotípusú, kezelésén már átesett gyermek kompenzált cirrhosisal: 24 hétig)
Genotípus 2, 3 <sup>4</sup>	sofosbuvir napi egyszer $\geq$ 35 kg: sofosbuvir 400 mg 17 - <35 kg: 200 mg <17 kg: 150 mg + testtömegre számított RBV (napi 15mg/kg két részletben) 2-es genotípusú fertőzésben 12 hétig, 3-as genotípusú fertőzésben 24 hétig

Centrumba történő utalás (ahol elérhető)

### Hivatkozások

1. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adolescents With Chronic Hepatitis C Virus: Part 1 of the DORA Study. Jonas MM, Squires RH, Rhee SM, Lin CW, Besho K, Feiterna-Sperling C, Hierro L, Kelly D, Ling SC, Strokova T, Del Valle-Segarra A, Lovell S, Liu W, Ng TI, Porcella A, Gonzalez YS, Burroughs M, Sokal E. Hepatology. 2019 Jun 29. doi: 10.1002/hep.30840. [Epub ahead of print]
2. Ledipasvir-Sofosbuvir for 12 Weeks in Children 3 to <6 Years Old With Chronic Hepatitis C. Schwarz KB, Rosenthal P, Murray KF, Honegger JR, Hardikar W, Hague R, Mittal N, Massetto B, Brainard DM, Hsueh CH, Shao J, Parhy B, Narkewicz MR, Rao GS, Whitworth S, Bansal S, Balistreri WF. Hepatology. 2019 Jun 20. doi: 10.1002/hep.30830. [Epub ahead of print] PMID: 31220349
3. Safety and Efficacy of Ledipasvir-Sofosbuvir With or Without Ribavirin for Chronic Hepatitis C in Children Ages 6-11. Murray KF, Balistreri WF, Bansal S, Whitworth S, Evans HM, Gonzalez-Peralta RP, Wen J, Massetto B, Kersey K, Shao J, Garrison KL, Parhy B, Brainard DM, Arnon R, Gillis LA, Jonas MM, Lin CH, Narkewicz MR, Schwarz K, Rosenthal P. Hepatology. 2018 Dec;68(6):2158-2166. doi: 10.1002/hep.30123. Epub 2018 Nov 17.
4. Sofosbuvir and Ribavirin Therapy for Children Aged 3 to <12 Years With Hepatitis C Virus Genotype 2 or 3 Infection. Rosenthal P, Schwarz KB, Gonzalez-Peralta RP, Lin CH, Kelly DA, Nightingale S, Balistreri WF, Bansal S, Jonas MM, Massetto B, Brainard DM, Hsueh CH, Shao J, Parhy B, Davison S, Feiterna-Sperling C, Gillis LA, Indolfi G, Sokal EM, Murray KF, Wirth S. Hepatology. 2019 Jun 20. doi: 10.1002/hep.30821. [Epub ahead of print]

### Felelősségkizáró nyilatkozat

Az ESPGHAN nem felelős az orvosok tevékenységéért, és csak irányelveket, a legjobb gyakorlatokat összeítő állásfoglalásokat bocsát ki. A diagnózis és a kezelés az orvosok döntése alapján történik. Ezt az irányelvet az Európai Gyermek Gasztroenterológiai, Hepatológiai és Táplálkozástudományi Társaság (ESPGHAN) készítette és publikálta, szerzői az ESPGHAN Hepatológiai Bizottságának tagjai. A fenti dokumentumban szereplő ajánlások teljes hivatkozása az alábbi közleményben található, mely a jelen dokumentum alapját képezi: Indolfi, Giuseppe, 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." *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 66.3 (2018): 505-515.

Éz az útmutató az ESPGHAN által kiadott eredeti irányelv adaptációja, ami a [www.espghan.org](http://www.espghan.org) weboldalon megtalálható. Az ESPGHAN nem vállal felelősséget a fordítás pontosságáért, vagy az adaptációban végrehajtott esetleges változtatásokért.

