

KRONIČNI HEPATITIS C U DJECE

IVO IVIĆ, MIRELA PAVIČIĆ-IVELJA*

Kronična infekcija virusom hepatitisa C (HCV) rijetka je u dječjoj dobi i nađe se u manje od 0,5% djece. Danas je glavni put infekcije prijenos s majke na dijete tijekom poroda. Do 40% djece do navršene treće godine života spontano eliminira virus, a ostali razvijaju kroničnu infekciju. Klinički tijek bolesti je za većinu asimptomatski, a značajna fibroza ili ciroza jetara vrlo rijetko se vide prije adolescencije. Prvi dijagnostički korak je dokazati protutijela na hepatitis C virus (anti-HCV), a aktivnu infekciju treba potvrditi dokazivanjem hepatitisa C virusne ribonukleinske kiseline (HCV RНК) u krvi. Klasično liječenje kombinacijom pegiliranog interferona (PegIFN) i ribavirina prije dvanaeste godine života dolazi u obzir ako fibroza brzo napreduje. U protivnom se preporuča praćenje do dobi od 12-18 godina i tada uključiti direktno djelujuće antivirusne lijekove (DDA), sa ili bez ribavirina. Kombinacijom PegIFN i ribavirina postiže se 50% izlječenja u slučaju infekcije virusom genotipa 1 i 4, odnosno 80-90% ako se radi o genotipu 2 i 3. Od svih poznatih DDA u ovom času su samo sofosbuvir i ledipasvir registrirani za liječenje djece u dobi ≥ 12 godina i tjelesne mase ≥ 35 kg. Postotak izlječenja pomoću DDA s/bez ribavirina je između 90-100%. Zbog antigene varijabilnosti HCV nije se uspjelo proizvesti učinkovito cjepivo. Glavne mjere za sprječavanje ove infekcije su kontrola krvi i krvnih prerađevina, korištenje rukavica u kontaktu s krvlju inficiranog djeteta, a za kućne kontakte izbjegavanje korištenja zajedničkih brijača, četkica za zube i podrezivača noktiju. Kronični hepatitis C ne utječe na psihofizičke sposobnosti djeteta i ne prenosi se uobičajenim socijalnim kontaktom.

Deskriptori: HEPATITIS C VIRUS, KRONIČNA BOLEST JETARA, INFEKCIJA DJECE

Prije 29 godina Daniel W. Bradley i Michael Houghton otkrili su hepatitis C virus (HCV) i tako dali etiološko objašnjenje značajnom broju kroničnih hepatitisa koji su do tada imenovani kao "nonA-nonB hepatitisi" (1). Još tri godine bile su potrebne za razvitak komercijalnih testova i od 1992. godine dijagnostika HCV infekcije ušla je u široku upotrebu.

Epidemiologija

Uz hepatitis B, hepatitis C je danas jedan od najvažnijih uzročnika kronične bolesti jetara. Do nedavno je procjenjiv-

vano da i do 3% svjetske populacije, odnosno preko 180 milijuna ljudi ima kronični hepatitis C. No prema sistematski pregledu literature iz 2015. godine moglo bi se raditi o oko 80 milijuna osoba s aktivnom HCV infekcijom. Prema istom istraživanju u Hrvatskoj oko 0,6% populacije, odnosno oko 28.000 osoba ima kronični hepatitis C (2). Infekcija HCV-om rijetka je u djece i njena prevalencija u zemljama Europske unije (Eu) i Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) je 0,05-0,36% (3).

U ovim zemljama među djecom mlađom od 4 godine godišnje se otkrije 2 nova bolesnika na 100.000 djece iste dobi. Međutim broj novo otkrivenih bolesnika naglo se povećava od adolescencije do dobi od 24 godine i iznosi 13/100.000. Za usporedbu, među odraslima najveća stopa novootkrivenih je dobnj skupini od 25-44 godine i iznosi 15,8/100.000. Prevalencija HCV infekcije veća je u nerazvijenim zemljama i kre-

će se od 1,8%-5,8%, u Egiptu i do 9%, a među glavnim uzrocima je nedovoljno testiranje krvi i krvnih pripravka zbog nedostatka novca (4).

Hepatitis C virus

Hepatitis C virus pripada obitelji Flaviviride. Genom mu čini jednostruki pozitivno uvijeni lanac RНК od 9500 baza koji kodira 3 strukturalna (nukleokapsidni i 2 proteina ovojnice, E1 i E2) te 7 nestrukturalnih proteina (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5a i NS5B). Pod imunološkim pritiskom virus ima sposobnost postizanja visoke stope mutacija genoma za protein ovojnice E2 uz stvaranje kvazispicijesa koji se međusobno razlikuju u do 10% genskih sljedova. Smatra se da ovo svojstvo virusu omogućava izbjeci imunološki odgovor domaćina i uspostaviti kroničnu infekciju u najvećem postotku inficiranih osoba. Nestrukturalni proteini su proteaze, polimeraze i njihovi kofaktori, a inhibicija njihove sinteze

*Klinika za infektologiju
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu
Klinički bolnički centar Split

Adresa za dopisivanje:
Prim. prof. dr. sc. Ivo Ivić, dr. med.
Klinika za infektologiju
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu
Klinički bolnički centar Split
21000 Split, Šoltanska 1
E-mail: iivic@kbsplit.hr

glavni je mehanizam djelovanja suvremenih direktno djelujućih antivirusnih lijekova (DDA) (5).

Poznato je šest glavnih genotipova (G) HCV i označeni su brojevima od 1-6, a među njima je preko 70 podtipova koji se označavaju malim slovima (npr. G-1a ili G-1b). U svijetu su najrasprostranjeniji i 3 koji čine preko 75% svih infekcija, potom slijede genotipovi 2, 4 i 6 koji zajedno uzrokuju oko 22,8% infekcija, a genotip 5 manje od 1% infekcija HCV-om (6). U Hrvatskoj udjel je G-1 58,8%, G-3 35,6%, G-2 2,2% i G-4 3,4% od svih HCV infekcija (2). Važnost određivanja genotipova virusa je prvenstveno je u njihovom različitom odgovoru na terapiju pegiliranim interferonom (PegINF), kao i na suvremenu terapiju pojedinim članovima DDA.

Putovi prijenosa infekcije

U razvijenim zemljama najvažniji je vertikalni prijenos virusa s majke na dijete za vrijeme poroda tako da je odgovoran za 60%-90% kroničnih hepatitisa djece. Između 1%-2% trudnica EZ i SAD ima infekciju HCV-om, a u zemljama u razvoju taj postotak doseže i 8% (7). Stopa prijenos infekcije s majki koje imaju dokazanu viremiju je 5,8% (3-10%) (8,9).

Na povećanje stope prijenosa infekcije utječe viremija veća od 600.000 IU/ μ L, duže trajanje poroda, amniocenteza, invazivno monitoriranje djeteta, fetalna anoksija i majčina infekcija virusom humane imunodeficiencije (HIV) (8, 10). Elektivni carski rez ne smanjuje stopu prijenosa infekcije s majke koje je HIV negativna, a kod vaginalnog poroda preporuča se izbjeci ozljedu perinealne regije. Iako je dokazano prisustvo virusa u majčinom mlijeku, nema dokaza da se virus prenosi mlijekom (11). Nekada je davanje krvi i krvnih derivata za djecu bio osobito važan put infekcije. S obaveznim testiranjem davatelja krvi ovaj način prijenosa u razvijenim zemljama je postao je iznimka.

Slično kao i u odrasloj dobi, intravensko korištenje droga i korištenje zajedničkog injekcijskog pribora s adolescencijom postaje najvažniji put prijenosa HCV-a. Korištenje nesterilnog pribora

za tetoviranje i bušenje kože također su mogući su putovi prijenosa (7).

Patogeneza i patološke promjene

Patogeneza hepatitisa C još uvijek nije dovoljno proučena. HCV krvlju dospjeva do jetara, a najinfektivnije su virusne čestice obložene lipoproteinima. Ključnu ulogu za ulazak virusa u hepatocit ima povezivanje E2 proteina i CD81 molekule, dok su za širenje virusa sa jednog na drugi hepatocit pored ove veze važni još i proteini vezivanja kladin-1 i okcludin-1. Za eliminaciju virusa važan je snažan stanično posredovan imunološki odgovor. U bolesnika sa simptomatskom akutnom infekcijom koji imaju značajno povišene vrijednosti aminotransferaza, razine specifičnih T limfocita su visoke i infekcija češće završava ozdravljenjem. No u većine inficiranih ovaj T stanični odgovor je slab i rezultira etabliranjem kronične infekcije (5). Razina upalnog odgovora domaćina tijekom kronične infekcije odgovorna je za indukciju nekroinflatarnog promjena i narušavanje lobularne građe jetara uz razvoj fibroze u konačnici ciroze jetara. U većine djece taj upalni odgovor je slab, aminotransferaze su dugo godina normalnih vrijednosti i progresija fibroze jetara je spora (12).

Prirodni tijek HCV infekcije

Vrijeme inkubacije je 7-8 tjedana. Simptomatski akutni hepatitis je vrlo rijedak i manifestira se umorom, gubitkom teka, osjećajem težine u desnom gornjem kvadrantu trbuha i ikterusom, a laboratorijski povećanim jetrenim aminotransferazama. No daleko najčešće, osobito kad je riječ o vertikalnoj infekciji, nema simptoma akutnog hepatitisa (5, 12). Nakon nekoliko mjeseci slijedi prijelaz u kroničnu infekciju, i to u oko 80% djece s vertikalnim prijenosom i u 50-60% djece s drugim načinima prijenosa HVC infekcije (13). Međutim oko 40% njih spontano eliminira HCV do sedme godine života, najvećim dijelom već do navršene treće godine života (14).

Kronična infekcija godinama je asimptomatska. Samo manji dio djece ima povišene amiotransferaze, češće

fluktuirajuće nego stalno povišene, i može ih se prigodno otkriti prigodom laboratorijske obrade zbog dugih razloga. Iako je kronični umor puno češći u odraslih bolesnika, pokazano je da neka djeca mogu imati simptome umora, te poremećaje raspoloženja i koncentracije (5, 9). Naime, pokazano je da HCV može inficirati endotelne stanice i dugoročno utjecati na moždanu cirkulaciju (15). Kao što je u prethodnom odjeljku navedeno, progresija fibroze jetara prema cirozi je rijetka i spora i ne opaža se prije 5 godina trajanja kronične infekcije. Multicentrična studija Wirtha i suradnika u biopstatima jetara 104 djece u dobi 3-17 godina u 97% ispitanika fibroze nije bilo ili je bila minimalna (F0 i F1 po Metaviru), u 1,9% bila je umjerena (F2), u 1% visokog stupnja (F3), a nijedno dijete nije imalo cirozu (F4) (16). Među 322 talijanske djece nakon 5-10 godina trajanje bolesti ciroza je nađena u 1,8% ispitanika (17). U 180 djece iz SAD-a nakon 20 godina praćenja ciroza je nađena u 4%, a hepatocelularni karcinom ni u jednog ispitanika (18). Rijetki slučajevi uznapredovale ciroze jetra i hepatocelularnog karcinoma (HCC) susreće tek u postpubertetskoj dobi (5).

Za razliku od odraslih, ekstrahepatalne manifestacije HCV infekcije u djece su puno rjeđe. Među najčešćim je membranoproliferativni glomerulonefritis. Ostale manifestacije, kao što su porfirija kutanea tarda, vaskulitis, miješana krioglobulinemija, limfomi i inzulinska rezistencija s dijabetesom, sasvim rijetko se vide u djece (5, 19).

Dijagnoza

Prvi dijagnostički korak je pomoću imunoenzimskih testova (ELISA) utvrditi prisustvo protutijela na HCV (anti-HCV). Prisustvo virusa, odnosno aktivnu infekciju potvrđuje se odrađivanjem HCV RNK u krvi pomoću PCR metode. U djece čije majke su anti-HCV pozitivne pasivno prenesena protutijela mogu biti dokaziva i sve do sredine druge godine života, a da samo dijete nije inficirano. Stoga se inicijalno određivanje anti-HCV u ove djece preporuča učiniti nakon 18 mjeseci života. Ukoliko je u toj dobi anti-HCV pozitivan prvo odre-

đivanje HCV RNK preporuča se učiniti tek nakon treće godine života. Pozitivni HCV RNK u toj dobi pozitivan potvrđuje kroničnu infekciju pa je nepotrebno ponavljati ga u tu svrhu. Opisani pristup je najracionalniji iz slijedećih razloga:

- većina djece s kroničnim hepatitisom C do ove dobi ima vrlo nizak stupanj upalne aktivnosti s normalnim vrijednostima aminotransferaza;
- barem 20% djece s vertikalnom HCV infekcijom do ove dobi spontano eliminiraju virus;
- liječenje kroničnog hepatitisa C u djece se ne preporuča prije navršene treće godine života.

Ukoliko se i prije ove životne dobi želi utvrditi postojanje infekcije onda to treba učiniti određivanjem HCV RNK, ali ne prije trećeg mjeseca života jer je do te dobi test nedovoljne specifičnosti. Ako anti-HCV pozitivno dijete ima negativan HCV RNK, nakon 6-12 mjeseci treba ponoviti HCV RNK, a negativan nalaz je potvrda odsustva infekcije, bilo da se nikada nije ni dogodila, bilo da je do ponovljenog testiranja uslijedila spontana eliminacija virusa (5, 20).

Evaluacija bolesnika

Svskom djetetu s kroničnim hepatitisom C potrebno je rutinski odrediti jetrene funkcionalne testove (AST, ALT, GGT, Bilirubin), testove sintetske funkcije (protrombinsko vrijeme, albumini) i krvnu sliku (broj i srednji volumen eritrocita, broj leukocita i trombocita). Temeljem dobivenih nalaza može se učiniti takozvana neinvazivna procjena fibroze jetara. No kada se radi o niskoj upalnoj aktivnosti i nižim stupnjevima fibroze, što je u djece i najčešće slučaj, osjetljivost ovim algoritama je slaba (21).

Biopsija jetara najpouzdanija je metoda određivanja stupnja upalne aktivnosti i stupnja fibroze jetara. Ukoliko je stupanj fibroze presudan za odluku o započinjanju terapije koja je relativno slabije uspješnosti, primjerice liječenje pegiliranim interferonom hepatitisa uzrokovano genotipom 1 i 4 HCV-a, tada ova invazivna dijagnostička metoda ima svo-

je mjesto. No ako se isto liječenje planira u bolesnika s genotipovima 2 ili 3, zbog visoke uspješnosti terapije vrijednost biopsije postaje upitna. To iz istog razloga vrijedi za infekcije bilo kojim genotipom virusa ako je dostupno liječenje s DDA. Općenito, zbog sporog napredovanja bolesti, samo iznimno je indicirana biopsija prije 8.-10. godine života (22, 23).

Ultrazvučne metode procjene fibroze jetara, poput tranzijentne fibroelastografije (fibrosken) zbog zadovoljavajuće pouzdanosti zaživjele su u obradi odraslih bolesnika, a sve više i u djece (24). U ovoj metodi pomoću sonde se odašilja mehanički udarni val kroz jetru, a ultrazvučno se mjeri otpor njegovom širenju. Što je stupanj fibroze veći, veći je otpor (mjeren klopaskalima, kPa) širenju udarnog vala kroz jetru. Tako vrijednosti fibroskena $\geq 12,5$ kPa odgovaraju cirozi (F4 po Metaviru), $\geq 9,5$ kPa visokoj fibrozi (F3), $\geq 7,0$ i $< 9,5$ kPa umjerenoj fibrozi (F2), a $< 7,0$ kPa blagoj fibrozi (F1) (25, 26).

Određivanje polimorfizma IL-28B gena (gen rezistencije na interferon) koristan je prediktor odgovora na liječenje interferonom. U bolesnika koji su CC homozigoti za IL-28B može očekivati bolji, a u CT heterozigota i TT homozigota lošiji terapijski odgovor. Zato potonja dva genotipa u današnje vrijeme predstavljaju relativnu kontraindikaciju za ovu vrstu terapije (27).

Liječenje

Krajnji cilj liječenja je trajna eradikacija virusa iz krvi, što se naziva trajni virološki odgovor (sustained viral response, SVR). Terapijski odgovor procjenjuje se određivanjem HCV RNK za vrijeme liječenja, na kraju terapije i 24 tjedna nakon završetka terapije interferonom, odnosno 12 tjedna nakon završetka terapije DDA-ima. Ako je postignut negativan HCV RNK na kraju liječenja i ako je ostao negativan 24 tjedna, odnosno 12 tjedna nakon završene terapije postignut je SVR, odnosno izlječenje.

Donedavno je temelj liječenja kroničnog hepatitisa C bila kombinacija Peg-IFN subkutano jednom tjedno i oralnog ribavirina svakodnevno. Smatra se da in-

terferon djeluje tako da pojačava domaćinov imunološki odgovor, ali precizan mehanizam toga djelovanje nije poznat. Isto tako nije poznat ni točan mehanizma antivirusnog djelovanja ribavirina, ali se u potrazi za poboljšanjem interferonske terapije kombinacija s ribavirinom pokazala najboljom. Oba lijeka u prilagođenim dozama odobrena su i za liječenje djece. Uspješnost terapije njihovom kombinacijom ista je kao i u odraslih osoba, oko 50% za G-1, a 80-90% za G-2 i G-3 (16). Liječenje interferonom može u male djece uzrokovati gubitak tjelesne težine i zaostajanje u rastu, ali se oni unutar 2 godine od završetak terapije vraćaju na 48 percentilu. Ovo je zaostajanje izrazitije ako se liječi u pubertetu, odnosno između 9-12 godina života u djevojčica i 11-14 godina u dječaka (28). Ostale nuspojave su slične kao u odraslih ali ih djeca bolje podnose. Najčešći su glavobolja, bolovi u mišićima poput gripe, povišen temperatura nakon primjene interferona. Rjeđi su leukopenija i anemija, ali samo u 25% slučajeva potrebna je sniziti doziranje lijekova. Psihijatrijske nuspojave također su vrlo rijetke. Nervoza, agitacija, agresija i ljutnja, s jedne, te depresija, nesаница, tuga i afektivna labilnosti s druge strane nikada nisu tako izražene da bi zahtijevale uvođenje sedativa i antidepresiva ili prekid liječenja (29).

Ukoliko se radi o djetetu mlađem od 12 godina sa brzom progresijom fibroze jetara može se započeti liječenje kombinacijom PegINFa2b (60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{tjedno}$, subkutano) ili PegIFNa2a (104 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{tjedno}$, subkutano) sa ribavirinom oralno (vidi doziranje u Tablici 1). Na uspjeh liječenja najviše utječu genotip HCV, razina viremije, IL28B polimorfizam i postojanje ciroze jetara. Ako se radi o G-1 i G-4 liječenje traje 48 tjedana pod uvjetom da nakon 24 liječenja nema dokazive HCV RNK u krvi. Ako je nakon 24 tjedna terapije HCV RNK dokaziv treba prekinuti liječenje jer nema dokaza da njeno produživanje poboljšava klinički ishod u smislu postizanja SVR i razvoja ciroze. U slučaju G-2 i G-3 liječenje traje 24 tjedna i nije nužna kontrola viremije u toku terapije već jedino 24 tjedna po završenom liječenju radi provjere trajnog virološkog odgovora (SVR24) (19, 30).

Tablica 1.
Doziranje ribavirina u djece s kroničnim hepatitisom C

Tjelesna masa (kg)	Ribavirin*/dan
≤46	15 mg/kg
47-49	600 mg
50-65	800 mg
66-80	1000 mg
≥81	1200 mg

*kapsule od 200 mg, suspenzija od 40 mg/ml

Tablica 2.
Direktno djelujući antivirusni lijekovi (DDA) za liječenje kroničnog hepatitisa C

Inhibitori NS3/4A proteaze	Inhibitori NS5A	Inhibitori NS5B polimeraze	
		nukleozidni	ne-nukleozidni
Grazoprevir	Daclatasvir	Sofosbuvir*	Dasabuvir
Paritaprevir	Elbasvir		
Simeprevir	Ledipasvir*		
	Ombitasvir		
	Velpatasvir		

*odobreni za liječenje djece ≥12 godina starosti, tjelesne mase ≥35 kg, bez ciroze ili kompenziranom cirozom jetara

U proteklih nekoliko godina na tržište su pušteni brojni lijekovi koji izravno inhibiraju sintezu važnih nestrukturnih proteina HCV-a, takozvani DDA. Uzimaju se oralno kao kombinacije 2 ili više njih, ili s ribavirinom. Ovisno i genotipu virusa i uznapređovalosti ciroze SVR se postiže u 90-100% liječenih. Dijele se u tri skupine: inhibitori NS3/4A proteaze,

inhibitori NS5A i inhibitori NS5B plimeraze (Tablica 2). Svi DDA djeluju na G-I virusa, a jedino sofosbuvir, veltapasvir i daklastasvir djeluju i na ostale genotipove. Prilikom određivanja terapije treba voditi računa da se neki od članova DDA metaboliziraju preko citokroma P450 pa mogu ući u interakcije s lijekovima poput antikonvulziva, antiretrovirusnih lijekova i drugih. Američka Agencija za hranu i lijekove (FDA) odobrila je 2017. godine sofosbuvir (Sovaldi®) i kombinaciju ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni®) sa

ili bez ribavirina za liječenje djece u dobi ≥12 godina i tjelesne mase ≥35 kg koja su bez ciroze ili imaju kompenziranu cirozu jetara (20, 31). Doziranje je isto kao i odraslih: sofosbuvir 400 mg jednom dnevno, kombinacija sofosbuvir (400 mg)/ledipasvir (90 mg) jednom dnevno, a ribavirin prema tjelesnoj težini podijeljen u dvije dnevne doze (Tablica 3). Kao i u odraslih nuspojave su bile relativno rijetke i dobro podnošljive (glavobolja u 27%, proljev u 14%, mučnina u 12%, kašalj u 10%, povraćanje 10%), a u 98% liječenih postignut je trajni virološki odgovor (SVR12) (32). U tijeku je više studija u koje su uključena i djeca mlađa od 12 godina. Uzevši i obzir dosadašnja iskustva s DDA u odraslih i djece, vrlo je izgledno da će DDA postati temeljni u liječenju kroničnog hepatitisa u djece bez obzira na stupanj fibroze jetara. Za sada, ako je dijete mlađe od 12 godina i ako se ne radi o brzo progresivnom hepatitisu, savjetuje se sačekati do dobi od 12-18 godina i tada započeti s liječenjem pomoću DDA (31, 33).

Profilaksa

Zbog izrazite antigene varijabilnosti HCV-a proizvodnja cjepiva do sada je bila neuspješna. Osobe koje nakon akutne infekcije spontano eliminiraju virus, kao i osobe koje se izliječe od kroničnog hepatitisa C, zbog izrazite heterogenosti virusa ne razvijaju trajnu zaštitnu imunitet i podložni su ponovnoj infekciji. Međutim, istraživanja na životinjskim modelima pokazala su da u skupini majmuna koji su spontano eliminirali virus određeni broj jedinki nakon reinfekcije razvija akutni hepatitis koji je kraći i blaži od prvog uz bržu spontanu eliminaciju virusa. Ova zapažanja mogla bi biti od koristi u razvijanju cjepiva koja možda ne priječe prolaznu infekciju HCV-om, ali onemogućavaju razvoj kronične bolesti (34).

Tablica 3.
Preporuke za liječenje kroničnog hepatitisa djece ≥12 godina starosti, tjelesne mase ≥35 kg, bez ciroze ili kompenziranom cirozom jetara

Genotip HCV	Uvjeti	Lijekovi	Dužina liječenja (tjedana)
1	Neliječeni bez ciroze ili s kompenziranom cirozom.	sofosbuvir 400mg + ledipasvir 90 mg	12
	Već liječeni bez ciroze.	sofosbuvir 400mg + ledipasvir 90 mg	24
2	Neliječeni i već liječeni koji imaju kompenziranu cirozu	sofosbuvir 400 mg + ledipasvir 90 mg	24
	Neliječeni i već liječeni koji su bez ciroze ili imaju kompenziranu cirozu	sofosbuvir 400 mg + ribavirin*	12
3	Neliječeni i već liječeni koji su bez ciroze ili imaju kompenziranu cirozu	sofosbuvir 400 mg + ribavirin*	24
4, 5, 6	Neliječeni i već liječeni koji su bez ciroze ili imaju kompenziranu cirozu	sofosbuvir 400mg + ledipasvir 90 mg	12

*vidi doziranje ribavirina u Tablici 1

Zaštita od HCV infekcije u današnje vrijeme svodi se na ograničeni broj mjera koje onemogućavaju prijenos virusa: testiranje krvi i krvnih pripravaka, otkivanje i liječenje osoba s infekcijom, promptno zbrinjavanje krvarećih ozljeda. Savjetuje se cijepljenje protiv hepatitisa A i B, izbjegavanje hepatotoksičnih lijekova i zabrana konzumacije alkohola kako bi se spriječilo pogoršanje oštećenja jetara u osoba s kroničnom HCV infekcijom (5).

Iako su još žive rasprave o tome treba li trudnoću dovršiti carskim rezom ukoliko majka ima HCV infekciju s visokom viremijom, za sada nema uvjerljivih dokaza da carski rez smanjuje rizik od infekcije bez obzira na visinu viremije. Stoga se carski rez preporuča samo u trudnica s neliječenom HIV/HCV koinfekcijom. Ako nije nužno invazivno monitoriranje fetusa bilo bi dobro izbjeći ga jer povećava rizik vertikalnog prijenosa infekcije. Mlijeko i kolostrum ne sadrže HCV u infektivnim dozama tako da se ne preporuča odustajanje od dojenja, osim u slučaju ragada bradavica i infekcije HIV-om (3, 10).

Hepatitis C virus se ne prenosi uobičajenim socijalnim kontaktom, kronični hepatitis C ne utječe na rast i razvoj djeteta kao ni na njegove psihofizičke sposobnosti. Stoga ne postoje razlozi za ograničavanje vrtićkih, školskih i sportskih aktivnosti ovakve djece, niti razlozi da šira okolina bude upoznata s djetetovom infekcijom. Roditelje i članove obitelji treba podučiti načinima koji preveniraju kontakt s krvlju inficirane osobe poput odvojenog korištenja četkica za zube, brijača i podrezivača noktiju, te upotrebe rukavica prilikom pranja krvi inficirane osobe (5, 20).

Kratice:

HCV - hepatitis C virus
 DDA - direktno djelujući antivirusni lijekovi
 G - genotip hepatitisa C virusa
 PegIFN - pegilirani interferon
 HIV - virus humane imunodeficijencije
 HCC - hepatocelularni karcinom
 anti-HCV - protutijela protiv hepatitisa C virusa
 HCV RNK - hepatitis C virusna ribonukleinska kiselina
 PCR - reakcija lančane polimeraze
 IL28B - interleukin 28b gen
 SVR - trajni virološki odgovor

SVR 12 - SVR potvrđen 12 tjedana nakon završetka liječenja
 SVR 24 - SVR potvrđen 24 tjedna nakon završetka liječenja

NOVČANA POTPORA/*FUNDING*
 Nema/*None*

ETIČKO ODOBRENJE/*ETHICAL APPROVAL*
 Nije potrebno/*None*

SUKOB INTERESA/*CONFLICT OF INTEREST*
 Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

LITERATURA

- Houghton M. Discovery of the hepatitis C virus. *Liver Int.* 2009; 29 (1): 82-8. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01925.x.
- Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017; 161-76. doi:10.1016/S2468-1253(16)30181-9.
- Tosone G, Maraolo AE, Mascolo S, Palmiero G, Tambaro O, Orlando R. Vertical hepatitis C virus transmission: Main questions and answers. *World J Hepatol.* 2014; 6: 538-48. doi: 10.4254/wjh.v6.i8.538.
- Durmaz O. Hepatitis C in childhood. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012; 36: 294-6. doi: 10.1016/j.clinre.2012.03.024.
- Jhaveri R. Hepatitis C virus. In: Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases. Seventh edition. Cherry JD et al. (eds). Philadelphia, Elsevier Saunders, 2014; 2317-26.
- Messina JP, Humphreys I, Flaxman A et al. Global Distribution and Prevalence of Hepatitis C Virus Genotypes. *Hepatology* 2015; 61: 77-87.
- Pawlowska M, Domagalski K, Pniewska A, Smok B, Halota W, Tretyn A. What's new in hepatitis C virus infections in children? *World J Gastroenterol.* 2015; 21: 10783-9. doi: 10.3748/wjg.v21.i38.10783.
- Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2014; 59: 765-73. doi: 10.1093/cid/ciu447.
- El-shabravi MH, Kamal NM. Burden of pediatric hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2013; 19: 7880-8. doi: 10.3748/wjg.v19.i44.7880.
- Mast EE, Hwang LY, Seto DS et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis.* 2005; 192: 1880-9.
- Khadderi S, Shepherd R, Goss JA, Leung DH. Hepatitis C in the pediatric population: transmission natural history, treatment and liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 11281-6. doi:10.3748/wjg.v20.i32.11281.
- Le Champion A, Larouche A, Fauteux-Daniel S, Soudeyns H. Pathogenesis of hepatitis C during pregnancy and childhood. *Viruses.* 2012; 4: 3531-50. doi: 10.3390/v4123531.
- Yeung CY, Lee HC, Chan WT, Jiang CB, Chang SW, Chuang CK. Vertical transmission of hepatitis C virus: Current knowledge and perspectives. *World J Hepatol.* 2014; 6: 643-51. doi: 10.4254/wjh.v6.i9.643.
- Granot E, Sokal EM. Hepatitis C Virus in Children: Deferring Treatment in Expectation of Direct-Acting Antiviral Agents. *Isr Med Assoc J.* 2015; 17: 707-11.
- Huang H, Kang R, Zhao Z. Is hepatitis C associated with atherosclerotic burden? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: 106376.
- Wirth S, Ribes-Koninckx C, Calzado MA et al. High sustained virological response in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *Hepatology.* 2010; 52: 501-7. doi:10.1016/j.hep.2010.01.016.
- Bortolotti F, Verucchi G, Cammà C et al. Italian Observatory for HCV Infection and Hepatitis C in Children. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology.* 2008; 134: 1900-7. doi: 10.1053/j.gastro.2008.02.082.
- Robinson JL, Doucette K. The natural history of hepatitis C virus infection acquired during childhood. *Liver Int.* 2012; 32: 258-70. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02633.x.
- Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. NASPHAGAN practice guidelines: Diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54: 838-55. doi: 10.1097/MPG.0b013e318258328d.
- American Association for the Study of Liver Diseases, The Infectious Diseases Society of America. HCV in children. 2018. www.hcvguidelines.org. Datum pristupa: veljača 2018.

21. Patel K, Benhamou Y, Yoshida EM et al. An independent and prospective comparison of two commercial fibrosis marker panels (HCV FibroSURE and FIBROSpect II) during albinferon alfa-2b combination therapy for chronic hepatitis C. *J Viral Hepat.* 2009; 16: 178-86. doi: 10.1111/j.1365-2893.2008.01062.x.
22. Uyar C, Akcam FZ, Ciris M, Kaya O, Kockar C, Isler M. Comparison of FibroTest-ActiTest with histopathology in demonstrating fibrosis and necroinflammatory activity in chronic hepatitis B and C. *Indian J Pathol Microbiol.* 2010; 53: 470-5. doi: 10.4103/0377-4929.68281.
23. McGoogan KE, Smith PB, Choi SS, Berman W, Jhaveri R. Performance of the AST-to-platelet ratio index as a noninvasive marker of fibrosis in pediatric patients with chronic viral hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 50: 344-6. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181aed725.
24. Goldschmidt I, Streckenbach C, Dingemann C et al. Application and limitations of transient liver elastography in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013; 57: 109-13.
25. Sebastiani G, Gkouvatso K, Pantopoulos K. Chronic hepatitis C and liver fibrosis. *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 11033-53. doi: 10.3748/wjg.v20.i32.11033.
26. Awad Mel-D, Shiha GE, Sallam FA, Mohamed A, El Tawab A. Evaluation of liver stiffness measurement by fibroscan as compared to liver biopsy for assessment of hepatic fibrosis in children with chronic hepatitis C. *J Egypt Soc Parasitol.* 2013; 43: 805-19.
27. Martínez-Gómez LE, Chávez-Tapia NC, Burguete-García AI et al. IL28B polymorphisms predict the response to chronic hepatitis C virus infection treatment in a Mexican population. *Ann Hepatol.* 2012; 11: 876-81.
28. Jonas MM, Balistreri W, Gonzalez-Peralta RP et al. Pegylated interferon for chronic hepatitis C in children affects growth and body composition: results from the pediatric study of hepatitis C (PEDS-C) trial. *Hepatology.* 2012; 56: 523-31. doi: 10.1002/hep.25690.
29. Rodrigue JR, Balistreri W, Haber B et al. Peginterferon with or without ribavirin has minimal effect on quality of life, behavioral/emotional, and cognitive outcomes in children. *Hepatology.* 2011; 53: 1468-75. doi: 10.1002/hep.24248.
30. Elisofon SA, Jonas MM. Hepatitis B and C in children: current treatment and future strategies. *Clin Liver Dis.* 2006; 10: 133-48.
31. Jonas MM. Hepatitis C virus infection in children. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. Datum pristupanja: veljača 2018.
32. Yang CHT, Yoo ER, Ahmed A. The Role of Direct-acting Antivirals in the Treatment of Children with Chronic Hepatitis C. *J Clin Transl Hepatol.* 2017; 5: 59-66. doi: 10.14218/JCTH.2016.00053.
33. Indolfi G, Hierro L, Dezsofi 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.* 2017. doi: 10.1097/MPG.0000000000001872.
34. Elliot LN, Lloyd AR, Ziegler JB, Ffrench RA. Protective immunity against hepatitis C virus infection. *Immunol Cell Biol.* 2006; 84 (3): 239-49.

Summary

CHRONIC HEPATITIS C IN CHILDREN

Ivo Ivić, Mirela Pavičić-Ivelja

Chronic infection with hepatitis C virus (HCV) is rare in the childhood, and is found in less than 0.5% of children. Today, the main route of infection is transmission from mother to child during delivery. Up to 40% of children spontaneously eliminate the virus up to the age of three years, while others develop chronic infection. In most cases the clinical course of the disease is asymptomatic, and significant fibrosis or liver cirrhosis is rarely seen before adolescence. The first diagnostic step is detection of antibodies to the hepatitis C virus (anti-HCV), and active infection is confirmed by the detection of hepatitis C virus ribonucleic acid (HCV RNA) in the blood. Classical treatment with combination of pegylated interferon (PegIFN) and ribavirin before the age of 12 should be considered if fibrosis progresses rapidly. Otherwise, it is recommended to monitor child up to the age of 12-18 and then include directly acting antiviral drugs (DAAs) with or without ribavirin. Combination of PegIFN and ribavirin results in 50% cure in case of genotype 1 and 4 virus infection, and 80-90% if genotype 2 or 3 are involved. Of all the known DAAs currently only sofosbuvir and ledipasvir are registered for the treatment of children aged ≥ 12 years and with body mass ≥ 35 kg. The cure rate of DAAs with/without ribavirin is between 90-100%. Due to HCV antigen variability production of effective vaccine was unsuccessful so far. The main measures to prevent infection are control blood and blood products supply, use gloves in contact with the blood of an infected child, and for household contacts avoid sharing razors, toothbrushes and nailing trimmers. Chronic Hepatitis C does not affect the psychophysical capacities of a child, and virus is not transmitted through usual social contact.

Descriptors: HEPATITIS C VIRUS, CHRONIC LIVER DISEASE, CHILDHOOD INFECTION

Primljeno/Received: 2. 3. 2018.

Prihvaćeno/Accepted: 30. 3. 2018.