Monatsschr Kinderheilkd 2021 · 169:534–541
<https://doi.org/10.1007/s00112-021-01122-y>
 Angenommen: 5. Januar 2021
 Online publiziert: 18. Februar 2021
 © Der/die Autor(en) 2021

Redaktion

F. Lagler, Salzburg
 W. Rascher, Nürnberg

S. Wirth¹ · Dagmar Schreiber-Dietrich² · Christoph F. Dietrich³

¹ Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Helios Universitätsklinikum Wuppertal, Universität Witten/Herdecke, Wuppertal, Deutschland

² Localinomed, Bern, Schweiz

³ Kliniken Hirslanden Bern, Beau Site, Salem und Permanence, Bern, Schweiz

Aktuelle Therapie der chronischen Hepatitis C bei Kindern und Jugendlichen

Einleitung

Mit der Zulassung neuer direkt antiviral wirkender Medikamente (DAA) und der Etablierung interferonfreier Therapieoptionen für alle HCV-Genotypen und praktisch alle Therapiekonstellationen kam es zu einer wichtigen Erweiterung des Spektrums der Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus-Infektion mit einer weiteren Verbesserung des dauerhaften virologischen Ansprechens bei gleichzeitig verkürzter Therapiedauer und besserer Verträglichkeit. Es ist erklärtes Ziel, die Hepatitis C bis 2030 zu eliminieren [10].

Für die verschiedenen Gruppen von erwachsenen Patienten mit HCV-Infektion sind Kombinationstherapien aus DAA, Ribavirin und ggf. PEG-Interferon alfa zugelassen. Die Höhe der Virämie, das Stadium der Lebererkrankung (keine Leberzirrhose, kompensierte Zirrhose, dekomensierte Zirrhose), der HCV-Genotyp, die Präsenz präexistenter HCV-Resistenzvarianten, die Vortherapie und die Komorbidität (beispielsweise Nierenerkrankungen) stellten zunächst neben den verfügbaren alternativen Therapiekonzepten die wesentlichen Faktoren für die differenzialtherapeutischen Überlegungen zur Behandlung dieser Patienten dar. Diese Strategien haben sich zuletzt vereinfacht, da verkürzte pangenotypisch wirksame Regimes (8 bis 12 Wochen) für verschiedene Risikokonstellationen zugelassen wurden. Für das Kindes- und Jugendalter ist die Entscheidungsfindung in der Regel

einfach, da in diesem Alter kaum eine Komorbidität vorliegt und eine progrediente Lebererkrankung sehr selten ist. Für alle Altersgruppen sind die zugelassenen konventionellen PEG-Interferon-/ribavirinbasierten Therapien obsolet geworden [20, 24, 25], da effektive und nebenwirkungsarme interferon- und ribavirinfreie Therapiemöglichkeiten mit vergleichsweise kurzer Therapiedauer zur Verfügung stehen. Die Wirksamkeit und Tolerabilität von DAA wurden nach der Zulassung für Erwachsene für einige Substanzen in klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen untersucht. Um die pharmakokinetischen Untersuchungen adäquat durchführen zu können, wurde zunächst die Altersgruppe von 12 bis 17 Jahren, später dann die Altersgruppe von 6 bis 12 Jahren und zuletzt die Altersgruppe von 3 bis 6 Jahren in die Studien einbezogen. Dies führte zu einer sequenziellen Zulassung der Medikamente [1, 7, 8, 11–14, 17, 26].

Epidemiologie

Nach der World Health Organisation (WHO) sind weltweit etwa 91 Mio. Menschen mit dem Hepatitis-C-Virus infiziert, mit regional sehr unterschiedlicher Prävalenz. Besonders stark betroffene Regionen sind Ägypten, China und der Iran. Bei Erwachsenen sind 0,4 % der Deutschen Anti-HCV-positiv. Weltweit sterben jährlich etwa 350.000 Patienten an den Folgen dieser Infektion. In Deutschland gibt es etwa 250.000 HCV-Infizierte. Der Anteil der Kinder und

Jugendlichen ist nicht genau bekannt; er liegt sicher deutlich unter 0,1 % [28]. Mit ca. 10 % wird eine im Vergleich zu anderen Ländern relativ hohe Therapierate postuliert. Die Kenntnis der Übertragungswege ist von epidemiologischer und präventiver Bedeutung. Das Virus wird bei Erwachsenen praktisch ausschließlich durch Blut übertragen. Blutkonserven werden heutzutage kontrolliert und Blutprodukte zusätzlich virusinaktiviert, sodass ein Infektionsrisiko praktisch ausgeschlossen ist. Daher wird das Virus meist durch den gemeinsamen Gebrauch von Spritzen oder auch durch Verletzungen, wie etwa bei unsachgemäßen Tätowierungen oder Piercings übertragen. Der wesentliche Übertragungsweg bei Kindern ist die vertikale Transmission [19]; sie konnte bei ca. 1–6 % der Kinder HCV-RNA-positiver Mütter nachgewiesen werden. Die

Abkürzungen

DAA	„direct(-acting) antiviral agent“ (direkt antiviral wirksame Medikamente)
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PEG	pegyliert
RNA	„Ribonucleic acid“
SVR	„Sustained viral response“
WHO	World Health Organisation

Höhe der Virämie zum Zeitpunkt der Entbindung ist relevant [5]. Eine weitere Patientengruppe beinhaltet Immigranten und Flüchtlinge. Eine hochgradige Virämie zur Zeit der Entbindung und eine HIV-Infektion sind disponierende Faktoren. Bei einer Annahme von etwa 780.000 Geburten in Deutschland pro Jahr und bei einer Durchseuchung mit HCV von ca. 0,3 % ist damit zu rechnen, dass jährlich etwa 60 bis 120 Kinder perinatal neu infiziert werden, sicherlich mit abnehmender Tendenz [15].

Diagnostik

Neben den Transaminasen werden Anti-HCV (IgM/IgG) und die HCV-RNA quantitativ im Serum bestimmt. Auch die Bestimmung des Genotyps ist wichtig, um ggf. reagieren zu können, wenn sich Resistenzen entwickeln. Von 318 in multizentrischen Studien behandelten Kindern und Jugendlichen hatten 73,6 % Genotyp 1, 8,6 % Genotyp 2, 14,7 % Genotyp 3 und 3,1 % Genotyp 4 [20, 25].

Lässt sich nach einer Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus HCV-RNA über mehr als 6 Monate im Blut nachweisen, wird die Diagnose einer chronischen Hepatitis C gestellt; dies gilt für Erwachsene, Jugendliche und Kinder gleichermaßen [16]. Sie heilt bei 20–40 % der Patienten spontan aus, bei Kindern liegen diese Zahlen bis 4 Jahre bei ca. 20 %. Antikörper bleiben aber viele Jahre nachweisbar, bei gleichzeitig negativer HCV-RNA. Bei positivem Antikörpernachweis (Anti-HCV) muss ein HCV-RNA-Nachweis angeschlossen werden, um zwischen einer noch vorhandenen und einer ausgeheilten Infektion unterscheiden zu können.

Bei der Indikation zur Therapie sollte berücksichtigt werden, dass die Höhe der Transaminasen keine einheitliche Korrelation mit dem Ausmaß der histologischen Veränderungen aufweist – normale Transaminasen schließen eine fortgeschrittene Lebererkrankung nicht aus, allerdings deuten langjährig normale Transaminasen auf einen milderen Verlauf hin. Die Bestimmung der Virämie und des Genotyps ist bisher vor Einleitung einer Therapie obligat. Die Indikation für eine Leberbiopsie wird nur bei dem

Verdacht auf einen progredienten Verlauf gestellt [6]. Die Kriterien zur Beurteilung der Histologie unterscheiden sich nicht von denen Erwachsener und berücksichtigen neben der entzündlichen Infiltration und dem Ausmaß der Leberzellnekrose den Fibrosegrad. Es zeigen sich bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen in der Leberhistologie eine geringere entzündliche Aktivität und eine geringere Fibroseprogression zur Leberzirrhose sowie eine niedrigere Virusreplikation im Serum. Die Leberzirrhoserate bis zum Erreichen des Erwachsenenalters wird auf maximal 2–4 % geschätzt [16].

Klinischer Verlauf

Die perinatale Erkrankung verläuft in der Regel symptomlos. Die Diagnose wird bei den Patienten entweder in der Beobachtungsphase bei einer bekannt HCV-infizierten Mutter oder zufällig gestellt [16]. Es gibt einzelne Langzeituntersuchungen zum Spontanverlauf von perinatal infizierten Kindern. Eine italienische Studie zeigte eine spontane Eliminationsrate bis zum Alter von 4 Jahren bei Kindern mit chronischer Virushepatitis C und Genotyp 1 von 8 % und bei Genotyp 2/3 von 15 %. Es gibt Berechnungen, dass bis zu einem Fünftel (20 %) der perinatal infizierten Kinder bis zum Erreichen des Schulalters das Virus spontan eliminiert hat. Auch sind schwere Krankheitsverläufe im Kindes- und Jugendalter eher selten (< 5–15 %) [21, 23]. Bei Kindern mit positivem Nachweis von Anti-HCV (IgM/IgG) vor dem 18. Lebensmonat muss immer eine PCR (HCV-RNA-Bestimmung) durchgeführt werden, da es sich um mütterliche Antikörper handeln kann [16]. Die histologisch nachweisbare entzündliche Aktivität und die histopathologischen Leberbefunde sind bei Kindern weniger stark ausgeprägt als bei Erwachsenen. Eine Leberzirrhose bis zum Erreichen des Erwachsenenalters ist selten und liegt deutlich unter 10 % [6]. Junge Patienten mit progredienten Verläufen mit Entwicklung einer Leberzirrhose und Notwendigkeit einer Lebertransplantation wurden allerdings beschrieben [2–4]. Auch extrahepatische Symptome kommen bei Kindern selten vor.

Hier steht eine Anzeige.

Eine Isolierung des Patienten ist nicht notwendig. HCV-RNA-positive Kinder können Kindereinrichtungen besuchen. Eine Meldepflicht besteht für die chronische Hepatitis C nicht. Der Schulbesuch HCV-RNA-positiver Kinder ist uneingeschränkt möglich [16].

Therapie der chronischen Hepatitis C

Direkt antiviral wirksame Substanzen („direct antiviral agents“)

Hepatitis-C-Viren sind ca. 50 nm große kugelförmige Gebilde. Auf der äußeren Zellmembran befinden sich Proteine. Darunter befindet sich eine zweite, innere Proteinhülle, die die HCV-RNA enthält. Beim Andocken verschmelzen die Membranen von Virus und Hepatozyt, und die RNA gelangt ins Zellinnere. Für die Virusreplikation nutzt das RNA-Virus die Maschinerie des Hepatozyten, die sonst für die Proteinsynthese bei der eigenen Zellteilung genutzt wird. Während des Replikationsprozesses wird die HCV-Protease (Protease NS3) aktiviert. Weitere, für die Replikation notwendigen Enzyme sind die viruseigenen NS5A- und die NS5B(-RNA)-Polymerasen. Die Einteilung erfolgt gemäß der Wirkstoffmoleküle in „nukleosidische“ und „nichtnukleosidische“ Polymeraseinhibitoren. Die RNA-Polymerase und NS5A bilden zusammen mit dem zelleigenen Protein Cyclophilin B einen Kopiermechanismus, der Kopien der Viren-RNA herstellt. Medikamente vom Typ der Protease(-NS3)-Inhibitoren, NS5A-Hemmer und NS5B(-RNA)-Polymerase-Hemmer setzen hier an. Protease(-NS3)-Inhibitoren erkennt man an der Endung „previr“. Beispiele sind Grazoprevir, Glecaprevir und Voxilaprevir. Die NS5A-Inhibitoren haben die Endung „asvir“. Vertreter sind Daclatasvir, Elbasvir, Velpatasvir und Pibrentasvir. Die NS5B-Inhibitoren, erkenntlich an der Endung „uvir“, sind Sofosbuvir und Dasabuvir. Es ist immer eine Kombination verschiedener Substanzen erforderlich, um rasch entstehende Resistenzen zu vermeiden [27].

Monatsschr Kinderheilkd 2021 · 169:534–541
© Der/die Autor(en) 2021

<https://doi.org/10.1007/s00112-021-01122-y>

S. Wirth · D. Schreiber-Dietrich · C. F. Dietrich

Aktuelle Therapie der chronischen Hepatitis C bei Kindern und Jugendlichen

Zusammenfassung

Zur Behandlung der chronischen Hepatitis C wurden in den letzten Jahren direkt wirkende antivirale Medikamente (DAA) zugelassen und sind bei Erwachsenen etabliert. Sie machten die interferonbasierten Therapien obsolet. Auch für Kinder und Jugendliche stehen seit Kurzem einige DAA zur Verfügung, die überwiegend ab dem Alter von 3 Jahren eingesetzt werden können. Die chronische Hepatitis C wird bei Kindern überwiegend vertikal übertragen und ist selten. Sie ist zwar zunächst eine wenig aktive und progrediente Erkrankung, kann aber im Erwachsenenalter in eine Leberzirrhose mit der Folge eines hepatozellulären Karzinoms übergehen. Die Diagnose ist mit der Bestimmung des Anti-HCV (IgM/IgG) und der HCV-RNA im Serum mit Genotypisierung leicht zu stellen. Die DAA werden oral appliziert und ausgesprochen gut toleriert. Drei Wirkstoffkombinationen stehen aktuell zur Verfügung, und 2021 wird eine weitere

zugelassen. Die Heilungschancen sind mit über 95 % ausgesprochen gut und anhaltend. Im eigenen Krankengut wurden 25 Jungen und Mädchen überwiegend mit Genotyp 1 im Alter von 4 bis 17 Jahren mit DAA behandelt. Unabhängig von der Höhe der HCV-RNA im Serum waren alle bereits nach 4 Wochen HCV-RNA negativ und erzielten einen dauerhaften Erfolg. Die wesentliche Aufgabe ist nun, alle Kinder und Jugendlichen mit einer chronischen Hepatitis C zu identifizieren. Bei der äußerst guten Heilungschance kann davon ausgegangen werden, dass das Eradikationsziel in dieser Altersgruppe in absehbarer Zeit erreicht werden kann.

Schlüsselwörter

HCV RNA · Behandlung · Direkt wirkende antivirale Medikamente · Neue Medikamente · Vertikale Transmission

Current treatment of chronic hepatitis C in children and adolescents

Abstract

For the treatment of chronic hepatitis C, direct-acting antiviral agents (DAA) have been approved in recent years and are established in adults. They made interferon-based treatment obsolete. Some DAA have recently become available for children and adolescents, which can now be used for treatment from the age of 3 years. Chronic hepatitis C is predominantly vertically transmitted in children and is rare. Although it is a less active and progressive disease in the first two decades, in adulthood it can turn into liver cirrhosis with the possible consequence of hepatocellular carcinoma. The diagnosis is easy to establish with the determination of the anti-HCV (IgM/IgG) and HCV-RNA in serum with genotyping. The DAA are administered orally and are extremely well tolerated. Three product combinations are currently available and another one will

be approved in 2021. The chances of recovery with more than 95% are extremely good and sustainable. In our own patient population 25 boys and girls between the ages of 4 and 17 years predominantly infected with genotype 1 were treated with DAA. Regardless of the level of HCV-RNA in the serum, all were HCV-RNA negative after 4 weeks and achieved sustained viral response (SVR). The main task now is to identify all children and adolescents with chronic hepatitis C. Given the extremely good chance of recovery, it can be assumed that the eradication goal in this age group can be achieved in the foreseeable future.

Keywords

HCV RNA · Therapy · Direct antiviral agents · New drugs · vertical transmission

Tab. 1 Für Erwachsene zugelassene Medikamente („direct antiviral agents“, DAA) mit Studien bei Kindern und Jugendlichen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C

Substanzen	Handelsname	Genotyp	Ab 3 Jahren zugelassen	Ab 12 Jahren zugelassen
Sofosbuvir/Ledipasvir	Harvoni®	1, 4	Ja	Ja
Ribavirin/Sofosbuvir ^a	Ribavirin, Sovaldi®	2, 3	Ja	Ja
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir ^a	Viekirax®, Exviera®	1, 4	Nicht geplant	
Elbasvir/Grazoprevir	Zepatier®	1, 4	Studien abgeschlossen, Zulassung fraglich	
Sofosbuvir/Velpatasvir	Epclusa®	1–6	Ab 6 Jahre	Ja
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir	Vosevi®	1–6	Nicht geplant	
Glecaprevir/Pibrentasvir	Maviret®	1–6	Für 2021 erwartet	Ja

^a Wird bei Erwachsenen nicht mehr angewandt

Therapieoptionen

Das Stadium der Lebererkrankung, der HCV-Genotyp, die Präsenz präexistenter HCV-Resistenzvarianten, die Vortherapie und die Komorbidität stellen grundsätzlich wesentliche Faktoren für die differenzialtherapeutischen Überlegungen auch bei Kindern und Jugendlichen dar. Patientenrelevante Endpunkte beinhalten insbesondere Heilung, Nebenwirkungen und Behandlungsdauer sowie Kosten. Die Therapie im Kindes- und Jugendalter ist aufgrund des natürlichen Krankheitsverlaufes und der Zulassungsbestimmungen frühestens ab dem vollendeten 3. Lebensjahr sinnvoll und indiziert. Kriterien zur Behandlung sind der zu erwartende Therapieerfolg (ähnlich wie im Erwachsenenalter), das Abwägen unerwünschter Medikamentenwirkungen sowie die Wahrscheinlichkeit einer spontanen Viruselimination [18]. Die chronische Virushepatitis C stellt grundsätzlich eine Indikation zur antiviralen Therapie dar. Die Hepatitis-C-Infektion erscheint heilbar und auch in Europa eradizierbar. Die WHO hat die DAA in die Liste lebenswichtiger Medikamente aufgenommen.

Mit der Zulassung neuer DAA kam es zu einer Erweiterung des Spektrums der Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus-Infektion im Kindes- und Jugendalter. Die zugelassenen interferonbasierten Therapieoptionen mit unpegyliertem oder pegyliertem Interferon in Kombination mit Ribavirin sind obsolet geworden.

In klinischen Studien wurden sequenziell nach Altersgruppen folgende Substanzen untersucht: Sofosbuvir (Sovaldi®) in Kombination mit Ribavirin für die Behandlung von Genotypen 2 (Therapiedauer 12 Wochen) und 3 (Therapiedauer 24 Wochen) [14, 26], Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni®) für die Genotypen 1 und 4 (Therapiedauer 12 Wochen) [1, 12, 17], die Kombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir [11, 13] sowie Elbasvir/Grazoprevir [22] ebenfalls für die Genotypen 1 und 4 sowie die pangenotypisch wirksamen Kombinationen Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®) mit 8 Wochen Therapiedauer [8] und Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa®) mit 12 Wochen Therapiedauer [7]. Die klinische Studie mit der Kombination Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (Vosevi®) wurde zunächst mit der älteren Patientengruppe gestartet, dann aber beendet. Die klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen der für Erwachsene zugelassenen Präparate und deren Zulassungsstatus fasst **Tab. 1** zusammen.

Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin

Die Wirksamkeit bei HCV-infizierten Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis <18 Jahren wurde in 2 klinischen Studien untersucht, in die 106 Patienten aufgenommen wurden. Die Therapie erfolgte mit einer altersadaptierten Dosis von Sofosbuvir zwischen 150 und 400 mg einmal täglich und körperlsgewichtsadaptiert Ribavirin 2-mal täglich für 12 (Ge-

notyp 2) oder 24 (Genotyp 3) Wochen. Der primäre Studienendpunkt war das anhaltende Therapieansprechen (SVR) 12 Wochen nach Therapieende. Die SVR₁₂ wurde bei 104 Patienten (98,1 %) erreicht. 2 Patienten ohne Ansprechen konnten nach SVR₄ nicht nachbeobachtet werden oder brachen die Medikamenteneinnahme vorzeitig ab. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Erbrechen (27 % bzw. 32 %), Kopfschmerzen (23 % bzw. 29 %) und Durchfall (39 %) [14, 26]. Aufgrund der Verfügbarkeit pangenotypisch wirkender Präparate und kürzerer Behandlungsdauer wird man diese Kombination kaum noch verwenden.

Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni®)

Ledipasvir ist in fixer Kombination mit dem nukleotidischen NS5B-Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir als Harvoni® verfügbar. Die beiden DAA Sofosbuvir, (pangenotypischer) Hemmer der RNA-abhängigen RNA-Polymerase NS5B, und Ledipasvir (NS5A-Inhibitor) greifen das Hepatitis-C-Virus an 2 verschiedenen Stellen direkt an. Sofosbuvir wirkt als Pro-Drug nach intrazellulärer Metabolisierung zum pharmakologisch wirksamen Uridinanalogue-triphosphat. Sofosbuvir wird in die HCV-RNA eingebaut, wodurch es zum Kettenabbruch kommt. Ledipasvir hemmt das NS5A Protein des Hepatitis-C-Virus, das für die RNA-Replikation und das Zusammenfügen des HCV-Virions essenziell ist.

In der Altersgruppe von 12 bis <18 Jahren wurden 100 Patienten mit Genotyp 1 behandelt [1]. Insgesamt 80 Patienten waren therapienaiv, während 20 Patienten vorbehandelt waren. Alle Patienten wurden mit der Erwachsenenendosis über 12 Wochen behandelt. 84 % der Patienten wurden durch vertikale Übertragung infiziert. Der primäre Endpunkt war die SVR 12 Wochen nach Therapieende. Die Erfolgsrate lag bei insgesamt 98 % (78/80 bei therapienaiven Patienten und 20/20 bei den vorbehandelten Patienten). 2 der 100 Patienten (2 %), beide therapienaiv, erreichten keine SVR₁₂, da sie für die Nachbeobachtung nicht mehr verfügbar waren. In einer weiteren prospektiven Studie wurde bei 92 6 bis <12 Jahre alten Kindern mit einem medianen Alter von 9 Jahren

Tab. 2 Medikation der „direct(-acting) antiviral agent“ (DAA) bei 25 Kindern und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis C. Alle Patienten waren 24 Wochen nach Therapieende HCV-RNA-negativ („sustained viral response“, SVR)

Parameter	n
Gesamt	25
Mädchen	8
Jungen	17
Infektionsweg	
Vertikale Infektion	22
Parenterale Infektion	2
Unbekannt	1
Genotyp	
G 1	19
G 2	1
G 3	4
G 4	1
Medikamente	
Sofosbuvir/Ribavirin (24 Wochen)	3
Ombitasvir/Ritonavir/Dasabuvir/Ribavirin (12 Wochen)	2
Grazoprevir/Elbasvir (12 Wochen)	10
Glecaprevir/Pibrentasvir (8 Wochen)	5
Ledipasvir/Sofosbuvir (12 Wochen)	4
Velpatasvir/Sofosbuvir (12 Wochen)	1
Vorthherapie (PEG-Interferon/Ribavirin)	6
SVR ₂₄	25

(Range 6 bis 11 Jahre) mit chronischer Virushepatitis C Ledipasvir-Sofosbuvir 45 mg/200 mg als 2 fixe 22,5-mg-/100-mg-Dosen täglich für 12 bzw. 24 Wochen mit oder ohne Ribavirin gegeben. Die Dauer der Therapie war abhängig vom Genotyp (88 Patienten mit Genotyp 1, 2 Patienten mit Genotyp 3 und 2 Patienten mit Genotyp 4) und Zirrhosestatus (2 Patienten hatten eine gesicherte Leberzirrhose, bei 55 Patienten war der Fibrosestatus nicht bekannt). 78 % waren therapienaiv, und 97 % waren perinatal infiziert worden. Ein anhaltendes Therapieansprechen (SVR₁₂) wurde bei 91/92 (99 %) erreicht. An Nebenwirkungen wurden am häufigsten Kopfschmerzen und Fieber beobachtet [12]. In der letzten prospektiven Studie wurde bei 34 3 bis < 6 Jahre alten Kindern mit chronischer Hepatitis C mit Genotyp 1 (n = 33) oder Genotyp 4 (n = 1) körperlsgewichtsadaptiert Ledipasvir-Sofosbuvir-Granulat (33,75 mg/150 mg für ein Patientengewicht < 17 kg (10 Patienten, 29 %) oder

45 mg/200 mg für ein Patientengewicht ≥ 17 kg) für 12 Wochen gegeben. Die SVR₁₂ wurde bei 33 von 34 (97 %) Kindern erreicht. Bei einem Patienten wurde die Behandlung nach 5 Tagen wegen ungewöhnlichem Geschmack des Medikamentes abgebrochen. An Nebenwirkungen wurden Erbrechen (24 %), Husten (21 %) und Fieber (21 %) dokumentiert [17]. Über alle Altersgruppen wurden 222 von 226 Patienten (98 %) erfolgreich behandelt.

Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa®)

Diese Kombination wirkt pangentotypisch, also gegen alle Genotypen. In einer großen placebokontrollierten Studie wurde die Fixkombination der NS5B- und NS5A-Hemmer Sofosbuvir/Velpatasvir bei Erwachsenen mit den Genotypen 1, 2, 4, 5 und 6 untersucht. 622 von 624 Patienten (99 %) erzielten nach einer Behandlung über 12 Wochen ein anhaltendes virologisches Ansprechen. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Kopfschmerzen, Erschöpfung und Übelkeit.

In einer bisher nur als Abstract publizierten „Open-label“-Studie wurden die Pharmakokinetik, Dosierung, Sicherheit und Wirkung von Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa®) bei 175 Kindern und Jugendlichen (6 bis 17 Jahre alt) vorgestellt [7]. Die Dosierungen wurden altersabhängig gegeben und untersucht: 12 bis 17 Jahre: Sof/Vel 400/100 mg als einmal 400-/100-mg-Tablette oder 2-mal 200/50-mg-Tabletten; 6 bis 11 Jahre: Sof/Vel 200/50 mg als einmal 200-/50-mg-Tabletten oder 4-mal 50/12,5-mg-Granulat. 164 (93,7 %) zeigten in der „Intention-to-treat“-Analyse einen Therapieerfolg. Lediglich 2 Patienten sprachen nicht an oder hatten einen Rückfall. Vier Patienten zeigten sog. schwere unerwünschte Wirkungen. Im Alter von 6 bis 11 Jahren waren dies akustische Halluzinationen sowie Verstopfung. Im Alter von 12 bis 17 Jahren waren dies einmal suizidale Gedanken und der Ausbruch einer vorbekannten bipolaren Erkrankung und in der Folge auch suizidale Gedanken und Suizidversuch in der Nachbeobachtung. Bei beiden Patienten bestanden relevante Vorerkrankungen und Stressfaktoren. Erwähnenswert ist, dass 48 Patienten

(27 %) eine positive psychiatrische Anamnese aufwiesen. Am häufigsten waren eine Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung, Angststörung und Depression.

Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®)

In der pädiatrischen DORA-Studie wurden die Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirkung von Glecaprevir/Pibrentasvir bei Kindern mit den Genotypen 1–6 im Alter zwischen 3 und 18 Jahren untersucht. Glecaprevir/Pibrentasvir wurde in altersadaptierter Dosis mit einer Nahrungsaufnahme einmal täglich für 8 oder 16 Wochen eingenommen. Endpunkte waren das Therapieansprechen 12 Wochen nach Beendigung der Therapie sowie die Beobachtung von Nebenwirkungen. Insgesamt wurden 93 Patienten eingeschlossen. Bei 92 Patienten (99 %) konnte ein Therapieerfolg nachgewiesen werden. Ein Kind aus der Gruppe unter 12 Jahren hatte einen Rückfall. An Nebenwirkungen mit einer Inzidenz von über 10 % wurden Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Luftwege, Kopfschmerzen, Fatigue sowie nasopharyngeale Missempfindungen und Fieber beobachtet. Die empfohlene Behandlungsdauer für Patienten ohne Leberzirrhose beträgt 8 Wochen [8, 9]. Die Zulassung für das Medikament bei dieser Altersgruppe wird für das Ende des 2. Quartals 2021 erwartet.

Elbasvir/Grazoprevir (Zepatier®)

49 Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 18 Jahren wurden mit altersadaptierten Dosen (12 bis 18 Jahre: 50/100 mg) über 12 Wochen behandelt. 81 % waren therapienaiv, und 96,5 % hatten die Genotypen 1a oder 1b. Die Verträglichkeit war gut. Alle Patienten wurden erfolgreich therapiert und waren noch 24 Wochen nach Beendigung der Therapie HCV-RNA-negativ [22]. Es ist fraglich, ob die Zulassung beantragt wird.

Die Kombinationstherapie aus Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir wurde bei 3- bis 17-jährigen Patienten untersucht, aber nicht zur Zulassung eingereicht [11, 13]. Sie wird auch bei Erwachsenen nicht mehr eingesetzt.

Hier steht eine Anzeige.

Eigene Patienten

In unserer Klinik wurden 25 Kinder und Jugendliche mit einer chronischen Hepatitis C mit verschiedenen DAA behandelt. Die Therapien wurden überwiegend innerhalb von klinischen Studien durchgeführt. Das Alter lag zwischen 4 und 17 Jahren, 17 waren Jungen und 8 Mädchen. Bei 22 Patienten war der Infektionsweg vertikal, bei 2 parenteral und in einem Fall unbekannt. Die Serumtransaminasen waren bei etwa der Hälfte der Patienten normal und bei den anderen mäßig erhöht. Kein SGPT-Wert lag über 150 U/l. Die Kinder und Jugendlichen hatten keine Begleiterkrankungen oder andere chronische Krankheiten. Kein Patient hatte Umbauzeichen in der Leber oder eine portale Hypertension.

Die Patientendaten und die verabreichten Medikamente fasst **Tab. 2** zusammen. Die Behandlungsdauer lag zwischen 8 und 24 Wochen. Signifikante unerwünschte Wirkungen traten nicht auf. Alle Kinder und Jugendlichen beendeten die Therapie und kamen zu allen Kontrollterminen. Vor der Therapie variierten die HCV-RNA-Konzentrationen im Serum stark und lagen zwischen 7500 und 18,9 Mio. Kopien/ml. 19 Patienten hatten die Genotypen 1, 4 Genotyp 3 und jeweils einer die Genotypen 2 und 4. 6 Kinder hatten eine interferonbasierte Vortherapie ohne Erfolg. Unabhängig von Medikament, Genotyp und HCV-Ausgangskonzentration konnte bei allen Individuen bereits nach 4 Wochen Therapie keine HCV-RNA im Serum mehr nachgewiesen werden. Alle Patienten waren auch 24 Wochen nach Therapieende HCV-RNA negativ und können als geheilt betrachtet werden.

Ausblick

Mit den nunmehr eingeführten DAA und den für Kinder und Jugendliche zugelassenen Protease- und Polymerase-Inhibitoren stehen neue und effektive Wirkstoffklassen zur Therapie der chronischen Hepatitis C ab dem Alter von 3 Jahren zur Verfügung. Die Medikamente werden oral verabreicht und werden ausgesprochen gut toleriert. Die wesentliche Aufgabe ist nun, alle Kinder und Jugendlichen mit einer chronischen Hepatitis C zu identifizieren. Bei der äußerst guten

Heilungschance kann davon ausgegangen werden, dass das Eradikationsziel in dieser Altersgruppe in absehbarer Zeit erreicht werden kann.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. S. Wirth

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin,
Helios Universitätsklinikum Wuppertal,
Universität Witten/Herdecke
Heusnerstr. 40, 42283 Wuppertal, Deutschland
stefan.wirth@helios-gesundheit.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Wirth, D. Schreiber-Dietrich und C. F. Dietrich geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, Bansal S, Lin CH, Kersey K, Massetto B, Zhu Y, Kanwar B, German P, Svarovskaia E, Brainard DM, Wen J, Gonzalez-Peralta RP, Jonas MM, Schwarz K (2017) The safety and effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir in adolescents 12–17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatology* 66:371–378
2. Bortolotti F, Iorio R, Nebbia G, Marcellini M, Giacchino R, Zancan L, Gussetti N, Barbera C, Maccabruni A, Verucchi G, Balli F, Vegnente A, Guido M, Bartolacci S (2005) Interferon treatment

in children with chronic hepatitis C: long-lasting remission in responders, and risk for disease progression in non-responders. *Dig Liver Dis* 37:336–341

3. Bortolotti F, Iorio R, Resti M, Camma C, Marcellini M, Giacchino R, Marazzi MG, Verucchi G, Zancan L, Barbera C, Maggiore G, Vajro P, Giannattasio A, Bartolacci S (2007) Epidemiological profile of 806 Italian children with hepatitis C virus infection over a 15-year period. *J Hepatol* 46:783–790
4. Bortolotti F, Verucchi G, Camma C, Cabibbo G, Zancan L, Indolfi G, Giacchino R, Marcellini M, Marazzi MG, Barbera C, Maggiore G, Vajro P, Bartolacci S, Balli F, Maccabruni A, Guido M (2008) Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology* 134:1900–1907
5. Davison SM, Mieli-Vergani G, Sira J, Kelly DA (2006) Perinatal hepatitis C virus infection: diagnosis and management. *Arch Dis Child* 91:781–785
6. Iorio R, Giannattasio A, Sepe A, Terracciano LM, Vecchione R, Vegnente A (2005) Chronic hepatitis C in childhood: an 18-year experience. *Clin Infect Dis* 41:1431–1437
7. Jonas MM, Romero R, Sokal EM et al (2019) The safety and efficacy of sofosbuvir/velpatasvir in pediatric patients aged 6–<18 years with chronic hepatitis C virus infection. *AASLD: The Liver Meeting*, Boston, 8–12.11.2019
8. Jonas MM, Squires RH, Rhee SM, Lin CW, Bessho K, Feiterna-Sperling C, Hierro L, Kelly D, Ling SC, Stokova T, Del Valle-Segarra A, Lovell S, Liu W, Ng TI, Porcalla A, Gonzalez YS, Burroughs M, Sokal E (2020) Pharmacokinetics, safety, and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir in adolescents with chronic hepatitis C virus: part 1 of the DORA study. *Hepatology* 71:456–462
9. Jonas MM, Lon HK, Rhee S, Gilmour S, Gonzalez-Peralta RP, Leung DH, Ling SC, Lobritto S, Narkewicz MR, Sabharwal V, Del Valle-Segarra A, Wen J, Lovell S, Porcalla A, Tripathi R, Sokal E (2019) Pharmacokinetics of glecaprevir/pibrentasvir in children with chronic HCV infection: interim analysis of part 2 of the DORA study. *AASLD The Liver Meeting*, Boston, 13–16.11.2019
10. Kim NG, Kullar R, Khalil H, Saab S (2020) Meeting the WHO hepatitis C virus elimination goal: review of treatment in paediatrics. *J Viral Hepat* 27:762–769
11. Leung DH, Wirth S, Yao BB, Viani RM, Gonzalez-Peralta RP, Jonas MM, Lobritto SJ, Narkewicz MR, Sokal E, Fortuny C, Hsu EK, Del Valle-Segarra A, Zha J, Larsen L, Liu L, Shuster DL, Cohen DE, Rosenthal P (2018) Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with or without dasabuvir and with or without ribavirin for adolescents with HCV genotype 1 or 4. *Hepatol Commun* 2:1311–1319
12. 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 (2018) Safety and efficacy of ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin for chronic hepatitis C in children aged 6–11. *Hepatology* 68:2158–2166
13. Rosenthal P, Narkewicz MR, Yao BB, Jolley CD, Lobritto SJ, Wen J, Molleston JP, Hsu EK, Jonas MM, Zha J, Liu L, Leung DH (2020) Ombitasvir, paritaprevir, ritonavir, and dasabuvir mini-tabs plus ribavirin for children aged 3–11 years with hepatitis C genotype 1a. *Adv Ther* 37:3299–3310
14. 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 (2020) Sofosbuvir and ribavirin therapy for children aged 3 to <12 years with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology* 71:31–43
15. Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U, Schmidt HH, Spengler U, Wirth S, Kessler HH, Peck-Radosavljevic M, Ferenci P, Vogel W, Moradpour D, Heim M, Cornberg M, Protzer U, Manns MP, Fleig WE, Dollinger MM, Zeuzem S (2010) Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection. *Z Gastroenterol* 48:289–351
 16. Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Neumann UP, Schirmacher P, Schmidt H, Spengler U, Timm J, Wedemeyer H, Wirth S, Zeuzem S (2018) Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C-virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection—AWMF-Register-No.: 021/012. *Z Gastroenterol* 56:756–838
 17. 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 (2020) Ledipasvir-sofosbuvir for 12 weeks in children 3 to <6 years old with chronic hepatitis C. *Hepatology* 71:422–430
 18. Serranti D, Indolfi G, Resti M (2014) New treatments for chronic hepatitis C: an overview for paediatricians. *World J Gastroenterol* 20:15965–15974
 19. Slowik MK, Jhaveri R (2005) Hepatitis B and C viruses in infants and young children. *Semin Pediatr Infect Dis* 16:296–305
 20. Sokal EM, Bourgois A, Stephenne X, Silveira T, Porta G, Gardovska D, Fischler B, Kelly D (2010) Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. *J Hepatol* 52:827–831
 21. Wirth S (2012) Current treatment options and response rates in children with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 18:99–104
 22. Wirth S, Gonzalez-Peralta R, Squires RH, Mutschler F, Lang T, Pawlowska M, Sluzewski W, Majda-Stanislawski E, Fischler B, Balistreri W, Jonas MM, Blondet N, Rosenthal P, Alkhouri N, Romero R, Grandhi A, Castronuovo P, Caro L, Rosenbloom D, Du L, Haber BA (2020) Elbasvir/grazoprevir in children aged 3 to <18 years with chronic hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection: final results from an iterative pharmacokinetic modeling study. *AASLD The Liver Meeting Digital Experience*, 11–16.11.2020
 23. Wirth S, Kelly D, Sokal E, Socha P, Mieli-Vergani G, Dhawan A, Lacaille F, Saint Raymond A, Olivier S, Taminiau J (2011) Guidance for clinical trials for children and adolescents with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 52:233–237
 24. Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T, Ballauff A, Kullmer U, Gerner P, Wintermeyer P, Jenke A (2005) Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 41:1013–1018
 25. Wirth S, Ribes-Koninckx C, Calzador MA, Bortolotti F, Zancan L, Jara P, Shelton M, Kerker N, Galoppo M, Pedreira A, Rodriguez-Baez N, Ciocca M, Lachaux A, Lacaille F, Lang T, Kullmer U, Huber WD, Gonzalez T, Pollack H, Alonso E, Broue P, Ramakrishna J, Neigut D, Valle-Segarra AD, Hunter B, Goodman Z, Xu CR, Zheng H, Novello S, Sniukiene V, Brass C, Albrecht JK (2010) High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *J Hepatol* 52:501–507
 26. Wirth S, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta RP, Jonas MM, Balistreri WF, Lin CH, Hardikar W, Kersey K, Massetto B, Kanwar B, Brainard DM, Shao J, Svarovskaia E, Kirby B, Arnon R, Murray KF, Schwarz KB (2017) Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12–17 years old with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology* 66:1102–1110
 27. Zeuzem S (2017) Treatment options in hepatitis C. *Dtsch Arztebl Int* 114:11–21
 28. Zimmermann T, Beckebaum S, Berg C, Berg T, Braun F, Eurich D, Herzer K, Neumann U, Rupp C, Sterneck M, Strassburg C, Welker MW, Zachoval R, Gotthardt DN, Weigand K, Schmidt H, Wedemeyer H, Galle PR, Zeuzem S, Sarrazin C (2016) Expert recommendations: hepatitis C and transplantation. *Z Gastroenterol* 54:665–684

In eigener Sache

Autoren WERKSTATT

GRATIS

Ein Service von Springer Medizin: Fortbildungen für Autor*innen und Gutach- ter*innen

Die ersten Veröffentlichungen stellen für Medizinerinnen und Mediziner einen wichtigen Schritt in der angestrebten Karriere dar. Wissenschaftliche Artikel sind entscheidend dafür, dass die eigene Arbeit in der Community wahrgenommen wird. Es geht darum, die eigenen Ideen national und international auszutauschen und sicherzustellen, dass die Ergebnisse Wirkung erzielen.

Die Online-Kurse der Autorenwerkstatt helfen, sich leicht einen Überblick über das Schreiben, Einreichen, Begutachten und Veröffentlichen eines Manuskripts zu verschaffen.

5 Online-Kurse zu den wichtigsten Standards des wissenschaftlichen Publizierens:

- Wie verfasse ich ein Manuskript?
- Writing in English für deutschsprachige Autorinnen und Autoren
- Wie funktionieren Publikation und Begutachtung?
- Anleitung zur Open-Access-Veröffentlichung
- Leitfaden zur Peer-Review-Begutachtung

Für alle, die auf SpringerMedizin.de registriert sind!

Jetzt gratis fortbilden unter
www.springermedizin.de/autorenwerkstatt/