

**lek. Magdalena Pluta**

**Analiza strategii eliminacji przewlekłego wirusowego zapalenia  
wątroby typu C w populacji pediatrycznej**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu  
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: dr hab. n. med. Maria Pokorska-Śpiewak

Klinika Chorób Zakaźnych Wieku Dziecięcego  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Magdalena Marczyńska



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2022

**Słowa kluczowe:**

przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, dzieci, leczenie, leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, Globalna Strategia WHO, mikro-eliminacja, kaskada opieki

**Key words:**

chronic hepatitis C, children, treatment, direct acting antivirals (DAAs), WHO's Global Strategy, micro-elimination, cascade of care

Praca realizowana w ramach grantu Młodzi Naukowcy finansowanego przez Warszawski Uniwersytet Medyczny (sygnatura 2M5/PM21D/13)



*Dziękuję Pani dr hab. n. med. Marii Pokorskiej-Śpiewak za opiekę promotorską,  
wrozumiałość oraz nieustawanie w działaniach motywacyjnych*



## Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską

1. **Pluta M**, Pokorska-Śpiewak M, Aniszewska M, Kowalik-Mikołajewska B, Marczyńska M. Progress and Barriers Towards Elimination of Chronic Hepatitis C in Children. *Klin Padiatr.* 2021; 233(5): 211–215.  
(IF 1,349; 40 punktów MEiN)
2. Aniszewska M, Pokorska-Śpiewak M, Kowalik-Mikołajewska B, **Pluta M**, Marczyńska M. Hepatitis C infection among pregnant women in central Poland: Significance of epidemiological anamnesis and impact of screening tests to detect infection. *Adv Clin Exp Med.* 2019; 28(3): 313–318.  
(IF 1,514; 70 punktów MEiN)
3. **Pluta M**, Pokorska-Śpiewak M, Aniszewska M, Lewandowski Z, Kowalik-Mikołajewska B, Marczyńska M. Pegylated interferon and ribavirin gone but not forgotten in the era of direct-acting antivirals. *Minerva Pediatr (Torino).* 2022; 74(1): 23–30.  
(IF 1,312; 40 punktów MEiN)
4. **Pluta M**, Pokorska-Śpiewak M, Aniszewska M, Marczyńska M. The micro-elimination approach – a new way of tackling hepatitis C in paediatric population. *Archives of Medical Science.* 2021. doi: 10.5114/aoms/138260  
(IF 3,318; 100 punktów MEiN)
5. **Pluta M**, Pokorska-Śpiewak M, Aniszewska M, Marczyńska M. On a straight path to HCV elimination in children – new prospects for hepatitis C treatment in Poland. *Przegl Epidemiol.* 2020; 74(4): 662–666.  
(40 punktów MEiN)





## Spis treści

1. Wykaz stosowanych skrótów .....	11
2. Streszczenie w języku polskim .....	13
3. Streszczenie w języku angielskim.....	17
4. Wstęp.....	21
5. Założenia i cel pracy .....	29
6. Kopie opublikowanych prac .....	31
6.1 Progress and barriers towards elimination of chronic hepatitis C in children.....	32
6.2 Hepatitis C infection among pregnant women in central Poland: Significance of epidemiological anamnesis and impact of screening tests to detect infection.....	38
6.3 Pegylated interferon and ribavirin gone but not forgotten in the era of direct-acting antivirals .....	45
6.4 The micro-elimination approach – a new way of tackling hepatitis C in paediatric population .....	54
6.5 On a straight path to HCV elimination in children – new prospects for hepatitis C treatment in Poland.....	61
7. Podsumowanie i wnioski.....	67
8. Piśmiennictwo .....	73
9. Opinia komisji bioetycznej .....	78
10. Oświadczenia wszystkich współautorów .....	80



## 1. Wykaz stosowanych skrótów

<b>anty-HCV</b>	przeciwciała przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C
<b>DAAs</b>	(ang. <i>direct acting antivirals</i> ) – leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym
<b>EOT</b>	(ang. <i>end of treatment</i> ) – odpowiedź na koniec terapii przeciwwirusowej
<b>EPHN</b>	(ang. <i>European Paediatric Hepatitis C Virus Network</i> ) – Europejska Pediatryczna Grupa Badawcza zakażenia HCV
<b>EVR</b>	(ang. <i>early virologic response</i> ) – wczesna odpowiedź wirusologiczna
<b>HCC</b>	(ang. <i>hepatocellular carcinoma</i> ) – rak wątrobowokomórkowy
<b>HCV</b>	(ang. <i>hepatitis C virus</i> ) – wirus zapalenia wątroby typu C
<b>HCV RNA</b>	(ang. <i>hepatitis C virus ribonucleic acid</i> ) – kwas rybonukleinowy HCV
<b>HIV</b>	(ang. <i>human immunodeficiency virus</i> ) – ludzki wirus niedoboru odporności
<b>IL-28B</b>	interleukina 28B
<b>MSM</b>	(ang. <i>men having sex with men</i> ) – mężczyźni uprawiający sex z mężczyznami
<b>MTCT</b>	(ang. <i>mother to child transmission</i> ) – transmisja odmatczyna
<b>PEG-IFN</b>	(ang. <i>pegylated interferon</i> ) – pegylowany interferon
<b>RBV</b>	(ang. <i>ribavirin</i> ) – rybawiryna
<b>RT-PCR</b>	(ang. <i>reverse transcription-polymerase chain reaction</i> ) – polimerazowa reakcja łańcuchowa z odwrotną transkryptazą

<b>RVR</b>	(ang. <i>rapid virologic response</i> ) – szybka odpowiedź wirusologiczna
<b>SNP</b>	(ang. <i>single nucleotide polymorphism</i> ) – polimorfizm pojedynczych nukleotydów
<b>SVR</b>	(ang. <i>sustained virologic response</i> ) – trwała odpowiedź wirusologiczna
<b>WHO</b>	(ang. <i>World Health Organization</i> ) – Światowa Organizacja Zdrowia
<b>WZW</b>	wirusowe zapalenie wątroby
<b>WZW C</b>	wirusowe zapalenie wątroby typu C

## 2. Streszczenie w języku polskim

Celem Globalnej Strategii Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization* – WHO) jest eliminacja wirusowych zapaleń wątroby (WZW) jako problemu zdrowia publicznego do 2030 roku. W odniesieniu do wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C), cele te obejmują zmniejszenie o 90% liczby nowych zakażeń, zredukowanie o 65% śmiertelności związanej z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C (ang. *hepatitis C virus* – HCV) oraz wzrost (do 80%) odsetka osób objętych leczeniem.

Zakażenie HCV w światowej populacji pediatrycznej stanowi istotny problem medyczny, mimo że jego rozpowszechnienie jest znacznie mniejsze niż u dorosłych (wynosi 0,13%, co odpowiada 3,26 mln zakażonych dzieci). Przebieg zakażenia HCV w początkowej fazie bywa najczęściej skąpoobjawowy lub bezobjawowy. Efektem przewlekłego procesu zapalnego w wątrobie, indukowanego aktywnym zakażeniem HCV, jest postępujące włóknienie. Przebudowa marska narządu może prowadzić do jego niewydolności i stwarza ryzyko rozwoju raka wątrobowokomórkowego (ang. *hepatocellular carcinoma* – HCC). Wczesne rozpoznanie zakażenia u dzieci umożliwia szybkie objęcie ich specjalistyczną opieką i leczeniem. Obecnie jedynym sposobem na ograniczenie transmisji i późnych następstw zakażenia HCV, zarówno w wymiarze indywidualnym, jak i populacyjnym, pozostaje terapia przeciwwirusowa. Wysoce skuteczne i bezpieczne leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (ang. *direct acting antivirals* – DAAs) są zalecane u wszystkich przewlekle zakażonych HCV w wieku od 3 lat.

Celem prezentowanego cyklu publikacji (łączny Impact Factor: 7,493; punktacja MEiN: 290) była analiza strategii eliminacji przewlekłego WZW C w populacji pediatrycznej. Cykl otwiera praca pogładowa, w której przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat epidemiologii, diagnostyki oraz leczenia zakażenia HCV w populacji pediatrycznej. Podkreślono w niej między innymi występowanie istotnych różnic w drogach transmisji w zależności od częstości występowania zakażenia w populacji danego regionu oraz grupy wiekowej, wskazując na kluczową rolę transmisji wertykalnej w krajach rozwiniętych. Warunkiem koniecznym zdiagnozowania u dziecka zakażenia odmatczywego oraz zminimalizowania narażenia jest świadomość i rozpoznanie zakażenia u matki. Zagadnieniom epidemiologii oraz wykrywania zakażenia HCV wśród kobiet ciężarnych poświęcono drugą pracę, w której poddano analizie wpływ obciążonego wywiadu

epidemiologicznego na prawdopodobieństwo wykrycia zakażenia HCV u 432 kobiet zakażonych HCV. Dodatkowo przeanalizowano wpływ badań przesiewowych u kobiet w ciąży na wykrywalność zakażenia HCV. Ujawnienie w wywiadzie położniczym czynników ryzyka zakażenia HCV lub narażenia zawodowego jak również obserwowane odchylenia w podstawowych badaniach biochemicznych oraz zgłaszane przez ciężarne dolegliwości były głównym powodem wykonywania badań w kierunku zakażenia HCV. Wprowadzenie w 2010 roku do standardu opieki nad ciężarną badań przesiewowych na obecność przeciwciał anti-HCV przyczyniło się do istotnego zwiększenia wykrywalności zakażenia HCV wśród kobiet, które w wywiadzie nie podawały żadnych czynników ryzyka zakażenia HCV (9,9% kobiet badanych przed 2010 rokiem i 46,1% kobiet badanych po 2010 roku). Wskazuje to na istotny wpływ obowiązkowego testowania na zwiększenie wykrywalności HCV wśród kobiet w wieku reprodukcyjnym. Powszechne badanie kobiet ciężarnych w kierunku WZW C pozwala na identyfikację dzieci z ekspozycji odmatczynej. Tematyce leczenia przewlekłego WZW C oraz optymalizacji i indywidualizacji terapii standardowej u dzieci dedykowana jest kolejna praca oryginalna. Badanie to prowadzono w ramach grantu Młodzi Naukowcy finansowanego przez Warszawski Uniwersytet Medyczny. Jego celem było między innymi opracowanie modelu przedterapeutycznych uwarunkowań odpowiedzi na leczenie pegylowanym interferonem i rybawiryną (PEG-IFN+RBV) wśród dzieci < 12. r.ż., dla których schematy DAAs były wówczas w Europie niedostępne. Badaniem objęto siedemnaścioro wertykalnie zakażonych, dotychczas nieleczonych dzieci z przewlekłym WZW C, które poddano terapii PEG-IFN+RBV. Próbkę DNA pacjentów poddano genotypowaniu w kierunku polimorfizmu pojedynczych nukleotydów interleukiny 28B rs12979860 (IL28B). Punktem końcowym badania była trwała odpowiedź wirusologiczna [definiowana jako niewykrywalnie kwasu rybonukleinowego HCV (ang. *hepatitis C virus ribonucleic acid* – HCV RNA) 24 tygodnie po zakończeniu terapii (ang. *sustained virologic response* – SVR)]. Obecnie terapia skojarzona oparta na IFN nie jest zalecana. Potwierdzenie genotypu 3 HCV i sprzyjającego wariantu genetycznego polimorfizmu IL28B-CC przed rozpoczęciem leczenia PEG-IFN+RBV i jego kontynuacja u pacjentów osiągających wczesną odpowiedź wirusologiczną [definiowana jako spadek poziomu HCV RNA o  $\geq 2 \log_{10}$  po 12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia (ang. *early virologic response* – EVR)] miało istotne znaczenie kliniczne, szczególnie w krajach z ograniczonym dostępem do DAAs. Kolejną pracę poświęcono wyzwaniom dla realizacji Globalnej Strategii eliminacji WZW C oraz przyczynom dotychczasowej marginalizacji populacji pediatrycznej. W pracy

zidentyfikowano istniejące luki w kaskadowym systemie opieki nad populacją pediatryczną zakażoną HCV oraz wyszczególniono obszary, w których należy wzmocnić działania w celu osiągnięcia założeń Strategii WHO. Przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat nowych koncepcji zdrowia publicznego, według których mikro-eliminacja, koncentrująca się na mniejszych grupach zakażonych, umożliwi szybkie i efektywne wdrożenie procedur leczniczych, zwiększając szansę na eradykację WZW C na poziomie kraju oraz docelowo na poziomie całej populacji.

Postęp w leczeniu HCV, który dokonał się w ostatnich latach, zrewolucjonizował terapię WZW C. Jego efektem jest zwiększenie skuteczności terapii przeciwwirusowej do niemal 100%. Tymże przełomowym zmianom standardu leczenia przewlekłego WZW C u dzieci i młodzieży poświęcona jest ostatnia praca przedstawiająca możliwości terapeutyczne, uwzględniająca w szczególności realia w Polsce. Mimo iż terapie oparte na DAAs pozostają niedostępne dla dzieci w ramach świadczeń gwarantowanych, eliminacja zakażenia HCV w polskiej populacji pediatrycznej jest realizowana. Zapewnienie dostępu do bezpiecznych i wysoce skutecznych leków DAAs odbywa się obecnie w ramach badań klinicznych.

Podsumowując, strategia eliminacji przewlekłego WZW C powinna być skierowana na wszystkie elementy łańcucha epidemicznego i skupiona na mikro-eliminacji. Intensyfikacja działań na rzecz identyfikacji dzieci oraz młodzieży zakażonej HCV oraz zapewnienie szerokiego dostępu do bezpiecznych i wysoce skutecznych DAAs powinno być jednym z najważniejszych działań podejmowanych na rzecz zwalczania WZW C w populacji pediatrycznej.





### **3. Streszczenie w języku angielskim**

#### **Analysis of elimination strategies for chronic hepatitis C in a pediatric population**

The World Health Organization (WHO) Global Strategy aims to eliminate hepatitis as a public health problem by 2030. For hepatitis C, these goals include a 90% reduction in new infections, a 65% reduction in mortality associated with hepatitis C virus (HCV) infection, and an increase (to 80%) in treatment coverage.

HCV infection in the global pediatric population is an important medical problem, although its prevalence is much lower than in adults (0.13%, corresponding to 3.26 million infected children). The course of HCV infection in the initial phase is usually nonspecific or asymptomatic. The result of the chronic inflammatory process in the liver, induced by active HCV infection, is progressive fibrosis. Liver cirrhosis poses a risk of developing hepatocellular carcinoma (HCC). Early diagnosis of the infection in children makes it possible to quickly provide specialist care and treatment. Currently, antiviral therapy is the only way to reduce transmission and late sequelae of HCV infection, both on an individual and population level. Highly effective and safe Direct Acting Antivirals (DAAs) are recommended for all chronically infected HCV patients aged 3 years and older.

The aim of the presented series of publications (total Impact Factor: 7.493; MEiN score: 290) was to analyze strategies for elimination of chronic hepatitis C in the pediatric population.

The series opens with a review of the current state of knowledge on the epidemiology, diagnosis and treatment of HCV infection in the pediatric population. It emphasizes, among other things, the existence of significant differences in transmission routes depending on the prevalence of infection in the population of a given region and age group, pointing to the key role of vertical transmission in developed countries.

A prerequisite for diagnosing the child for infection and for minimizing exposure is awareness and recognition of the infection in the mother. The issues of epidemiology and detection of HCV infection among pregnant women were addressed in the second paper. The impact of a significant medical history on the likelihood of detecting HCV infection in 432 HCV-infected women was analyzed. In addition, the impact of screening in pregnant women on the detection of HCV infection was analyzed. Disclosure of risk factors for HCV

infection or occupational exposure in obstetric history, as well as observed abnormalities in baseline biochemical tests and complaints reported by pregnant women were the main reasons for screening for HCV infection. The introduction of screening for anti-HCV antibodies into the standard of care for pregnant women in 2010 contributed to a significant increase in the detection of HCV infection among women with no history of HCV infection risk factors (9.9% of women screened before 2010 and 46.1% of women screened after 2010). This indicates a significant impact of mandatory testing on increasing HCV detection among women of reproductive age. Universal testing of pregnant women for hepatitis C allows for the identification of babies from vertical exposure.

The topic of treatment of chronic hepatitis C and optimization and individualization of standard therapy in children is dedicated to another original paper. This study was conducted under the Young Scientists grant funded by the Medical University of Warsaw. The aim of the study was to develop a model of pre-therapeutic determinants of response to treatment with pegylated interferon and ribavirin (PEG-IFN+RBV) among children <12 years of age, for whom DAAs regimens were not available in Europe. Seventeen vertically infected, previously untreated children with chronic hepatitis C who received PEG-IFN+RBV therapy were included in the study. Patients' DNA samples were genotyped for the interleukin 28B rs12979860 (IL28B) single nucleotide polymorphism. The endpoint of the study was sustained virologic response (defined as undetectable HCV RNA 24 weeks after completion of therapy, or SVR). Currently, IFN-based combination therapy is not recommended. Confirmation of HCV genotype 3 and the favorable genetic variant of the IL28B- CC polymorphism before initiating PEG-IFN+RBV treatment and its continuation in patients achieving an early virologic response (defined as a  $\geq 2$  log<sub>10</sub> decrease in HCV RNA levels 12 weeks after treatment initiation, early virologic response – EVR) was clinically relevant, especially in countries with limited access to DAAs.

Another paper focuses on the challenges of achieving the Global Strategy for the elimination of hepatitis C and reasons why the pediatric population has been marginalized to date. The paper identifies existing gaps in the cascade of care for the HCV-infected pediatric population and details areas where efforts should be strengthened to achieve the goals of the WHO Strategy. The paper presents the current state of knowledge on new public health concepts, according to which micro-elimination, focusing on smaller groups of infected people, allows rapid and effective implementation of treatment procedures, increasing the

chances for hepatitis C eradication at the national level and, ultimately, at the level of the whole population.

Advances in HCV treatment in recent years have revolutionized hepatitis C therapy. It has resulted in increased efficacy of antiviral therapy to nearly 100%. This change in the standard of treatment of chronic hepatitis C in children and adolescents is the subject of a recent paper presenting therapeutic options, taking into account in particular the circumstances in Poland. Although DAAs-based therapies remain unavailable to children as part of the reimbursement, elimination of HCV infection in the Polish pediatric population is being achieved. At the moment, providing access to safe and highly effective DAAs drugs takes place within the clinical trials.

In conclusion, the elimination strategy for chronic hepatitis C should target all elements of the epidemic chain and focus on micro-elimination. Intensifying efforts to identify HCV-infected children and adolescents and ensuring broad access to safe and highly effective DAAs should be among the most important actions taken to eradicate hepatitis C in the pediatric population.



#### 4. Wstęp

W 2016 roku Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization* – WHO) przyjęła Globalną Strategię zwalczania wirusowych zapaleń wątroby (WZW). Wytyczono w niej cel eliminacji WZW jako problemu zdrowia publicznego do 2030 roku poprzez ograniczenie zapadalności, rozpowszechnienia i umieralności. W odniesieniu do WZW typu C (WZW C) cele te obejmują zmniejszenie o 90% liczby nowych zakażeń, zredukowanie o 65% śmiertelności związanej z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C (ang. *hepatitis C virus* – HCV) oraz wzrost (do 80%) odsetka osób objętych leczeniem [1].

Te ambitne cele mogą zostać osiągnięte poprzez wdrożenie lub wzmocnienie kompleksowej opieki nad osobami zakażonymi HCV [tzw. kaskada opieki (ang. *cascade of care*)]. Zakłada ona: identyfikację osób z przewlekłym WZW C, ocenę zaawansowania choroby wątroby, wdrożenie leczenia przeciwwirusowego, osiągnięcie wyleczenia klinicznego [definiowanego jako trwała odpowiedź wirusologiczna (ang. *sustained virologic response* – SVR)] oraz obserwację po zakończeniu terapii [badania przesiewowe w kierunku marskości wątroby, raka wątrobowokomórkowego (ang. *hepatocellular carcinoma* – HCC) i innych chorób wątroby związanych z HCV] [2–5].

Standard opieki nad zakażonymi HCV jest odmienny w poszczególnych krajach. Odzwierciedla to różnice nie tylko w programach polityki zdrowotnej czy strategiach eliminacji, ale przede wszystkim w rozwoju gospodarczym. Znaczne obciążenie ekonomiczne wynikające głównie z kosztów związanych z dostępem do testowania oraz leczeniem sprawia, że zakażenie HCV często pozostaje nierozpoznane.

W związku z trudnościami w realizacji globalnych (odnoszących się do populacji ogólnej) celów WHO, coraz częściej promuje się strategię mikro-eliminacji w odniesieniu do WZW C [3, 6, 7]. Koncepcja ta jest oparta na bardziej pragmatycznym podejściu, koncentrującym się na mniejszych grupach zakażonych (specyficzne modele świadczeń zorientowanych na pacjenta), w szczególności na populacjach kluczowych i marginalizowanych (obejmujących dzieci oraz młodzież), umożliwiając szybkie i efektywne wdrożenie procedur leczniczych i profilaktycznych [8, 9]. Taka zmiana podejścia zwiększa szansę na eliminację WZW C na poziomie kraju oraz docelowo na poziomie populacji [10, 11].

Wiarygodne dane dotyczące epidemiologii zakażenia HCV są kluczowe dla identyfikacji potencjalnych subpopulacji (w ramach w/w. nowej strategii).

WHO szacuje, że na świecie żyje 71 milionów osób przewlekle zakażonych HCV (1% populacji) [12]. Według danych z 2018 roku rozpowszechnienie zakażenia HCV w populacji dziecięcej (0–18 lat) wynosiło 0,13% [95% CI (ang. *confidence interval*): 0,08–0,16), co odpowiada 3,26 mln (2,07–3,90) zakażonych [13]. Egipt, Afryka Subsaharyjska, dorzecze Amazonki i Mongolia są regionami o największym rozpowszechnieniu zakażenia HCV. Średnią częstość występowania odnotowuje się w krajach rozwijających się (1,8–5,8%), natomiast najniższą w Stanach Zjednoczonych i Europie (0,05–0,36%) [11, 13–18]. W Polsce dane epidemiologiczne dotyczące WZW C są dostępne od 1997 roku, kiedy to zakażenie HCV włączono do rutynowego nadzoru epidemiologicznego. Mimo obserwowanego w ciągu lat stopniowego spadku liczby nowo wykrytych zakażeń HCV w grupie dzieci i młodzieży, WZW C oraz jego eliminacja w populacji pediatrycznej powinny być postrzegane jako priorytet zdrowia publicznego. Według danych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego –Państwowego Zakładu Higieny z 2018 roku liczba nowo rozpoznanych zakażeń HCV w populacji dziecięcej wynosiła około 3500, podczas gdy w latach poprzednich (2015–2017) – ponad 4000 [19–21]. Należy wzmóc działania na rzecz poprawy świadomości, dostępu do diagnostyki oraz nowoczesnego leczenia WZW C. Szybka identyfikacja braków i obszarów wymagających poprawy w ramach kompleksowej opieki nad dziećmi z ekspozycji wertykalnej HCV i/lub zakażonymi HCV, zwiększa szansę na realizację ambitnych celów WHO.

- **Rola wczesnej diagnostyki**

Zakażenie HCV przenosi się przede wszystkim drogą parenteralną przez zakażoną krew, a drogi transmisji różnią się w zależności od częstości występowania zakażenia w populacji danego regionu oraz grupy wiekowej.

Wśród dzieci dominują zakażenia odmatczyne (ang. *mother-to-child transmission* – MTCT) [22–28]. W krajach rozwijających się niestety wciąż zdarzają się jatrogenne zakażenia u najmłodszych pacjentów. Wśród nastolatków dominującym źródłem zakażenia jest używanie środków psychoaktywnych w iniekcjach, korzystanie z zabiegów kosmetycznych lub upiększających (wykonywanych w niesterylnych warunkach), praktyki seksualne, głównie wśród mężczyzn uprawiających seks z mężczyznami (ang. *men having sex with men* – MSM) [25, 29–32].

Ryzyko transmisji wertykalnej jest szacowane na poziomie około 1,7% wśród ciężarnych z obecnymi przeciwciałami przeciwko HCV (anty-HCV), waha się od 4,3% do 5,8% w przypadku wykrywalnej wirerii HCV i jest znacznie wyższe (10,8–25%) w przypadku

współzakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus* – HIV) [24, 33–36]. Rocznie w Polsce w warunkach ekspozycji odmatczynej na HCV rodzi się około 4000–8000 dzieci [37, 38]. Nie ma obecnie skutecznych metod prewencji transmisji wertykalnej. Leczenie przeciwwirusowe dotychczas nie zostało dopuszczone do stosowania u ciężarnych [12]. Przeprowadzenie terapii przed planowaną ciążą, prowadzące do eradykacji zakażenia HCV, przerywa łańcuch epidemiczny, a tym samym eliminuje ryzyko MTCT [32, 39–41].

Mimo że MTCT jest główną drogą transmisji HCV w populacji dziecięcej, szczególnie w krajach o wysokim dochodzie, identyfikacja dzieci narażonych na zakażenie HCV bywa utrudniona. Niektórzy badacze szacują, że nawet do 70% dzieci urodzonych w warunkach ekspozycji na HCV mogło nie zostać poddanych badaniom przesiewowym lub obserwacji [42].

Powszechne testowanie kobiet ciężarnych w kierunku WZW C ułatwiłoby identyfikację dzieci z grupy ryzyka. W Polsce badanie to wykonywane jest w ramach standardu opieki nad ciężarną.

Niemowlęta matek zakażonych HCV otrzymują biernie poprzez łożysko matczyne przeciwciała anti-HCV. Eliminacja odmatczynych przeciwciał następuje najczęściej w 2. r.ż. (ok. 12.–18. m.ż.) [43]. Stwierdzenie obecności przeciwciał anti-HCV poniżej 18. m.ż. dziecka nie jest dowodem na jego zakażenie [44]. Rozpoznanie zakażenia jest możliwe poprzez wykrycie materiału genetycznego wirusa metodą polimerazowej reakcji łańcuchowej z odwrotną transkryptazą (ang. *reverse transcription-polymerase chain reaction* – RT-PCR) [45]). Częstym zjawiskiem są wahania ilości kwasu rybonukleinowego HCV (ang. *hepatitis C virus ribonucleic acid* – HCV RNA) u niemowląt, głównie w pierwszych 2–4 latach życia, co może prowadzić do błędnego rozpoznania. Diagnostyka wertykalnego zakażenia zgodnie z rekomendacjami Europejskiej Pediatrycznej Grupy Badawczej zakażenia HCV (ang. *European Paediatric Hepatitis C Virus Network* – EPHN) obejmuje wykonanie co najmniej 2 badań RT-PCR w 1. r.ż. i/lub przeprowadzenia badania swoistych przeciwciał anti-HCV po 18. m.ż. Powyższe zalecenia pozostawiają dowolność wyboru metody diagnostycznej. Wykrycie przeciwciał anti-HCV po 18. m.ż. pozwala rozpoznać zakażenie HCV (choć nie zawsze z aktywną replikacją). Samoistną eliminację zakażenia HCV (brak obecności wykrywalnego wcześniej HCV RNA) stwierdza się u około 25–40% zakażonych dzieci, natomiast u pozostałego odsetka rozwija się przewlekłe WZW C [18, 22, 32, 33, 46–49].

Brak odpowiedniej strategii testowania może prowadzić do sytuacji, w której dzieci narażone na ryzyko transmisji okołoporodowej są diagnozowane dopiero po wystąpieniu objawów WZW C lub częściej w przypadku stwierdzenia nieprawidłowej aktywności aminotransferaz.

Przebieg zakażenia HCV u dzieci jest zazwyczaj bezobjawowy i powolnie postępujący [50]. Aktywność transaminaz bywa okresowo podwyższona [32]. Aktywne zakażenie HCV indukuje przewlekły proces zapalny w wątrobie, którego efektem jest postępujące włóknienie. Przebudowa marska narządu może prowadzić do jego niewydolności i stwarza ryzyko rozwoju HCC [11, 14, 23, 29, 48, 51, 52]. Ostatnie dane z Polski wskazują na występowanie znacznego włóknienia oraz marskości odpowiednio u 11% i 9% nastolatków z przewlekłym WZW C [52]. Według danych brytyjskich odsetek późnych następstw wśród pacjentów, u których do zakażenia HCV doszło w dzieciństwie jest jeszcze wyższy (marskość stwierdzana u 32% badanych) [53].

EPHN szacuje, że u około połowy dzieci przewlekłe zakażonych przebieg jest bezobjawowy z prawidłową aktywnością enzymów wątrobowych, wiremią przerywaną i sporadycznie występującą hepatomegalią [28]. Niespecyficzne objawy mogą się przyczynić do opóźnienia rozpoznania.

- **Znaczenie szerokiego dostępu do leczenia**

Wczesne rozpoznanie zakażenia u dzieci umożliwia szybkie objęcie ich specjalistyczną opieką. Obecnie jedynym sposobem na ograniczenie transmisji i późnych następstw zakażenia HCV, zarówno w wymiarze indywidualnym, jak i populacyjnym, pozostaje skuteczne leczenie przeciwwirusowe. Z punktu widzenia zdrowia publicznego kluczowe jest zapewnienie jak najskuteczniejszej terapii jak najszerszej grupie zakażonych [54, 55, 56]. Do niedawna terapia skojarzona pegylowanym interferonem i rybawiryną (PEG-IFN+RBV) była standardem leczenia chorych na przewlekłe WZW C. Charakteryzowała się skutecznością wynoszącą około 50%, ze znacznym zróżnicowaniem w zależności od genotypu wirusa i czynników osobniczych. Nie jest aktualnie zalecana [11, 18, 40, 41, 57]. Obecnie każda osoba zakażona HCV powinna mieć dostęp do terapii lub ponownej terapii lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (ang. *direct acting antivirals* – DAAs), dotyczy to również dzieci po 3. r.ż. [11, 12, 41, 58]. Rekomendowane doustne terapie bezinterferonowe oparte na DAAs charakteryzują się dobrym profilem bezpieczeństwa, krótkim czasem leczenia oraz znacznie wyższą skutecznością, sięgającą 95–100% [59]. Dostępne od 2017 roku (początkowo wyłącznie dla dzieci > 12. r.ż.)



schematy z DAAs są aktualnie najlepszą opcją terapeutyczną u dzieci (> 3. r.ż.), niezależnie od stopnia zaawansowania choroby wątroby i wcześniejszego nieskutecznego leczenia [11, 39].

Wyzwaniem dla realizacji Globalnej Strategii eliminacji WZW C pozostaje przede wszystkim dostęp do nowych terapii. Według WHO w 2015 roku tylko 20% osób zakażonych HCV było świadomych swojego zakażenia, a leczenie rozpoczęło mniej niż 10% z nich [60]. Wyniki te są tym bardziej niezadowolające, że dotyczą osób dorosłych, u których terapie DAAs są dostępne od niemal dekady.

Dotychczasowe wykluczenie populacji pediatrycznej ze strategii na rzecz zwalczania WZW C było związane z brakiem rejestracji (do 2017 roku schematów DAAs nie można było stosować u osób < 18. r.ż.) i/lub refundacji DAAs [11, 54]. Wysokie koszty związane z produkcją preparatów pediatrycznych znacząco utrudniały dostęp do leczenia [3, 11]. Co więcej, niewiele państw włączało dzieci i młodzież do swych krajowych programów eliminacji WZW C, traktując zakażenie w tej populacji jako marginalne [61, 62]. Ubiegłoroczne zmiany w zakresie rejestracji DAAs w Europie (dla coraz młodszych grup wiekowych; już > 3 r.ż.), dokonały przełomu w zakresie standardu opieki nad dziećmi i młodzieżą z przewlekłym WZW C, dając nadzieję na eradykację zakażenia [63–65]. Pomimo długotrwałych korzyści społeczno-ekonomicznych, dostęp do doustnych, bezinterferonowych terapii dla pacjentów w wieku poniżej 18 lat bywa nadal ograniczony w wielu krajach [54, 61]. W Polsce w ramach świadczeń gwarantowanych refunduje się leczenie za pomocą DAAs wyłącznie w grupie dorosłych. Dotychczas dostępna dla dzieci terapia oparta na PEG-INF+RIBA jest przestarzała, charakteryzuje się niską skutecznością (ok. 30–50% w przewlekłym zakażeniu genotypem 1 HCV, dominującym w Polsce) oraz długim czasem leczenia. Jest ona obciążona licznymi działaniami niepożądanymi (objawy grypopodobne, obniżenie apetytu, zmniejszenie masy ciała, przejściowe zaburzenia wzrostu, stymulacja procesów autozapalnych – zaburzenia czynności tarczycy, zaburzenia nastroju, zaburzenia koncentracji, niedokrwistość, neutropenia i małopłytkowość) [46, 66, 67].

Podjęcie działań na rzecz poprawy kompleksowej opieki nad dziećmi zakażonymi HCV oraz zwiększenie świadomości na temat szybkiego dostępu do nowoczesnego leczenia WZW C jest wysoce efektywne kosztowo z uwagi na redukcję przyszłej chorobowości i śmiertelności [11]. Ponadto, daje szansę na poprawę jakości życia poprzez ograniczenie dyskryminacji i stygmatyzacji dzieci zakażonych.

- **Uzasadnienie połączenia wskazanych publikacji w jeden cykl**

Ważnym obszarem codziennej pracy naukowo-badawczej oraz klinicznej autorki niniejszej pracy jest diagnostyka dzieci z ekspozycji wertykalnej HCV oraz z potwierdzonym przewlekłym WZW C, w szczególności ich kwalifikacja do leczenia oraz analiza następstw choroby i skuteczności terapii.

Cykl publikacji stanowiących dorobek naukowy jest efektem działalności badawczej mającej na celu analizę strategii eliminacji przewlekłego WZW C w populacji pediatrycznej. Cykl otwiera praca poglądowa (**Pluta M, Pokorska-Śpiewak M, Aniszewska M, Kowalik-Mikołajewska B, Marczyńska M. Progress and Barriers Towards Elimination of Chronic Hepatitis C in Children. Klin Padiatr. 2021; 233(5): 211–215**) stanowiąca wstęp do kolejnych prac, uzasadniająca podjęcie tematu i zaplanowanie prac badawczych. W pracy tej, na podstawie własnych obserwacji i doświadczeń oraz przeglądu piśmiennictwa przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat epidemiologii, diagnostyki oraz leczenia zakażenia HCV w populacji pediatrycznej.

Warunkiem koniecznym, aby diagnozować dziecko w kierunku zakażenia odmatczywego oraz aby minimalizować narażenie, jest świadomość i rozpoznanie zakażenia u matki. Zagadnieniom epidemiologii oraz wykrywania zakażenia HCV wśród kobiet ciężarnych poświęcono następującą pracę: **Aniszewska M, Pokorska-Śpiewak M, Kowalik-Mikołajewska B, Pluta M, Marczyńska M. Hepatitis C infection among pregnant women in central Poland: Significance of epidemiological anamnesis and impact of screening tests to detect infection. Adv Clin Exp Med. 2019; 28(3): 313–318.**

Tematyce leczenia przewlekłego WZW C oraz optymalizacji i indywidualizacji terapii standardowej u dzieci dedykowana jest kolejna praca oryginalna: **Pluta M, Pokorska-Śpiewak M, Aniszewska M, Lewandowski Z, Kowalik-Mikołajewska B, Marczyńska M. Pegylated interferon and ribavirin gone but not forgotten in the era of direct-acting antivirals. Minerva Pediatr (Torino). 2022; 74(1): 23–30.** Badanie to zostało przeprowadzone w ramach grantu Młodzi Naukowcy finansowanego przez Warszawski Uniwersytet Medyczny (sygnatura 2M5/PM21D/13). Jego celem było między innymi opracowanie modelu przedterapeutycznych uwarunkowań odpowiedzi na leczenie PEG-IFN+RBV wśród dzieci < 12. r.ż., dla których schematy DAAs były wówczas niedostępne. Wyzwaniom dla realizacji Globalnej Strategii eliminacji WZW C oraz przyczynom dotychczasowej marginalizacji populacji pediatrycznej poświęcono kolejną pracę poglądową (**Pluta M, Pokorska-Śpiewak M, Aniszewska M, Marczyńska M. The micro-elimination approach – a new way of tackling hepatitis C in paediatric**

**population. Archives of Medical Science. 2021. doi: 10.5114/aoms/138260).** Dokonany przegląd piśmiennictwa przedstawia aktualny stan wiedzy na temat nowych strategii zdrowia publicznego, według których WZW C oraz jego eliminacja u dzieci powinny być postrzegane jako priorytet.

Postęp w leczeniu HCV, który dokonał się w ostatnich latach, zrewolucjonizował terapię WZW C. Jego efektem jest zwiększenie skuteczności terapii przeciwwirusowej z 50% do niemal 100%. Tymże przełomowym zmianom standardu leczenia przewlekłego WZW C u dzieci i młodzieży poświęcona jest ostatnia praca przedstawiająca możliwości terapeutyczne, uwzględniająca w szczególności realia w Polsce (**Pluta M, Pokorska-Śpiewak M, Aniszewska M, Marczyńska M. On a straight path to HCV elimination in children – new prospects for hepatitis C treatment in Poland. Przegl Epidemiol. 2020; 74(4): 662–666).**



## 5. Założenia i cel pracy

Celem naukowym przedstawionego cyklu publikacji była analiza strategii eliminacji przewlekłego WZW C w populacji pediatrycznej.

Cykl publikacji stanowi odpowiedź na następujące pytania badawcze:

- I. Jak przedstawia się aktualna sytuacja epidemiologiczna, diagnostyka i monitorowanie przebiegu zakażenia HCV oraz leczenie WZW C u dzieci? **(publikacja I)**
- II. Jak obciążony wywiad epidemiologiczny wpływa na prawdopodobieństwo wykrycia zakażenia HCV u kobiet ciężarnych? **(publikacja II)**
- III. Czy możliwe jest zidentyfikowanie czynników klinicznych i laboratoryjnych, które wpływają na odpowiedź na terapię skojarzoną PEG-IFN+RIBA? **(publikacja III)**
- IV. Jakie są nowe strategie eliminacji HCV w populacji pediatrycznej? **(publikacja IV)**
- V. Jakie są możliwości leczenia przewlekłego WZW C u dzieci i młodzieży w Polsce? **(publikacja V)**



## **6. Kopie opublikowanych prac**

## 6.1 Progress and barriers towards elimination of chronic hepatitis C in children



# Progress and Barriers Towards Elimination of Chronic Hepatitis C in Children

## Fortschritt und Barrieren auf Dem Weg Zur Beseitigung von Hepatitis C bei Kindern

### Authors

Magdalena Pluta<sup>1,2</sup>, Maria Pokorska-Śpiewak<sup>1,2</sup>, Małgorzata Aniszewska<sup>1,2</sup>, Barbara Kowalik-Mikołajewska<sup>1,2</sup>, Magdalena Marczyńska<sup>1,2</sup>

### Affiliations

- 1 Department of Children's Infectious Diseases, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland
- 2 Warsaw's Hospital for Infectious Diseases, Warsaw, Poland

### Key words

hepatitis C, HCV in children, direct-acting antivirals, DAA, Mother-to-child transmission

### Schlüsselwörter

Hepatitis C, HCV bei Kindern, direkt wirkende antivirale Wirkstoffe, DAA, Mutter-Kind-Übertragung

published online 18.12.2020

### Bibliography

Klin Padiatr 2021; 233: 211–215

DOI 10.1055/a-1304-3542

ISSN 0300-8630

© 2020. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

### Correspondence

Dr. Magdalena Pluta  
Department of Children's Infectious Diseases  
Medical University of Warsaw  
ul. Wolska 37  
02-091 Warsaw  
Poland  
Tel : + 48 22 3355250, Fax : + 48 22 3355253  
magdalena.pluta@lekarz.eu

### ABSTRACT

Chronic hepatitis C (CHC) is a global health burden. Mother-to-child transmission (MTCT) accounts for most HCV infections in pediatric patients. Spontaneous viral clearance may occur in

early childhood but is uncommon thereafter. Infection is usually asymptomatic during childhood, although without an effective treatment, vertically infected children may develop serious liver complications including cirrhosis and hepatocellular carcinoma in adulthood. Despite the lack of vaccine against hepatitis C and effective post-exposure methods of prevention of MTCT, treatment with direct-acting antiviral agents (DAAs) raised the prospect of eliminating HCV on a population level. Highly effective, well-tolerated, oral, and interferon-free regimens of short duration have revolutionized treatment of CHC. However, access to these therapies might be limited because of its high cost. In this review, we provide the current state of knowledge on the epidemiology, testing, monitoring and treating of HCV in children. We outline the remaining gaps in therapy and barriers to disease eradication.

### ZUSAMMENFASSUNG

Chronische Hepatitis C (CHC) stellt eine globale Gesundheitsbelastung dar. Die Mutter-Kind-Übertragung (MTCT) ist für die meisten HCV-Infektionen bei pädiatrischen Patienten verantwortlich. Eine spontane Virusfreisetzung kann in der frühen Kindheit auftreten, ist danach aber selten. In der Regel verläuft die Infektion während der Kindheit asymptomatisch, obwohl unbehandelte vertikal infizierte Kinder schwere Leberkomplikationen wie Zirrhose und Leberzellkarzinom im Erwachsenenalter entwickeln können. Trotz des Fehlens eines Impfstoffs gegen Hepatitis C und wirksamer Methoden zur Prävention von MTCT nach der Exposition hat die Behandlung mit direkt wirkenden antiviralen Wirkstoffen (DAA) die Aussicht auf eine Eliminierung von HCV auf Bevölkerungsebene erhöht. Hochwirksame, gut verträgliche, orale und kurzzeitige interferonfreie Therapien haben die Behandlung von CHC revolutioniert. Der Zugang zu diesen Therapien könnte jedoch aufgrund der hohen Kosten begrenzt sein. In diesem Überblick stellen wir den aktuellen Stand des Wissens über Epidemiologie, Testung, Überwachung und Behandlung von HCV bei Kindern dar. Wir skizzieren die verbleibenden Therapielücken und Hindernisse bei der Ausrottung der Krankheit.

The World Health Organization (WHO) estimates that there are 71 million people globally, with chronic hepatitis C (CHC) [53]. Although the prevalence of infection is lower in children than in adults, an estimated 3.5 to 5 million children worldwide have CHC [15, 23, 29]. The most affected regions are Egypt (with a prevalence of 2%–9% depending on the region), Sub-Saharan Africa, the Amazon Basin, and Mongolia. Average prevalence of 1.8–5.8% is reported in developing countries, and the lowest of 0.05–0.36% in the United States and Europe [1, 4, 15, 23, 31, 32, 49].

Mother-to-child transmission (MTCT) accounts for most HCV infections in pediatric patients [2, 8, 12, 17, 24, 26, 27, 37, 40, 50, 54]. Injection drug use, high-risk sexual practices, especially among men who have sex with men, and through tattooing in unregulated settings is the main mode of transmission among young adults and teenagers. Iatrogenic infections among the youngest patients still occur in developing countries [10, 17, 30, 55, 56]. The risk of vertical transmission ranges from 1–6% among women with detectable HCV-RNA, and is much higher (10.8–25%) among women with inadequately controlled HIV coinfection [7, 13, 26, 28, 54, 57].

Factors that increase the risk of MTCT are: high maternal HCV viral load ( $> 10^6$  IU/ml), detectable HCV RNA in peripheral blood mononuclear cells (more commonly found among pregnant intravenous drug users), HIV coinfection, prolonged labour (over 6 hours), premature rupture of membranes, forceps or vacuum delivery (due to potential trauma), invasive internal fetal monitoring, episiotomy, and female sex of the newborn [8, 13, 14, 16, 25, 26, 34, 35, 41, 50, 54, 57]. Neither the virus genotype nor gestational age affect the frequency of vertical transmission [38, 44]. Caesarean section does not prevent the transmission of infection in women with HCV mono-infection [13, 14, 20, 40, 48]. Breast-feeding is not contraindicated [7, 36] as there is no increased incidence of infection among breastfed children compared to formula-fed infants [41, 54, 57]. At present, there are no effective post-exposure methods of prevention of MTCT, as antiviral treatment is contraindicated during pregnancy [50]. Highly effective therapy with direct-acting antivirals (DAA) commenced prior to planned conceiving, leads to elimination of HCV infection and it breaks the chain of transmission [46].

As giving birth with CHC is a known risk for infection, children born to infected women should be evaluated and tested for HCV. The preferred assay for evaluation of HCV infection early in life is HCV-RNA testing, as maternal antibodies and consequently anti-HCV assay positivity may persist for 18 months [41, 54, 57].

HCV-RNA testing from umbilical and peripheral blood immediately after delivery and in newborns is not recommended due to the risk of maternal blood contamination and passive transmission of maternal HCV RNA [34, 44, 50]. The sensitivity of reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) is low after birth (22%), significantly increases from the 2<sup>nd</sup> month of life and reaches 85% in the 2<sup>nd</sup> six months of life [44]. In general, the absence of anti-HCV over 18 months of age is tantamount to the exclusion of replication, however, in 1.3% of cases HCV RNA is found in children's serum [3]. Therefore, the exclusive use of anti-HCV antibody testing above 18 months of age may be insufficient to exclude vertical transmission in each case.

CHC infection is usually asymptomatic during childhood and the course of the disease tends to be more indolent than that in adults

[29]. About 25% to 40% of infected infants spontaneously resolve HCV infection (loss of previously detectable HCV RNA) by 4 years of age, whereas the remainder will develop CHC (detectable viral replication for at least six months) [2, 19, 25, 28, 31, 47, 48, 54]. The factors conducive to viremia clearance include host-related factors, such as female gender, the interleukin 28B gene (the rs12979860 single nucleotide polymorphism located on chromosome 19), lower concentration of interferon-inducible protein-10 (IP-10), as well as viral characteristics, such as HCV genotype (3 HCV) and kinetics (rate of lowering the viremia in the early phase of infection) [6, 8, 11, 18, 19, 33, 51, 52, 55].

European Paediatric Hepatitis C Virus Network (EPHN) estimates that in about half of chronically infected children liver enzyme activity is normal, viremia is likely to be intermittent and hepatomegaly occurs sporadic [41]. Histopathological changes in liver tissue are characterized by low inflammatory activity and low stages of fibrosis (unlike in adults), but they progress over the time, and in 2–5% of infected children, they may lead to serious liver damage, including cirrhosis (1.8%) and hepatocellular carcinoma (HCC; rarely encountered, a few case reports) [1, 4, 8–10, 15, 29, 30, 33, 45, 52, 55].

Although liver biopsy is considered the gold standard for the evaluation of liver disease progression in children with chronic viral hepatitis, the ability to determine fibrosis has been evaluated for many of the noninvasive methods, including imaging studies (elastography) and combinations of serum biomarkers [5, 42, 43]. Even though they hold promise to stratify disease severity, they require further validation.

Children have a long life expectancy during which HCV complications (hepatic and extra-hepatic) may develop. As it is impossible to predict the critical time in early adulthood when disease progression will accelerate, the two major liver societies (the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver) recommend highly effective treatment with DAA in all treatment-naïve and treatment-experienced individuals with CHC infection [22, 42]. DAA treatment with an approved regimen is recommended for all children and adolescents with HCV infection aged  $\geq 3$  years as they will benefit from antiviral therapy, regardless of disease severity. The presence of extrahepatic manifestations—such as cryoglobulinemia, rashes, and glomerulonephritis—as well as advanced fibrosis should lead to early antiviral therapy to minimize future morbidity and mortality [22]. DAA therapy has proven to be safe and effective, with therapeutic response approaching 100% (► **Table 1**) [29]. Many of the newer regimens have pan-genotypic (for any of the six HCV genotypes) activity. In 2017, the Food and Drug Administration (FDA) and European Medicines Agency (EMA) registered first DAA-based regimens for children. In 2019, the FDA approved an expansion of pediatric indications for ledipasvir/sofosbuvir and sofosbuvir plus ribavirin to children aged  $\geq 3$  years with specific clinical scenarios. Early treatment initiation is predicted to be very cost-effective with currently approved DAA regimens as well as those in clinical trials [41]. Therapy with pegylated interferon and ribavirin is considered obsolete and should be deferred in younger age groups for which DAA are currently unavailable due to its high costs [42]. The development of oral DAA has revolutionized the treatment of HCV. Recent months in Europe have brought many significant changes to DAA registration. Since July 2020, ledipasvir/sofosbuvir is approved

► **Table 1** Oral DAA therapy for children with CHC approved by the FDA and EMA [21].

Regimens	FDA approval/ EMA approval	HCV genotype	Age	Treatment duration * (weeks)		SVR
				A <sup>®</sup>	B <sup>®</sup>	
glecaprevir/ pibrentasvir	+ / +	1–6	≥ 12 years	8	GT1/GT2/GT4/GT5/GT6, w/o C: 8 GT1/GT2/GT4/GT5/GT6, CC: 12 GT3:16	97.7–100%
sofosbuvir/velpatasvir	+ / +	1–6	≥ 6 years	12		93–100%
ledipasvir/sofosbuvir	+ / +	1,4,5,6	≥ 3 years	12	GT1, w/o C: 12 GT1, CC: 24 GT4/GT5/GT6: 12	98%
sofosbuvir+ ribavirin	+ / +	2,3	≥ 3 years	GT2: 12 GT3: 24		98%

**SVR** sustained virological response; **GT** genotype; **IFN** interferon; **w/o C** without cirrhosis; **CC** compensated cirrhosis. \* depends on viral genotype, prior treatment and cirrhosis status. <sup>®</sup> treatment-naïve or interferon-experienced children and adolescents without cirrhosis or with compensated cirrhosis (Child-Pugh A). <sup>®</sup> DAA-experienced children and adolescents, without cirrhosis or with compensated cirrhosis (Child-Pugh A).

for children aged ≥ 3 years. In September, a pan-genotypic combination regimen (sofosbuvir/velpatasvir) was approved for children aged ≥ 6 years weighing at least 17 kg.

Despite the lack of effective vaccine against hepatitis C, DAA regimens raise the prospect of eliminating HCV on a population level by reducing risk of future horizontal and vertical transmission. They also provide an opportunity for children to grow up free of potential stigma and psychological consequences of a chronic transmissible disease [28].

However, access to these therapies has been limited because of its high cost and lack of reimbursement in many Eurasian and European countries [34, 39]. That has led to difficulties in achieving WHO's elimination targets (Global Strategy assumes to eliminate viral hepatitis as a major public health threat by 2030 with the treatment coverage for hepatitis C infection reaching, by then, 80% of eligible persons) despite the long-term effectiveness and public health benefits of such efforts.

Since HCV elimination is proceeding at different speeds even within Europe and appears to be a difficult task, micro-elimination is proposed as a pragmatic way to establish realistic elimination goals, allocate resources and support local expertise to tailor, deliver and scale up interventions [9, 37]. It is a new concept in hepatitis C that involves eliminating hepatitis C for defined segments of the population (i. e. certain subpopulations or age cohorts) as a strategy to increase chances of success and incrementally achieve national elimination [33, 37]. The idea is to set specific models of patient-oriented services throughout the HCV cascade of care, focusing particularly on high-risk and so far marginalized populations. Children and adolescents are listed among them, in part, because until 2017, none of the DAA regimens had been approved for use in people younger than 18 years, and the economics of producing pediatric formulations could have been a barrier to access treatment in the younger age groups [15, 37]. On the other hand adolescents become a vulnerable population for new HCV infections globally with the increasing numbers of people who inject drugs, young age pregnancies, migration, and displaced populations from conflict zones exposed to violence with no health care coverage or support [15].

It is clearly stated that children and adolescents should be part of global, regional, and national data reporting systems and strategies for control of viral hepatitis and should be treated with an in-

tegrated health care system. This can be feasibly achieved by creating a close liaison involving primary care and maternal and child health service providers. Since pharmacological management of HCV has undergone revolutionary changes, significantly improving cure rates and reducing patient morbidity and mortality, it is crucial for paediatricians to detect HCV infected children and to be up to date with new developments that will help with eradication of hepatitis C, firstly on local and then on population level.

## Contributor's Statement

Contribution to study concept and design: M. Pluta, M. Marczyńska  
Review of existing literature: M. Pluta  
Analysis and interpretation of data: M. Pluta, M. Pokorska-Śpiewak  
Drafting the manuscript: M. Pluta  
Revising the manuscript: M. Pluta, M. Pokorska-Śpiewak, M. Aniszewska, B. Kowalik-Mikołajewska, M. Marczyńska.

## Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

## References

- [1] Abd-Elgawad MM, Baddour NM, Salem MAE. Chronic hepatitis C in children: Clinical spectrum and histopathological study. *Alexandria J Med* 2013; 49: 363–368. doi: 10.1016/j.ajme.2013.03.008
- [2] Abdel-Hady M, Bunn SK, Sira J et al. Chronic hepatitis C in children – review of natural history at a National Centre. *J Viral Hepat* 2011; 18: e535–e540. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01456.x
- [3] Aniszewska M, Kowalik-Mikołajewska B, Pokorska-Śpiewak M et al. Anti-HCV testing as a basic standard of monitoring HCV mother-to-child infection: advantages and disadvantages of the method. *Przegł Epidemiol* 2012; 66: 341–345
- [4] Baker RD, Baker SS. Hepatitis C in children in times of change. *Curr Opin Pediatr* 2015; 27: 614–618. doi: 10.1097/MOP.0000000000000259
- [5] Behairy BES, Sira MM, Zalata KR et al. Transient elastography compared to liver biopsy and morphometry for predicting fibrosis in pediatric chronic liver disease: Does etiology matter? *World J Gastroenterol* 2016; 22: 4238–4249. doi: 10.3748/wjg.v22.i16.4238

- [6] Beinhardt S, Payer BA, Datz C et al. A diagnostic score for the prediction of spontaneous resolution of acute hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2013; 59: 4–9. doi: 10.1016/j.jhep.2013.06.028
- [7] Benova L, Mohamoud YA, Calvert C et al. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 765–773. doi: 10.1093/cid/ciu447
- [8] Bortolotti F, Verucchi G, Cammà C et al. Long-Term Course of Chronic Hepatitis C in Children: From Viral Clearance to End-Stage Liver Disease. *Gastroenterology* 2008; 134: 1900–1907. doi: 10.1053/j.gastro.2008.02.082
- [9] Busschots D, Toghanian S, Bielen R et al. Eliminating viral hepatitis C in Belgium: The micro-elimination approach. *BMC Infect. Dis* 2020; 20: 1–12
- [10] Le Campion A, Larouche A, Fauteux-Daniel S et al. Pathogenesis of hepatitis C during pregnancy and childhood. *Viruses* 2012; 4: 3531–3550. doi: 10.3390/v4123531
- [11] Cesaro S, Bortolotti F, Petris MG et al. An Updated Follow-Up of Chronic Hepatitis C After Three Decades of Observation in Pediatric Patients Cured of Malignancy. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1526–1531. doi: 10.1002/pbc
- [12] Cho Y, Kim YN, Song B. Predictors of spontaneous viral clearance and outcomes of acute hepatitis C infection. *Clin Mol Hepatol* 2014; 20: 368–375
- [13] Cornberg M, Razavi HA, Alberti A et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver Int* 2011; 31: 30–60. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02539.x
- [14] Cottrell E, Chou R, Wasson N et al. Reducing risk for mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: A systemic review for the U.S Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2013; 158: 109–113
- [15] El-Sayed MH, Indolfi G, Hepatitis C. Virus Treatment in Children: A Challenge for Hepatitis C Virus Elimination. *Semin Liver Dis* 2020; 40: 213–224. doi: 10.1055/s-0040-1708812
- [16] El-Shabrawi MH, Kamal NM. Burden of pediatric hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7880–7888. doi: 10.3748/wjg.v19.i44.7880
- [17] England K, Thorne C, Harris H et al. The impact of mode of acquisition on biological markers of paediatric hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2011; 18: 533–541. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01128.x.THE
- [18] Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* 2008; 48: 148–162. doi: 10.1016/j.jhep.2007.07.033
- [19] Farmand S, Wirth S, Löffler H. Spontaneous clearance of hepatitis C virus in vertically infected children. *Eur J Pediatr* 2012; 171: 253–258. doi: 10.1007/s00431-011-1517-3
- [20] Garazzino S, Calitri C, Versace A et al. Natural history of vertically acquired HCV infection and associated autoimmune phenomena. *Eur J Pediatr* 2014; 173: 1025–1031. doi: 10.1007/s00431-014-2286-6
- [21] Ghamar Chehreh ME, Tabatabaei SV, Khazanehdari S et al. Effect of cesarean section on the risk of perinatal transmission of hepatitis C virus from HCV-RNA + /HIV- mothers: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283: 255–260. doi: 10.1007/s00404-010-1588-9
- [22] Ghany MG, Marks KM, Morgan TR et al. Hepatitis C Guidance 2019 Update: AASLD/IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology* 2020; 71: 686–721. doi: 10.1002/hep.31060
- [23] Gower E, Estes C, Blach S et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014; 61: 45–57. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.027
- [24] Habib M, Mohamed MK, Abdel-Aziz F et al. Hepatitis C virus infection in a community in the Nile Delta: Risk factors for seropositivity. *Hepatology* 2001; 33: 248–253. doi: 10.1053/jhep.2001.20797
- [25] Hagan LM, Schinazi RF. Best strategies for global HCV eradication. *Liver Int* 2013; 33: 68–79. doi: 10.1016/j.livint.2011.07.011.Innate
- [26] Indolfi G. Chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents: Epidemiology, natural history, and assessment of the safety and efficacy of combination therapy. *Adolesc Health Med Ther* 2010; 1: 115. doi: 10.2147/AHMT.S6750
- [27] Indolfi G, Azzari C, Resti M. Perinatal transmission of hepatitis C virus. *J Pediatr* 2013; 163: 1549–1552. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.06.077
- [28] Indolfi G, Bailey H, Serranti D et al. Treatment and monitoring of children with chronic hepatitis C in the Pre-DAA era: A European survey of 38 paediatric specialists. *J Viral Hepat* 2019; 26: 961–968. doi: 10.1111/jvh.13111
- [29] Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G et al. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 477–487. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30046-9
- [30] Indolfi G, Thorne C, El Sayed MH et al. The Challenge of Treating Children With Hepatitis C Virus Infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64: 851–854. doi: 10.1097/MPG.0000000000001589
- [31] Jonas MM. Children With Hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: S173–S178. doi: 10.1053/jhep.2002.3C799
- [32] Khaderi S, Shepherd R, Goss JA et al. Hepatitis C in the pediatric population: Transmission, natural history, treatment and liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11281–11286. doi: 10.3748/wjg.v20.i32.11281
- [33] Lazarus JV, Safreed-Harmon K, Thursz MR et al. The Micro-Elimination Approach to Eliminating Hepatitis C: Strategic and Operational Considerations. *Semin. Liver Dis.* 2018; 38: 181–192. doi: 10.1055/s-0038-1666841
- [34] Leblebicioglu H, Arends JE, Ozaras R et al. Availability of hepatitis C diagnostics and therapeutics in European and Eurasia countries. *Antiviral Res* 2018; 150: 9–14. doi: 10.1016/j.antiviral.2017.12.001
- [35] Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N et al. NASPGHAN Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatitis C Infection in Infants, Children, and Adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 838–855. doi: 10.1097/MPG.0b013e318258328d
- [36] Mast EE, Hwang L-Y, Seto DSY 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: 1880–1889. doi: 10.1086/497701
- [37] Maticić M, Lombardi A, Mondelli MU et al. Elimination of hepatitis C in Europe: can WHO targets be achieved? *Clin. Microbiol. Infect.* 2020; 26: 818–823. doi: 10.1016/j.cmi.2020.01.014
- [38] Murakami J, Nagata I, Iitsuka T et al. Risk factors for mother-to-child transmission of hepatitis C virus: Maternal high viral load and fetal exposure in the birth canal. *Hepatol Res* 2012; 42: 648–657. doi: 10.1111/j.1872-034X.2012.00968.x
- [39] Myers S, Khosa G, Kuo IF et al. Moving towards universal coverage of direct-acting antiviral therapies for hepatitis c infection in Canada: An environmental scan of canadian provinces and international jurisdictions. *J Pharm Pharm Sci* 2018; 21: 271s–308s. doi: 10.18433/jpps30220
- [40] Negro F. Epidemiology of hepatitis C in Europe. *Dig Liver Dis* 2014; 46: S158–S164. doi: 10.1016/j.dld.2014.09.023
- [41] Nguyen J, Barritt A, Jhaveri RR. Cost effectiveness of early treatment with direct-acting antiviral therapy in adolescent patients with hepatitis C infection. *J Pediatr* 2019; 107: 90–96
- [42] Pawlotsky J-M, Negro F, Aghemo A et al. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018; 69: 461–511. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.026
- [43] Pawlowska M, Domagalski K, Pniewska A et al. What's new in hepatitis C virus infections in children? *World J Gastroenterol* 2015; 21: 10783–10789. doi: 10.3748/wjg.v21.i38.10783

- [44] Pembrey L, Newell ML, Tovo PA et al. The management of HCV infected pregnant women and their children European paediatric HCV network. *J Hepatol* 2005; 43: 515–525. doi: 10.1016/j.jhep.2005.06.002
- [45] Pokorska-Śpiewak M, Kowalik-Mikołajewska B, Aniszewska M et al. Novel serum biomarkers modified by the body mass index z-score for the detection of liver fibrosis and steatosis in children with chronic hepatitis C. *BMC Infect Dis* 2017; 17: 1–7. doi: 10.1186/s12879-017-2462-1
- [46] Pokorska-Śpiewak M, Kowalik-Mikołajewska B, Aniszewska M et al. Clinical usefulness of new noninvasive serum biomarkers for the assessment of liver fibrosis and steatosis in children with chronic hepatitis C. *Clin Exp Hepatol* 2017; 3: 198–202. doi: 10.5114/ceh.2017.71337
- [47] Polywka S, Pembrey L, Tovo P-A et al. Accuracy of HCV-RNA PCR Test. *Anticancer Res* 2010; 30: 4799–4804. doi: 10.1002/jmv.20540
- [48] Raynes-Greenow C, Polis S, Elliott E et al. Childhood hepatitis C virus infection: An Australian national surveillance study of incident cases over five years. *J Paediatr Child Health* 2015; 51: 1115–1120. doi: 10.1111/jpc.12904
- [49] Spearman CW, Dusheiko GM, Hellard M et al. Hepatitis C. *Lancet* 2019; 394: 1451–1466. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32320-7
- [50] The European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 45–51. doi: 10.1086/430601
- [51] Tovo P-A, Calitri C, Scolfaro C et al. Vertically acquired hepatitis C virus infection: Correlates of transmission and disease progression. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 1382–1392. doi: 10.3748/wjg.v22.i4.1382
- [52] Vilibic-Cavlek T, Kucinar J, Kaic B et al. Epidemiology of hepatitis C in Croatia in the European context. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9476–9493. doi: 10.3748/wjg.v21.i32.9476
- [53] Wen JW, Haber BA. Maternal–Fetal Transmission of Hepatitis C Infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 278–282. doi: 10.1097/MPG.0000000000000258
- [54] Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 2014; 61: S58–S68. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.012
- [55] Wirth S, Kelly D, Sokal E et al. Guidance for clinical trials for children and adolescents with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 233–237. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181f6f09c
- [56] World Health Organization. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. 2018 Geneva:
- [57] Yeung L. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Hepatology* 2001; 34: 223–229. doi: 10.1053/jhep.2001.25885

6.2 Hepatitis C infection among pregnant women in central Poland: Significance of epidemiological anamnesis and impact of screening tests to detect infection

# Hepatitis C infection among pregnant women in central Poland: Significance of epidemiological anamnesis and impact of screening tests to detect infection

Małgorzata Aniszewska<sup>A–F</sup>, Maria Pokorska-Śpiewak<sup>B,C,E,F</sup>, Barbara Kowalik-Mikołajewska<sup>B,E,F</sup>,  
Magdalena Pluta<sup>B,E,F</sup>, Magdalena Marczyńska<sup>E,F</sup>

Department of Children's Infectious Diseases, Medical University of Warsaw, Poland

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation;  
D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Advances in Clinical and Experimental Medicine, ISSN 1899–5276 (print), ISSN 2451–2680 (online)

*Adv Clin Exp Med.* 2019;28(3):313–318

## Address for correspondence

Małgorzata Aniszewska  
E-mail: malgorzata.aniszewska@wum.edu.pl

## Funding sources

None declared

## Conflict of interest

None declared

Received on November 14, 2016

Reviewed on December 26, 2016

Accepted on August 31, 2017

Published online on January 17, 2019

## Cite as

Aniszewska M, Pokorska-Śpiewak M, Kowalik-Mikołajewska B, Pluta M, Marczyńska M. Hepatitis C infection among pregnant women in central Poland: Significance of epidemiological anamnesis and impact of screening tests to detect infection. *Adv Clin Exp Med.* 2019;28(3):313–318. doi:10.17219/acem/76739

## DOI

10.17219/acem/76739

## Copyright

© 2019 by Wrocław Medical University

This is an article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

## Abstract

**Background.** Mother-to-child transmission is one of the main sources of hepatitis C virus (HCV) infection in children. However, because of the asymptomatic course of the illness, certain women may not be aware of their infection.

**Objectives.** The aim of this study was to estimate the significance of epidemiological anamnesis in diagnoses of HCV infection in women of reproductive age and to evaluate how screening among pregnant women impacts the detection of HCV infection.

**Material and methods.** Epidemiological interviews of 432 mothers infected with HCV (but free of human immunodeficiency virus (HIV)) were conducted in the Warsaw Hospital for Infectious Diseases (Poland) from 1998 to 2012.

**Results.** Complaints or abnormalities in laboratory tests were the reasons for anti-HCV antibody testing in 28.2% of mothers, whereas specific interview responses or occupational health care services group affiliation were the reasons for testing in 35.6%. However, in a large group of women, infection was only detected because of screening examinations. The introduction of routine screening for pregnant women (since 2010 in Poland) has led to the increased detection of HCV infection in women who did not present with infection risk factors (9.9% before 2010 vs 46.1% after 2010). This practice has also led to an increase in the percentage of women diagnosed during pregnancy (21.5% before 2010 vs 30.8% after 2010).

**Conclusions.** Establishing HCV infection risk factors during the interview process is the most common indicator for serological testing; however, not all infected cases can be diagnosed in this manner. Screening for anti-HCV antibodies in pregnant women increases the detection of HCV infection in this group.

**Key words:** pregnancy, HCV, screening, anti-HCV



## Introduction

The hepatitis C virus (HCV) causes an inflammation of the liver that leads to chronic disease in 50–85% of cases. Hepatitis C virus infection is usually asymptomatic or sub-clinical for many years; however, after 20–30 years, it can lead to cirrhosis (in 5–25% of patients) and an increased risk of hepatocellular carcinoma. Transmission of the virus can occur during the transfusion of HCV-infected blood, the performance of medical and non-medical procedures (piercings or tattoos) using equipment contaminated with infectious material, and intravenous drug use (IVDU) with needles shared by an infected person. Infection through sexual contact with HCV-infected persons is possible, although the risk is low.<sup>1–4</sup> Currently, one of the main routes for HCV infection in children in developed countries is vertical transmission from infected mothers. Anti-HCV antibodies (anti-HCV) in pregnant women in Europe are detected at a prevalence of 0.1–1.7%,<sup>5,6</sup> and the risk of vertical HCV infection is estimated to be 3–10%.<sup>7</sup> No specific methods of prevention (vaccination or specific immunoglobulin) are available to reduce the risk of transmission in children after birth. The main factor affecting vertical transmission is maternal viral load. The use of antiviral therapy before pregnancy can lead to the reduction or elimination of HCV viremia. However, because of the asymptomatic nature of HCV, women may not know they are infected. The diagnosis of HCV involves testing for anti-HCV (ELISA method), and a positive result is followed by an evaluation of viral replication using a reverse transcription polymerase chain reaction assay (RT-PCR).

The aims of the study were as follows: to estimate the significance of epidemiological anamnesis in diagnoses of HCV infection in women of reproductive age and to evaluate how screening among pregnant women impacts HCV infection detection.

## Material and methods

The study group consisted of women who attended the Department of Children's Infectious Diseases (Medical University of Warsaw, Hospital for Infectious Diseases, Warszawa, Poland) in order to test for HCV infection in their infants. Epidemiological information was collected via questionnaires distributed to 432 mothers living in the Warsaw agglomeration area from 1998 to 2012. The Warsaw agglomeration is located in central Poland and it has an area of 6,200 km<sup>2</sup> and a population of 3 million, with 80% living in the cities and 20% living in the countryside. The average prevalence in this area is 10/1,000 live births per year. The Hospital for Infectious Diseases is the primary center for diagnosis and treatment of HCV-infected children in the agglomeration of Warszawa. The sample group of HCV-infected women were not selected using a screening population. The reasons provided for

undergoing the HCV diagnostic tests were the subject of the survey. The respondent group was not homogeneous, and all women who visited the clinic to have diagnostic HCV tests performed on their infants were qualified for the study.

Child qualification criteria for the vertical infection tests changed over the course of this study. Between 1998 and 2009, children born to mothers with detectable anti-HCV antibodies (anti-HCV+) were tested regardless of HCV-RNA status. However, from 2010 to 2012, the tests were only performed on children born to anti-HCV(+) mothers that were positive for HCV-RNA – HCV-RNA(+), which resulted in a change in the recruitment of respondent mothers.

The survey questions were related to the putative source of infection, infection risk factors, and reasons for performing the diagnostic tests.

The data obtained was summarized into 3 time intervals according to the following 2 events that could have had a significant effect on the epidemiology of hepatitis C and the detection of HCV infection: the introduction of the RT-PCR HCV-RNA test for blood donation in Poland in 2002 and the introduction of the recommended anti-HCV test for pregnant women in 2010. In the 1<sup>st</sup> period (1998–2002), data was obtained from 54 women; in the 2<sup>nd</sup> period (2003–2009), data was obtained from 300 women; and in the 3<sup>rd</sup> period (2010–2012), data was obtained from 78 women. The putative sources of infection and the reasons for undergoing HCV infection testing were compared with respect to the women's age (<24, 25–35, >35 years) and place of residence (urban and rural). Women living in towns with more than 10,000 residents or fewer than 10,000 residents but with non-agricultural labor forces that commuted to work in larger cities were considered residents of urban areas.

The Local Ethics Committee of the Medical University of Warsaw gave its approval for the study. Each patient and/or parents/guardians gave written informed consent for the study. The study complies with the principles outlined in the Declaration of Helsinki.

## Statistical analysis

Categorical variables were compared using either the  $\chi^2$  test or Fisher's exact test as appropriate. A p-value of <0.05 was considered statistically significant. All of the statistical analyses were performed using MedCalc Statistical Software v. 12.1.4.0 trial software (MedCalc, Mariakerke, Belgium).

## Results

The questionnaire data on 432 HCV-infected mothers was analyzed. From 1998 to 2009, the analysis involved 354 anti-HCV(+) mothers: 182 (51.4%) were HCV-RNA(+), 59 (16.7%) were HCV-RNA(-), and 113 (31.9%) had an unknown HCV-RNA status. From 2010 to 2012,



epidemiological information was gathered from 78 women: 59 (75.6%) were HCV-RNA(+) and 19 (24.4%) had an unknown HCV-RNA status (children who were adopted and in foster families (biological mother unavailable)). Epidemiological data on the mothers of adopted children was obtained from the children's medical records. Almost all of the women (431/432) were Caucasian (427 of Polish nationality and 4 of Ukrainian nationality), while 1 woman was Asian. The average age of the mothers was 29.85 years (range: 18–50), including 37 women younger than 24 years, 346 women between 24–35 years of age, and 49 women older than 35 years. In addition, 367 women (85%) lived in urban areas and 65 women (15%) lived in rural areas.

Events in the women's history that might have increased the risk of HCV infection are presented in Table 1.

**Table 1.** Events in the women's history that could increase the risk of HCV infection and characteristics of the group

Risk event in the history	Number of women	%
Surgical procedure	106	24.5
Blood product transfusion	94	21.8
IVDU	74	17.1
age of women		
<24 years	(8/37)	(21.6)
24–35 years	(63/346)	(18.2)
>35 years	(3/49)	(6.1)
Multiple hospitalizations	39	9.0
Health care workers with needlestick/scarification in history	24	5.6
Infected sexual partner	11	2.5
Infected other family member	5	1.2
Tattoo or piercing	5	1.2
Mother infected with HCV	3	0.7
Unknown source of infection	71	16.4
Total	432	100

IVDU – intravenous drug use.

Based on the place of residence, we found a higher incidence of IVDU among urban residents compared with rural residents (70/367 (19.1%) vs 4/61 (6.1%);  $p = 0.01$ ). Information on the type, duration, and number of the doses of intravenous drugs was not collected, recognizing that even a single incidence of drug use with HCV-contaminated equipment carries a risk of HCV infection. Among the children of mothers with a history of IVDU, 25/74 (33.8%) remained in foster care (adoption or orphanages), 49/74 (66.2%) were in the care of their mothers, 28/74 of the mothers (37.8%) declared abstinence, and 21/74 of the mothers (28.4%) participated in methadone programs.

The characteristics of anti-HCV-positive mothers stratified by intravenous drug use status are presented in Table 2.

In addition, the history of HCV-infected women was analyzed for changes in risk events in the periods: 1998–2002, 2003–2009 and 2010–2012. We observed an increasing incidence of IVDU (3.7%, 17.7% and 24.4%, respectively;  $p = 0.007$ ) and decreasing history of blood transfusion among HCV infected women (31.5%, 22.3% and 12.8% in the subsequent periods;  $p = 0.03$ ). All of the blood transfusions leading to HCV infection in this study were performed prior to 1992.

An event with the probability of increasing the risk of HCV infection was not determined in 71/432 women (16.4%), including 35/354 (9.9%) from 1998 to 2009 and 36/78 (46.1%) between 2010 and 2012 ( $p < 0.001$ ).

The reasons for undergoing diagnostic tests are presented in Table 3.

In 77/432 cases (17.8%), tests were performed according to a planned gynecological recommendation before or during pregnancy. Changes in the responses in subsequent years are presented in Fig. 1.

The women were divided into 3 groups according to the time of HCV infection diagnosis: 287/432 (66.4%) were

**Table 2.** Characteristics of anti-HCV-positive mothers stratified by intravenous drug-use status

Characteristics of mothers	Mothers without IV drug use; n = 358 n (%)	Mothers with IV drug use; n = 74 n (%)	In total; n = 432 n (%)
Maternal hepatitis C RNA status*			
HCV-RNA positive	191 (53.4)	50 (67.6)	241 (55.8)
HCV-RNA negative	57 (15.9)	2 (2.7)	59 (13.7)
HCV-RNA not done	110 (30.7)	22 (29.7)	132 (30.5)
Place of living			
urban area	297 (83.0)	70 (94.6)	367 (85.0)
rural area	61 (17.0)	4 (5.4)	65 (15.0)
Age of women			
<24 years	29 (8.1)	8 (10.8)	37 (8.6)
24–35 years	283 (79.1)	63 (85.1)	346 (80.1)
>35 years	46 (12.8)	3 (4.1)	49 (11.3)
Time of HCV infection diagnosis			
before pregnancy	238 (66.5)	49 (66.2)	287 (66.4)
during pregnancy	89 (24.9)	11 (14.9)	100 (23.2)
after parturition	31 (8.6)	14 (18.9)	45 (10.4)

\*HCV-RNA status tested with RT-PCR; P – NS for all comparisons; IV – intravenous; HCV-RNA – hepatitis C virus ribonucleic acid; RT-PCR – reverse transcription polymerase chain reaction.

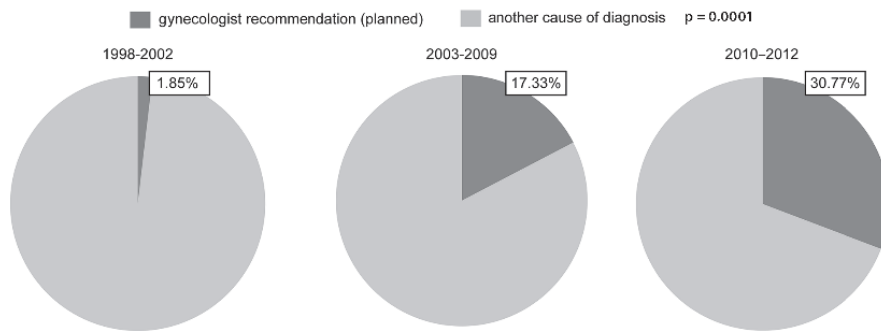


Fig. 1. Percentage contribution of gynecologists and obstetricians in HCV infection detection in women

Table 3. Reasons for performing HCV diagnostics in women

Reason for HCV testing	Number of women	%
Interview response (risk factor for HCV infection in anamnesis)	125	28.9
Gynecologists' recommendation (planned, without recognized risk factors in history)	77	17.8
Acute hepatitis C or other complaints	48	11.1
Blood donor examination	45	10.4
Increased aminotransferases activity	44	10.2
Obstetric cholestasis	30	7.0
Periodical examination of health care worker or after occupational exposure	29	6.7
Detection of anti-HCV antibodies in child or HCV-RNA in umbilical cord blood or placenta	19	4.4
During other examination	11	2.6
Examination at the patient's initiative	4	0.9
In total	432	100

HCV-RNA – hepatitis C virus ribonucleic acid.

diagnosed before pregnancy, 100/432 (23.1%) were diagnosed during pregnancy, and 45/432 (10.4%) were diagnosed after parturition. A comparison of the periods 1998–2009 and 2010–2012 showed that the proportion of women with diagnosed infection during pregnancy increased from 76/354 (21.5%) to 24/78 (30.8%), respectively.

## Discussion

Complaints or abnormalities in laboratory tests (symptoms suggesting acute hepatitis, cholestasis during pregnancy, elevated aminotransferases, etc.) were the reasons for anti-HCV testing in 28.2% of the participants.

Specific interview responses or employment in health care services was the reason for testing in 35.6% of the cases (154/432) (Table 3). Extended and complementary interviews conducted during the survey were used to determine risk events in the women's histories in an additional 48% of cases (207/432). Knowledge of the epidemiology of HCV infection specific to the given population and appropriately conducted interviews by the general

practitioner were likely to increase the detection of HCV infection.<sup>8,9</sup> Events that could carry a risk of HCV infection in the respondents' histories are presented in Table 1.

The most important changes in HCV sources in recent years are related to blood donation centers, with the safety of transfused blood products increasing significantly because of the introduction of HCV testing in blood donation centers in Poland (anti-HCV since 1992 and HCV-RNA RT-PCR since 2001/2002).<sup>10,11</sup> It is estimated that 1.4% of blood donors in Poland were anti-HCV(+) before the introduction of routine serological tests.<sup>12</sup> All blood transfusions resulting in HCV infection in this study were performed prior to 1992. It is likely that a history of blood transfusion will not be a risk factor for HCV infection in women of reproductive age within 25 years.

Intravenous drug users represent a significant group among the HCV-infected population, and multiple exposures to HCV and a lower incidence of spontaneous HCV-RNA clearance are found among intravenous drug users.<sup>13–15</sup> The prevalence of IVDU among the interviews of HCV-infected women increased from 3.7% (1998–2002) to 17.7% (2003–2009) and to 24.4% (2010–2012) ( $p = 0.0075$ ). Young women (under 24 years old) living in cities accounted for the majority of IVDU ( $p = 0.01$ ). From a reproductive health perspective, an increase in the percentage of teenagers reporting at least 1 contact with an intravenous drug is a worrisome problem; according to Sieroslowski, this percentage was 0.3–0.6% in 2003 and 0.6–1.2% in 2011 (higher in the group of 15- and 16-year-olds than in those aged 17–18 years).<sup>16</sup>

A mother actively using drugs is not able to care for her child responsibly. Among children born to IVDU mothers, 33.8% remained in foster care and 66.2% remained in the care of mothers who reported abstinence or participation in a methadone program.

Determining a direct relationship between surgical procedures or multiple hospitalizations and HCV infection is difficult unless the patient presented with symptoms of acute hepatitis after a period corresponding to HCV incubation.<sup>4</sup> Such time-dependence was not demonstrated in any of the women; thus, it is likely that hospitalizations in most of these cases had no effect on HCV infection. However, the data for these women should be analyzed against a control group with no risk factors.

Health care workers may be a group with an increased risk for HCV infection.<sup>4,17–20</sup> The risk of infection after incidental occupational exposure is less than 2% on average (range 0–10%). Flisiak et al. analyzed the presence of anti-HCV among health care workers in Poland and found significant differences depending on the workplace, with anti-HCV detected in 0.98% of basic health care employees, in 2% of employees in multi-profile hospitals, and in 3.28% of employees in specialist centers.<sup>21</sup> All of the HCV-infected health care workers in our study confirmed that they had been stabbed with a needle or sharp instrument while dealing with a patient.

Postgraduate training in HCV epidemiology may improve the effectiveness of HCV detection, and such courses for gynecologists and obstetricians led to the following results: among women examined from 1998 to 2002, HCV infection was diagnosed based on gynecologists' recommendations in 1.8% of cases, whereas in 2003–2009 HCV infection was diagnosed based on gynecologists' recommendations in 17.3% of cases (Fig. 1). A further statistically significant ( $p < 0.001$ ) increase in gynecologist involvement in HCV diagnosis after the year 2010 (30.77%) was related to the implementation of the Act on Pregnant Woman Care, which recommends anti-HCV examinations for all pregnant women in Poland.<sup>22</sup> This act also led to an increase in the percentage of women diagnosed during pregnancy after 2010.

There is a large group of women for whom infection was only detectable because of screening examinations. The introduction of screening recommendations for pregnant women in 2010 led to an increase in the percentage of HCV infections detected in women who did not disclose risk factors in an interview (9.9% before 2010 vs 46.1% after 2010; ( $p < 0.001$ )). Certain women may not disclose risk factors in their history for reasons of moral and social censure. A study by Lamber et al. determined that infection risk factors were not observed for 27% of Irish women infected with HCV, over half of whom were immigrants from Eastern Europe.<sup>6</sup> In an examination of pregnant women in Austria, Diab-Elschahawi found that 21% of them learned about their infection from a screening examination, despite a lack of risk factors.<sup>23</sup>

A significant number of women of reproductive age who are infected with HCV are unaware of their infection and will not qualify for examination because of a lack of disclosed risk factors or clinical abnormalities. This group may only be detected through screening examinations.<sup>24,25</sup> In our study, 36.1% of women were diagnosed without presenting risk factors in the interview, physical examination, or laboratory results.

Because of its cost-effectiveness, universal/antenatal screening is primarily considered in populations in which the prevalence of anti-HCV is higher than 1–2%.<sup>24,26,27</sup> Such rates of infection significantly increase the risk of contact with HCV through casual sexual contact and non-sterile medical and non-medical procedures. Currently, the United States has implemented a routine examination for anti-HCV in people born 1945–1965, regardless of other

risk factors. Anti-HCV antibodies are detected in 3.5% of people in this group age, with the estimated average for the whole population at 1–1.5%.<sup>28</sup> The prevalence of anti-HCV in Europe is in the range of 0.4–5.2% and Flisiak estimated the prevalence in Poland at 1.9%.<sup>5,21</sup>

The most beneficial method of reducing the risk of vertical infection is to detect infection in the pre-reproduction period and to use antiviral therapy to eliminate or reduce HCV viraemia.<sup>29–31</sup> Because of toxicity, drug therapies that are applicable during pregnancy are not available.<sup>4</sup>

Among the women included in the study, 287/432 (66.4%) knew of their infection prior to pregnancy, whereas the remaining participants (145/432 (33.6%)) did not. The results of this study confirm the low awareness of HCV infection, which is consistent with findings from studies conducted among various European populations.<sup>23,32</sup> The data presented here suggests the benefits of performing screening examinations for HCV infection in young women of reproductive age, although detecting infection during pregnancy also has benefits. For example, therapy is more effective when performed shortly after birth because of changes in the immune system,<sup>33,34</sup> effective therapy provides benefits for subsequent pregnancies, and maternal infection awareness programs provide recommendations on slowing the course of the disease, such as avoiding alcohol and receiving vaccinations against other hepatotropic viruses (HAV, HBV). Detecting HCV infection in mothers will promote diagnostic testing in their children, and children infected with HCV will benefit from early treatment.<sup>24</sup>

The authors are aware of the following study limitations: 1. the group of women infected with HCV was not selected from the population based on screening examinations, and 2. the study group was not uniform and included respondents who were anti-HCV+, though HCV replication was not confirmed in all cases. (It is estimated that an active replication of the virus occurs in 31% of Polish anti-HCV(+) individuals on average, with 44% of cases occurring in patients <25 years old and 27% of cases occurring in patients >40 years old).<sup>21</sup>

Although the authors have acknowledged these limitations, they believe that the study presents new information on HCV infection among women of reproductive age in Poland. To our knowledge, this is the only work of this type concerning women in Poland.

## Conclusions

Establishing HCV infection risk factors by analyzing interview responses is the most common indicator for serological testing. However, performing examinations on women according to their interview responses alone will not lead to a diagnosis of all infected cases. Screening for anti-HCV in pregnant women increases the detection of HCV infection in this group. Universal screening of women of reproductive age should be considered.

## References

- Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014;61:45–57.
- Zaltron S, Spinetti A, Biasi L, Baiguera C, Castelli F. Chronic HCV infection: Epidemiological and clinical relevance. *BMC Infect Dis*. 2012;12:1–7.
- Terrault NA. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36:99–105.
- Boesecke CH, Wasmuth J-CH. Hepatitis C. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H, eds. *Hepatology: A Clinical Textbook*. 5<sup>th</sup> ed. Flying Publisher 2014:50.
- Hahné SJM, Veldhuijzen IK, Wiessing L, Lim TA, Salminen M, van de Laar M. Infection with hepatitis B and C virus in Europe: A systematic review of prevalence and cost-effectiveness of screening. *BMC Infect Dis*. 2013;13:1–16.
- Lamber J, Jackson V, Coulter-Smith S, et al. Universal antenatal screening for hepatitis C. *Ir Med J*. 2013;106:136–139.
- Pembrey L, Newell ML, Tovo PA, et al. The management of HCV infected pregnant women and their children European paediatric HCV network. *J Hepatol*. 2005;43:515–525.
- Wong HK, Lee CK, Leung JN, Tsoi WC, Lin CK. Risk factor analysis of hepatitis C virus infection among Chinese blood donors in Hong Kong. *Transfus Med*. 2012;22:133–136.
- Vilibic-Cavlek T, Kucinar J, Kaic B, et al. Epidemiology of hepatitis C in Croatia in the European context. *World J Gastroenterol*. 2015;21:9476–9493.
- Esteban JJ, Saulea S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol*. 2008;48:148–162.
- Brojer E. Serological and molecular markers of HCV infection in Polish blood donor. *Przegl Epidemiol*. 2005;59:511–517.
- Moraczewska Z, Maria M, Brojer E, Medyńska J, Seyfried H, Żupańska B. RNA HCV detection in Polish blood donors and in plasma derivatives. *Acta Haematol Pol*. 2000;31:391–397.
- Act of 29 July 2005 on drug addiction counteracting; 2005. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20051791485>. Accessed August 30, 2015.
- Czapliński J, Panek T. *Social diagnosis 2011. Conditions and quality of life of Polish citizens. Report*. Warszawa: 2011.
- Micallef JM, Macdonald V, Jauncey M, et al. High incidence of hepatitis C virus reinfection within a cohort of injecting drug users. *J Viral Hepat*. 2007;14:413–418.
- Sieroslawski J. Alcohol and drugs using by school youths. Report from national questionnaire survey realized in 2011. Warszawa: 2011.
- Westermann C, Peters C, Lisiak B, Lamberti M, Nienhaus A. The prevalence of hepatitis C among healthcare workers: A systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med*. 2015;72:880–888.
- Bilski B, Wysocki J, Hemerling M. Viral hepatitis in health service workers in the Province of Wielkopolska. *Int J Occup Med Env Heal*. 2002;15:347–352.
- Bilski B. Viral hepatitis as an occupational disease in Poland. *Hepat Mon*. 2011;11:539–543.
- Yazdanpanah Y, De Carli G, Miguerales B, et al. Risk factors for hepatitis C virus transmission to health care workers after occupational exposure: A European case-control study. *Clin Infect Dis*. 2005;54 Spec No:1S23–1S31.
- Flisiak R, Halota W, Horban A, Juszczak J, Pawłowska M, Simon K. Prevalence and risk factors of HCV infection in Poland. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23:1213–1217.
- Regulation of the Minister of Health of 23.09.2010 on standards and medical procedures in medical health services in the range of perinatal care over the woman during physiological pregnancy, physiological birth, postnatal period and infant care; 2010. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20101871259>. Accessed October 7, 2010.
- Diab-Elschahawi M, Dosch V, Honsig C, et al. Evaluation of a universal vs a targeted hepatitis C virus screening strategy among pregnant women at the Vienna University Hospital. *Am J Infect Control*. 2013;41:459–460.
- Urbanus AT, van Keep M, Matser AA, et al. Is adding HCV screening to the Antenatal National Screening Program in Amsterdam, The Netherlands, cost-effective? *PLoS One*. 2013;8:1–9.
- Kumar A, Aparna Sharma K, Gupta R, Kar P, Chakravarti A. Prevalence and risk factors for hepatitis C among pregnant women. *Indian J Med Res*. 2007;125:211–215.
- Ward C, Tudor-Williams G, Cotzias T, Hargreaves S, Regan L, Foster GR. Prevalence of hepatitis C among pregnant women attending an inner London obstetric department: Uptake and acceptability of named antenatal testing. *Gut*. 2000;47:277–280.
- McDermott CD, Moravac CC, Yudin MH. The effectiveness of screening for hepatitis C in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2010;32:1035–1041.
- Smith BD, Morgan RL, Beckett GA, et al. Recommendations for the identification of chronic hepatitis C virus infection among persons born during 1945–1965. *MMWR Recomm Rep*. 2012;61(RR-4):1–32.
- Aniszewska M, Kowalik-Mikołajewska B, Pokorska-Lis M, Kalinowska M, Marczyńska M. Mother-to-infant HCV transmission. Can we influence the frequency and the course of the infection? *Przegl Lek*. 2010;67(1):9–1.
- Floreani A. Hepatitis C and pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2013;19:6714–6720.
- Kołodowska A, Godzik P, Madaliński K. HCV infection in pregnancy. *Med Dosw Mikrobiol*. 2014;66:215–222.
- Gutierrez-Zufiaurre N, Sanches-Hernandez J, Munoz S. Seroprevalence of antibodies against *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii*, Rubella virus, hepatitis B and C virus and HIV in pregnant women. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:512–516.
- Lin HH, Kao JH. Hepatitis C virus load during pregnancy and puerperium. *BJOG*. 2000;107:1503–1506.
- Irshad M, Khushboo I, Singh S, Singh S. Hepatitis C virus (HCV): A review of immunological aspects. *Int Rev Immunol*. 2008;27:497–517.

### 6.3 Pegylated interferon and ribavirin gone but not forgotten in the era of direct-acting antivirals

## ORIGINAL ARTICLE

## Pegylated interferon and ribavirin gone but not forgotten in the era of direct-acting antivirals

Magdalena PLUTA<sup>1,2</sup>\*, Maria POKORSKA-ŚPIEWAK<sup>1,2</sup>,  
Małgorzata ANISZEWSKA<sup>1,2</sup>, Zbigniew LEWANDOWSKI<sup>3</sup>,  
Barbara KOWALIK-MIKOŁAJEWSKA<sup>1,2</sup>, Magdalena MARCZYŃSKA<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Department of Children's Infectious Diseases, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland; <sup>2</sup>Hospital of Infectious Diseases, Warsaw, Poland; <sup>3</sup>Department of Epidemiology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland\*Corresponding author: Magdalena Pluta, Department of Children's Infectious Diseases, Medical University of Warsaw, Wolska St. 37, 01-201 Warsaw, Poland. E-mail: [magdalena.pluta@lekarz.eu](mailto:magdalena.pluta@lekarz.eu)

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Therapy with pegylated interferon and ribavirin (PEG-IFN+RBV) for chronic hepatitis C (CHC) remains the only option available for children in many Eurasian and European countries. Our aim was to evaluate the influence of host and viral factors on response to IFN-based therapy to optimize it for those in whom directly acting antivirals (DAA) are currently unavailable.**METHODS:** Seventeen vertically infected, treatment naive children (10 male and 7 female) aged 5-16 years with CHC underwent a course of PEG-IFN+RBV. The end point was sustained virologic response (SVR). Host and virus factors were divided into pre- and on-treatment predictors of response to therapy.**RESULTS:** Eleven patients obtained SVR (64%), 4 were non-responders (23%), and 2 were relapsers (12%). Significant relationship was found between HCV RNA elimination and following variables: virus genotype and early virologic response (EVR) ( $P<0.037$ ,  $P<0.029$  respectively). Higher eradication rate was observed in patients infected with genotype 3 HCV (100% vs. 65% with genotype 1 or 4), and in those with undetectable HCV RNA by week 12 (88% vs. 66% with viremia). EVR was associated with SVR (83% vs. 0% in nonresponders;  $P<0.004$ ). C allele of IL28B rs12979860 was a predictor of EVR ( $P<0.043$ ). The SVR rates among CC, CT, and TT carriers were as follows: 75%, 67%, and 33%.**CONCLUSIONS:** Detection of favorable HCV and IL28B genotype prior to commencement of PEG-IFN+RBV and continuing it in patients with EVR is of major importance for those in whom DAA are still unavailable.*(Cite this article as: Pluta M, Pokorska-Śpiewak M, Aniszewska M, Lewandowski Z, Kowalik-Mikołajewska B, Marczyński M. Pegylated interferon and ribavirin gone but not forgotten in the era of direct-acting antivirals. Minerva Pediatr 2022;74:23-30. DOI: 10.23736/S2724-5276.20.05881-8)***KEY WORDS:** Hepatitis C, chronic; Interferons; Child.

In 2016, the World Health Organization implemented a Global Strategy to eliminate viral hepatitis as a major public health threat by 2030. Moreover, the treatment coverage for hepatitis C infection by then should reach 80% of eligible persons.<sup>1</sup> The goal is to eradicate hepatitis C virus (HCV) infection, stop or reverse histological changes, reduce the risk of hepatocellular carcinoma development, and prevent transmission of HCV.<sup>2</sup> Until recently, combination therapy

with pegylated interferon and ribavirin (PEG-IFN+RBV) was the standard care for treating chronic hepatitis C (CHC) infection among paediatric patients. However, the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) recommends that all patients including children aged 3 years and older with CHC infection regardless of disease severity receive highly effective therapy or retreatment with direct-acting antivirals (DAA).<sup>3</sup> Unfortunately, treatment



with PEG-IFN+RBV still remains the only option available for children and adolescents due to lack of reimbursement and high cost of DAA in many Eurasia and European countries.<sup>4</sup> Moreover, DAA regimens with a sustained virological response (SVR) rate exceeding 90% have not been yet approved by the European Medicines Agency (EMA) for children aged <12 years. Effectiveness of the standard treatment with PEG-IFN+RBV for genotype 1 HCV, dominant in the European pediatric population, is unsatisfactory (about 50%).<sup>5,6</sup> Due to its significant rate of therapeutic failure we aimed to develop a model for the pre- and on-treatment determinants of response to therapy with PEG-IFN+RBV evaluating host and viral factors. The results might be useful for management of patients aged <12 years with CHC, in whom DAA regimens are currently not available or, what is of utmost importance, if there is no alternative treatment, *e.g.* due to possible future drug resistance.

## Materials and methods

### Ethical standards

The study has been approved by the ethics committee at the Medical University of Warsaw (the chairperson of the ethics committee: Prof. Bożena Tarchalska-Kryńska; the protocol number: KB/130/2012, the date of approval: 12/06/2012). The investigation was concordant with the principles outlined in the Declaration of Helsinki and its amendments. Written informed consent for DNA extraction and IL28B genotyping was collected from all the patients and/or their parents/guardians before their inclusion in the study.

### Patients

In this prospective study, we included consecutive vertically infected, previously treatment-naïve pediatric patients with CHC who underwent treatment in our tertiary health care department between 2014 and 2017. All of the patients were treated with pegylated IFN-a2b (PegIntron, Schering-Plough, Kenilworth, NJ, USA) and ribavirin (Rebetol, Schering-Plough) for 24 or 48 weeks depending on HCV genotype (in genotype

3 HCV; in genotype 1 or 4 HCV, respectively) with the treatment outcome defined previously.<sup>7</sup> Pegylated IFN-a2b was administered subcutaneously once a week at dose of 1.5 ug/kg, and ribavirin orally 15 mg/kg/day. Blood samples for standard laboratory tests were collected and liver biopsies were performed simultaneously as a part of qualification for the antiviral treatment, according to the current European recommendations.<sup>8</sup> In addition, liver biopsy was required by the National Health Found for every patient prior to inclusion to the therapeutic program. On the same day, peripheral blood for DNA extraction and IL28B genotyping was collected. Mother-to-child (vertical) transmission was diagnosed in children of HCV-infected mothers, according to the guidelines of the European Paediatric HCV Network.<sup>9</sup> Children were diagnosed as infected if they had two or more positive qualitative PCR results and/or were anti-HCV positive beyond 18 months of age. The duration of disease was calculated from the beginning of risk exposure. HBV, HDV or HIV-infected children were not included in the study. Additionally, other well-established causes of liver disease such as autoimmune hepatitis, Wilson's disease, alpha 1-antitripsin deficiency or non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) were considered as exclusion criteria for this study. The diagnosis of chronic hepatitis C was made in patients with over 6-month history of disease, based on positive serological testing (positive anti-HCV antibodies), confirmed with nucleic acid testing. Anti-HCV antibodies were determined using a third-generation ELISA test (Ortho Vitros ECi, Ortho-Clinical Diagnostics, Johnson & Johnson; New Brunswick, NJ, USA). HCV RNA was detected using a real time polymerase chain reaction (RT-PCR) method (Amplico, Roche and Cobas TaqMan, Roche). The baseline viral load was classified as low (<6×10<sup>5</sup> IU/mL) or high (≥6×10<sup>5</sup> IU/mL). In assessing the effectiveness of antiviral treatment, virological response criteria were used. The endpoint of therapy was the SVR, defined by undetectable HCV RNA 24 weeks after the end of therapy, as assessed by a sensitive molecular method with a lower limit of detection <15 IU/mL. The lack of response to therapy was defined as HCV viral load decline less <2 log<sub>10</sub> at week 12 during

therapy or detectable HCV RNA in serum at any other time during the 24 or 48-week therapy. Relapse was defined as undetectable HCV RNA in serum at the end of therapy, followed by detectable HCV RNA after the completion of therapy. Breakthrough was defined as reappearance of HCV RNA at any time during treatment after a negative result or increase of  $1 \log_{10}$  IU/mL from nadir. The early virological response (EVR) was defined as a  $\geq 2 \log_{10}$  decrease in the HCV RNA level 12 weeks after starting the treatment. EVR with detectable and undetectable HCV RNA in serum was referred as a partial EVR (pEVR) and complete EVR (cEVR), respectively. Patients who failed to achieve EVR were considered to be non-responders, and their therapy was discontinued. To carry out the analysis, we divided the patients into two groups: “SVR” (including individuals who achieved SVR) and “non-SVR” with individuals who were non-respondent or who had a relapse during therapy. HCV genotypes were determined by a reverse transcription-polymerase chain reaction assay (Abbott RealTime HCV Genotype II). Alanine aminotransferase (ALT) serum levels were measured using commercially available laboratory tests (Vitros, Ortho-Clinical Diagnostics, Johnson & Johnson). For ALT, 40 IU was considered the upper limit of normal (ULN). Necroinflammation grade and fibrosis stage were scored using the METAVIR system.<sup>10</sup> To perform the analysis, fibrosis was coded as no to mild fibrosis (F0–F1) and moderate to advanced fibrosis (F2–F4). Scores  $>2$  on a 5-point scale (A0–A4) indicated significant liver steatosis. Body Mass Index standard deviation scores (BMI z-scores) were calculated according to the WHO Child Growth Standards and Growth reference data with the use of the WHO Anthropometric calculator AnthroPlus v.1.0.4 (Who, Geneva, Switzerland). Genomic DNA was extracted from whole blood samples using the EurX Quick Blood DNA Purification Kit (EurX Ltd, Gdansk, Poland) according to the manufacturer’s instruction. DNA samples from patients were genotyped for the IL28B rs12979860 polymorphism with commercially available SNP genotyping platform, the TaqMan SNP genotyping assays (Applied Biosystems Inc, Foster City, CA, USA), using the BioRad CFX96 real-time thermocycler (BioRad

Inc, Hercules, CA, USA). TaqMan probes and primers were identical to those published by Lagging *et al.*<sup>11</sup> For automated allele calling Bio-Rad CFX Manager 3.0 software was used.

### Statistical analysis

Quantitative and qualitative data were presented as medians with interquartile ranges (IQR) and as frequencies and percentages. To compare groups, Fisher’s exact test (for qualitative variables) was used. The cumulative percentage of HCV eradication was estimated by means of interval censoring procedure. Analyses were performed using SAS System 9.4 (SAS Institute, 2018, Cary, USA). The threshold for significance was set at  $P < 0.05$ .

## Results

### Patient characteristics

Seventeen treatment naive vertically infected children and adolescents (10 male and 7 female) aged 5–16 years ( $8.8 \pm 2.6$  years) were included in the study. The median age at commencing treatment was 8.1 years (IQR: 5.8–15.5). Of the 17 children, 14 (82%) were under 12 years of age. Most patients (13/17, 76%) presented with HCV genotype 1 (12/13, 70% with HCV genotype 1b, and 1/13, 6% with 1a), whereas 3/17 (18%) had genotype 3 and 1/17 (6%) genotype 4. Histopathological evaluation of the liver biopsy specimens revealed a mild or moderate stage of fibrosis in 10/16 (63%) and 5/16 (31%) patients, respectively. No cirrhosis cases were observed. Inflammatory activity was mild in majority of patients (9/16, 56%). Of the 17 children, following IL28B genotypes: CC, CT and TT were present in 8 (47%), 6 (35%) and 3 (18%), respectively. The characteristics of patients are presented in Table I. Cumulative probability of HCV RNA eradication in a 72-week follow-up depending on the week of therapy. In our study group, 11 patients obtained an SVR (64%), 4 patients were primary non-responders (23%), and 2 patients were relapsers (12%). As shown in Table II, no statistically significant relations were found between eradication of HCV infection and the following factors: age, sex, BMI z-score, initial



TABLE I.—*Baseline characteristics of the study group.*

Number of patients		17
Female	N. (%)	7 (41)
Age at commencing treatment (years)	Mean±SD	8.8±2.6
	>12 years	N. (%)
	≤12 years	N. (%)
Vertical mode of infection	N. (%)	17 (100)
BMI z-score	Mean±SD	0.22±1.19
HCV genotype	N. (%)	
	1	13 (76)
	1a/1b	1 (6)/12 (70)
	3	3 (18)
	4	1 (6)
HCV baseline VL (IU/mL)	Median (IQR)	1.1×10 <sup>6</sup> (1.8×10 <sup>5</sup> -17×10 <sup>6</sup> )
	>600 000 (IU/mL)	N. (%)
	≤600 000 (IU/mL)	N. (%)
Baseline ALT (IU/L)	median (IQR)	65 (43-67)
	>ULN	N. (%)
	≤ULN	N. (%)
METAVIR* F	N. (%)	
	0	1 (6)
	1	10 (63)
	2	4 (25)
	3	1 (6)
Steatosis*	N. (%)	
	Any	9 (56)
	Significant	4 (25)
IL28B rs12979860	N. (%)	
	CC	8 (47)
	CT	6 (35)
	TT	3 (18)

\*Available in 16 cases.

ALT activity, baseline viral load, liver histology, and IL28B genotype. There was a statistically significant relationship between the elimination of HCV RNA and two following variables: virus genotype and EVR ( $P<0.037$ ,  $P<0.029$  respectively; Figure 1). Differences in HCV elimination rates after the commencement of treatment with PEG-IFN+RBV between patients with and without favorable HCV genotype (a) and between patients with various types of virological response to therapy at week 12 (b)). Higher rate of viral eradication was observed among the patients infected with genotype 3 HCV (100 compared to 65% with genotype 1 or 4 HCV) and in those with undetectable HCV RNA level by week 12 (88 vs. 66% with detectable viremia).

#### Prediction of treatment outcome

No statistically significant relation was observed between achieving SVR and the following pre-treatment factors: age, sex, BMI Z-score, initial

ALT activity, baseline viral load, liver histology, viral genotype and IL 28B gene polymorphism (Table III). The rates of SVR among CC, CT and TT carriers were as follows: 75, 67 and 33% (the differences were statistically insignificant). No statistically significant differences were observed between IL28B genotypes/alleles distribution and the following factors: BMI z-score, duration of HCV infection, initial median ALT activity, and median baseline viral load (data not shown). Partial or complete EVR was associated with significantly higher achievement of SVR (83 vs. 0% in non-responders;  $P<0.004$ ). The relationship between treatment response at week 12 and IL28B gene polymorphism, is the following: as shown in Table IV, the rate of EVR was significantly related to IL28B single nucleotide polymorphism (SNP) rs 12979860 ( $P<0.043$ ). The highest rate of EVR was observed in CC carriers (100%), lower in CT, and the lowest in TT homozygotes,

TABLE II.—Percentage of HCV RNA eradication according to the weeks of therapy with PEG-IFN+RBV.

Variable	Subgroup (N.)	% of HCV RNA eradication			P*
		Weeks of treatment*			
		4	12	24	
All patients	(17)	10	51	73	
Age at commencing treatment	>12 years (3)	0	66	66	0.98
	≤12 years (14)	12	47	75	
Sex	Female (7)	28	28	52	0.19
	Male (10)	0	67	85	
BMI z-score <sup>§</sup>	>2.0 SD (1)	n/a			
	≤2.0 SD (16)	n/a			
Baseline ALT (U/L)	>ULN (15)	9	46	68	0.21
	≤ULN (2)	0	100	100	
HCV genotype**	1 or 4 (11)	0	42	65	0.037
	3 (3)	50	100	100	
EVR <sup>#</sup>	<2log; viremia (4)	0	0	0	0.029 <sup>^</sup>
	≥2log; detectable viremia (3)	0	0	66	
	≥2log; undetectable viremia (9)	17	88	88	
IL28B rs12979860 genotypes	TT (3)	0	33	33	***
	CT (6)	20	40	100	
	CC (8)	13	39	75	
Recessive model of IL28B genotype	TT (3)	0	33	33	0.29
	CC+CT (14)	14	55	79	
Effect size	CC+CT vs. TT	14	22	46	n/a
METAVIR <sup>#</sup> F	0/1 (11)	0	36	68	0.34
	2/3 (5)	0	80	80	
HCV baseline viral load (IU/mL)	>600000 (11)	0	45	63	0.34
	≤600000 (6)	20	62	83	

BMI: Body Mass Index; ALT: alanine aminotransferase; ULN: upper limit of normal; EVR: early virological response; IL28B: interleukin 28B; n/a: not applicable; SD: standard deviation.

\*The percentage of HCV RNA eradication was presented till 24 weeks of treatment due to lack of further change in rates; <sup>#</sup>the cumulative percentage of HCV eradication was estimated by means of interval censoring procedure. (IC Phreg SAS Procedure); <sup>§</sup>comparison was not performed due to one patient with BMI z-score > 2 SD; \*\*applies to patients aged ≤12 years; <sup>#</sup>available in 16 cases; <sup>^</sup>calculated for: <2log vs. ≥2log; \*\*\*calculated for model: TT vs. CC+CT.

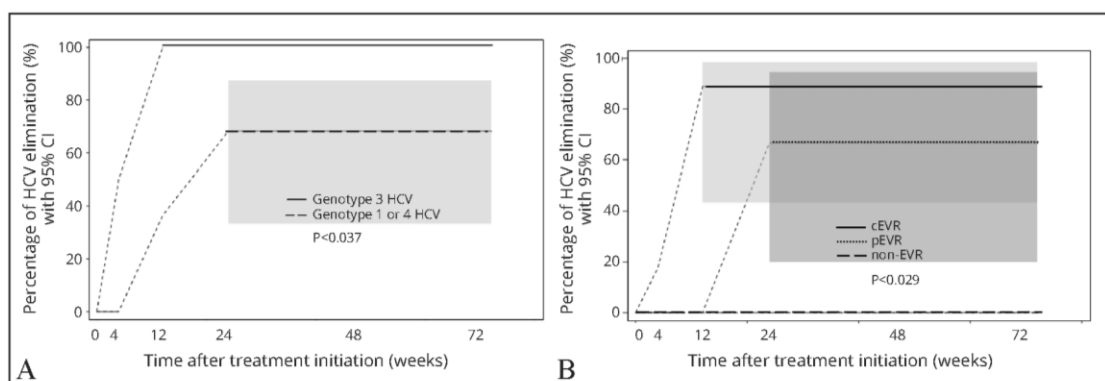


Figure 1.—Differences in HCV elimination rates after the commencement of treatment with PEG-IFN+RBV between patients with and without favorable HCV genotype (A) and between patients with various types of virological response to therapy at week 12 (B).

### Discussion

In our analysis, we found that HCV genotype was the main predictor of virus eradication in CHC children who underwent standard treat-

ment with PEG-IFN+RBV. The percentage of patients attaining SVR infected with genotype 3 HCV was significantly higher than in subjects infected with either genotype 1 or 4 HCV (100 vs. 57%, respectively). These results are in line with

This document is protected by international copyright laws. No additional reproduction is authorized. It is permitted for personal use to download and save only one file and print only one copy of this Article. It is not permitted to make additional copies (either sporadically or systematically, either printed or electronic) of the Article for any purpose. It is not permitted to distribute the electronic copy of the Article through online internet and/or intranet file sharing systems, electronic mailing or any other means which may allow access to the Article. The use of all or any part of the Article for any Commercial Use is not permitted. The creation of derivative works from the Article is not permitted. The production of reprints for personal or commercial use is not permitted. It is not permitted to remove, cover, overlay, obscure, block, or change any copyright notices or terms of use which the Publisher may post on the Article. It is not permitted to frame or use framing techniques to enclose any trademark, logo, or other proprietary information of the Publisher.

TABLE III.—*Relationship between SVR and pre- and on-treatment determinants.*

Variable	Subgroup (N.)	SVR (%)	Non-SVR <sub>s</sub> (%)	P**
<b>Pretreatment determinants</b>				
Age at commencing treatment	>12 years (3)	2 (67)	1 (33)	0.73
	≤12 years (14)	9 (64)	5 (36)	
Sex	Female (7)	3 (43)	4 (57)	0.16
	Male (10)	8 (80)	2 (20)	
BMI Z-score	>2.0 SD (1)	n/a		
	≤2.0 SD (16)	n/a		
Baseline ALT (U/L)	>ULN (15)	9 (60)	6 (40)	0.51
	≤ULN (2)	2 (100)	0 (0)	
HCV genotype	1 or 4 (14)	8 (57)	6 (43)	0.51
	3 (3)	3 (100)	0 (0)	
HCV baseline viral load (IU/mL)	>600000 (11)	6 (55)	5 (45)	0.33
	≤600000 (6)	5 (83)	1 (17)	
IL28B rs12979860 genotypes	TT (3)	1 (33)	2 (67)	0.66
	CT (6)	4 (67)	2 (33)	
	CC (8)	6 (75)	2 (25)	
Recessive model of IL28B genotype	TT (3)	1 (33)	2 (67)	0.51
	CC+CT (14)	10 (71)	4 (29)	
META VIR# F	0/1 (11)	6 (54)	5 (45)	0.58
	2/3 (5)	4 (80)	1 (20)	
<b>On-treatment determinants</b>				
EVR#	<2log; viremia (4)	0 (0)	4 (100)	0.004*
	pEVR (3)	2 (67)	1 (33)	
	cEVR (9)	8 (89)	1 (11)	

SVR: sustained virological response; BMI: Body Mass Index; ALT: alanine aminotransferase; ULN: upper limit of normal; EVR: early virological response; IL28B: interleukin 28B; cEVR: complete early; n/a: not applicable virological response; pEVR: partial early virological response.

\*Statistically significant, \*\*Fisher's Exact Test; <sub>s</sub>non-responder and relapse patients; #available in 16 cases.

TABLE IV.—*Association between IL 28B gene polymorphisms and EVR.*

IL28B rs12979860 Genotype	EVR, N. (%)	Non-EVR, *N. (%)	P**
TT	1 (33)	2 (66)	0.043#
CT	3 (60)	2 (40)	
CC	8 (100)	0 (0)	

IL28B: interleukin 28B; EVR: early virological response; SVR: sustained virological response.

\*<2log decrease in the HCV RNA level 12 weeks after starting the treatment; \*\*Fisher's Exact Test; #calculated for model: TT vs. CC+CT.

previous studies demonstrating the highest rate of SVR among CHC children and adolescents with genotype 2 or 3 HCV (SVR rate: 80-94%), followed by those with genotype 4 HCV (SVR rate: 44-72%) and, at the low end, individuals with genotype 1 HCV (SVR rate: 36-62%).<sup>12-20</sup> Our relatively high percentage of good response to treatment among patients, irrespective of HCV genotype, compared to the above-mentioned studies, may result from the structure of the study group. Nevertheless, given the excellent SVR

rate, all patients with genotype 3 HCV might be considered for IFN-based therapy if superior treatment modalities are unavailable. In the present study, we stress the prognostic value of EVR for SVR. Of those with cEVR and pEVR, SVR was attained in 89% and 67%, respectively. Conversely, drop of HCV RNA <2 log<sub>10</sub> from baseline level was associated with no response to combined treatment. The present results are consistent with existing data, where positive prognostic value of EVR for SVR (of >80%) was described.<sup>12, 13, 15</sup> It is noteworthy that according to study protocol patients who did not attain at least partial response were disqualified from treatment and further evaluation of inhibition of HCV replication was unobtainable. Some previous studies reported that, although the lack of EVR is highly predictive of non-response, a small number of patients, nevertheless had SVR.<sup>13-15</sup> At the same time, C allele carriage of SNP IL28B (rs 12979860) was a significant predictor of EVR achievement. Our results showed that the CC genotype was predominant among the patients

This document is protected by international copyright laws. No additional reproduction is authorized. It is permitted for personal use to download and save only one file and print only one copy of this Article. It is not permitted to make additional copies (either sporadically or systematically, either printed or electronic) of the Article for any purpose. It is not permitted to distribute the electronic copy of the article through online internet and/or intranet file sharing systems, electronic mailing or any other means which may allow access to the Article. The use of all or any part of the Article for any Commercial Use is not permitted. The creation of derivative works from the Article is not permitted. It is not permitted to remove, cover, overlay, obscure, block, or change any copyright notices or terms of use which the Publisher may post on the Article. It is not permitted to frame or use framing techniques to enclose any trademark, logo, or other proprietary information of the Publisher.

with at least 2 log<sub>10</sub> drop in HCV RNA by week 12 of treatment, followed by CT genotype and the least prevalent was the TT genotype. Similar genotype distribution of IL28B was observed in our cohort regarding the SVR rate. The possibility of using the IL28B polymorphism assay as an early marker predicting response to treatment with PEG-IFN+RIBA has already been studied in pediatric populations.<sup>20-27</sup> The reduction of HCV RNA during the first 12 weeks of treatment was shown to be associated with CC variants of IL28B (rs 12979860) particularly in difficult-to-treat HCV genotypes 1 and 4.<sup>20</sup> Data with the highest prognostic value for SVR were obtained for the above-mentioned homozygotes with respect to allele C, showing at least 2-fold greater chance for therapy effectiveness in CC carriers in comparison with non-CC individuals infected with HCV genotypes of poor prognosis.<sup>20, 21, 25</sup> The reports on the influence of IL28B gene polymorphism on therapeutic response in patients infected with either genotype 2 or 3 HCV are conflicting. Although some investigators did not demonstrate the association of SNP rs12979860 with SVR, Sarrazin *et al.* proved that CC genotype was a factor conducive to SVR.<sup>28, 29</sup> Thus, according to the results of the present study, when there are no alternatives, standard treatment with PEG-IFN+RBV might be suggested in children with favourable CC genotype. As previously observed by Domagalski *et al.*, we determined that the age, gender, baseline ALT activity, baseline HCV viral load, and histological findings in liver biopsy did not correlate with the treatment outcome.<sup>20</sup> However, data on these determinants of treatment response are conflicting. Our result for lack of role of baseline HCV RNA in predicting SVR is at odds with previous findings demonstrating higher SVR rate in patients with lower viral load (<500,000 IU/mL or <600,000 IU/mL).<sup>12, 13</sup> Likewise, a better response was observed in girls and children with a lower fibrosis grade.<sup>12, 14, 19</sup> Our main findings suggest that it is important to identify pre- and on-treatment viral and host factors in children with CHC as predictors of response to IFN-based therapy to optimize and personalize this lengthy treatment associated with unfavorable tolerability, and without guaranteed viral eradication.

### Limitations of the study

Major methodological issues of the study were a relatively small number of patients, and additionally performed statistical analysis using interval censoring leading to non-significant results despite the observed effect size (*e.g.*, regarding HCV baseline viral load, baseline ALT activity, SNP IL28B). Since, the patients were consecutively enrolled, selection bias was limited.

### Conclusions

It is noteworthy, that course of disease among vertically HCV infected children might be non-specific for decades. Since, it is impossible to predict the critical time in early adulthood when disease progression will accelerate, early treatment initiation is of major importance. Treatment with PEG-IFN+RBV is considered obsolete and is no longer preferred. Despite that, detection of responders to that regime might be justified, particularly in countries with little access to DAA or without alternative treatment. Deferring treatment in clinically stable children with CHC in anticipation of approval of superior treatment modalities is recommended. As the approvals for all age groups are expected this year, the complication rate in the waiting time is negligible.

### References

1. World Health Organization (WHO). Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Toward ending viral hepatitis. Geneva; 2016. Available from: <http://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/> [cited 2021, Sep 3].
2. Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, *et al.*; European Association for the Study of the Liver. Electronic address: [easloffice@easloffice.eu](mailto: easloffice@easloffice.eu); European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018;69:461–511.
3. Ghany MG, Morgan TR; AASLD-IDS A Hepatitis C Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology* 2020;71:686–721.
4. Leblebicioglu H, Arends JE, Ozaras R, Corti G, Santos L, Boesecke C, *et al.*; ESGHV (part of ESCMID). Availability of hepatitis C diagnostics and therapeutics in European and Eurasia countries. *Antiviral Res* 2018;150:9–14.
5. Indolfi G, Bailey H, Serranti D, Giaquinto C, Thorne C, Jahnel J, *et al.*; PENTA-Hep Study Group. Treatment and monitoring of children with chronic hepatitis C in the Pre-DAA

era: A European survey of 38 paediatric specialists. *J Viral Hepat* 2019;26:961–8.

6. Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, El-Sayed MH, Jonas MM, Thorne C, *et al.* Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4:477–87.

7. Indolfi G, Hierro L, Dezsófi A, Jahnel J, Debray D, Hadzic N, *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* 2018;66:505–15.

8. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017;66:153–94.

9. Pembrey L, Newell ML, Tovo PA, Amoroso A, Bevilacqua E, Asensi-Botet F, *et al.*; EPHN Collaborators. The management of HCV infected pregnant women and their children European paediatric HCV network. *J Hepatol* 2005;43:515–25.

10. Bedossa P, Poynard T, The METAVIR Cooperative Study Group. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996;24:289–93.

11. Lagging M, Askarieh G, Negro F, Bibert S, Söderholm J, Westin J, *et al.*; DITTO-HCV Study Group. Response prediction in chronic hepatitis C by assessment of IP-10 and IL28B-related single nucleotide polymorphisms. *PLoS One* 2011;6:e17232.

12. Wirth S, Ribes-Koninckx C, Calzado MA, Bortolotti F, Zancan L, Jara P, *et al.* High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *J Hepatol* 2010;52:501–7.

13. Sokal EM, Bourgeois A, Stéphanie X, Silveira T, Porta G, Gardovska D, *et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. *J Hepatol* 2010;52:827–31.

14. Schwarz KB, Gonzalez-Peralta RP, Murray KF, Mollleston JP, Haber BA, Jonas MM, *et al.*; Peds-C Clinical Research Network. The combination of ribavirin and peginterferon is superior to peginterferon and placebo for children and adolescents with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140:450–458.e1.

15. Wiśniewska-Ligier M, Pawłowska M, Pilarczyk M, Halota W, Woźniakowska-Gęsicka T. Efficacy of pegylated interferon  $\alpha$ -2b and ribavirin in chronic hepatitis C virus (genotypes 1 and 4) infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57:694–9.

16. Haber B, Alonso E, Pedreira A, Rodriguez-Baez N, Cicocca M, Lacaille F, *et al.* Long-term follow-up of children treated with peginterferon and ribavirin for hepatitis C virus infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:89–94.

17. Pawłowska M, Pilarczyk M, Foksinska A, Smukalska E, Halota W. Hematological adverse events and sustained viral

response in children undergoing therapy for chronic hepatitis C infection. *Hepat Mon* 2011;11:968–74.

18. Wirth S. Current treatment options and response rates in children with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2012;18:99–104.

19. Szuzewski W, Kowala-Piaskowska A, Wysocki J, Figlerowicz M, Gorczyca A, Halota W, *et al.* Treatment of chronic hepatitis C in children with pegylated interferon  $\alpha$ 2a and ribavirin—a multi-center study. *Acta Pol Pharm* 2012;69:319–26.

20. Domagalski K, Pawłowska M, Tretyn A, Halota W, Tyoczyno M, Kozielewicz D, *et al.* Association of IL28B Polymorphisms With the Response to Peginterferon Plus Ribavirin Combined Therapy in Polish Patients Infected With HCV Genotype 1 and 4. *Hepat Mon* 2013;13:e13678.

21. Hierro L, Alvarez L, Andueza S, Gordo-Giralt R, Lledin D, Camarena C, *et al.* Influence of IL28B Gene Polymorphisms on Sustained Response To Peginterferon Plus Ribavirin in Children With Chronic Hepatitis C. *J Hepatol* 2011;54:524–5.

22. Shaker OG, Nassar YH, Nour ZA, El Raziky M. Single-nucleotide polymorphisms of IL-10 and IL-28B as predictors of the response of IFN therapy in HCV genotype 4-infected children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57:155–60.

23. Komatsu H, Inui A, Tsunoda T, Sogo T, Fujisawa T. Association between an IL-28B genetic polymorphism and the efficacy of the response-guided pegylated interferon therapy in children with chronic hepatic C infection. *Hepatol Res* 2013;43:327–38.

24. Zhong YW, Zhang HF, Shi YM, Li YL, Chu F, Xu ZQ, *et al.* IL28B SNP rs12979860 is the critical predictor for sustained viral response in Chinese children aged 1 to 6 years with chronic hepatitis C. *Int J Biol Sci* 2016;12:1357–62.

25. Biswas A, Firdaus R, Gupta D, Ghosh M, Saha K, Chowdhury P, *et al.* Interferon  $\lambda$ 3 gene (IL28B) is associated with spontaneous or treatment-induced viral clearance in hepatitis C virus-infected multitransfused patients with thalassemia. *Transfusion* 2017;57:1376–84.

26. Hlaing NK, Banerjee D, Mitrani R, Arker SH, Win KS, Tun NL, *et al.* Hepatitis C virus therapy with peg-interferon and ribavirin in Myanmar: A resource-constrained country. *World J Gastroenterol* 2016;22:9613–22.

27. Tajiri H, Tanaka Y, Takano T, Suzuki M, Abukawa D, Miyoshi Y, *et al.* Association of IL28B polymorphisms with virological response to peginterferon and ribavirin therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2014;44:E38–44.

28. Moghaddam A, Melum E, Reinton N, Ring-Larsen H, Verbaan H, Bjørø K, *et al.* IL28B genetic variation and treatment response in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection. *Hepatology* 2011;53:746–54.

29. Sarrazin C, Süsser S, Doehring A, Lange CM, Müller T, Schlecker C, *et al.* Importance of IL28B gene polymorphisms in hepatitis C virus genotype 2 and 3 infected patients. *J Hepatol* 2011;54:415–21.

**Conflicts of interest.**—The authors certify that there is no conflict of interest with any financial organization regarding the material discussed in the manuscript.

**Funding.**—The study was funded by the Medical University of Warsaw (Young Researchers; grant number: 2M5/PM21D/13).

**Authors' contributions.**—Magdalena Pluta has given substantial contributions to the study design and conception, to the statistical analysis and to the manuscript draft; Maria Pokorska-Spiwak, Małgorzata Aniszewska and Barbara Kowalik-Mikołajewska contributed to the data collection, interpretation and analysis, and to the manuscript critical revision.; Magdalena Marczyńska contributed to the study design; Zbigniew Lewandowski contributed to the statistical analysis. All authors read and approved the final version of the manuscript.

**History.**—Article first published online: January 13, 2021. - Manuscript accepted: November 4, 2020. - Manuscript received: April 23, 2020.

## 6.4 The micro-elimination approach – a new way of tackling hepatitis C in paediatric population

# The micro-elimination approach – a new way of tackling hepatitis C in the paediatric population

Magdalena D. Pluta<sup>1,2</sup>, Maria Pokorska-Śpiwak<sup>1,2</sup>, Małgorzata Aniszewska<sup>1,2</sup>,  
Magdalena Marczyńska<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Children's Infectious Diseases, Medical University of Warsaw, Poland  
<sup>2</sup>Warsaw's Hospital for Infectious Diseases, Poland

**Submitted:** 27 December 2020; **Accepted:** 28 May 2021;  
**Online publication:** 4 June 2021

Arch Med Sci  
DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms/138260>  
Copyright © 2021 Termedia & Banach

**Corresponding author:**  
Magdalena D. Pluta  
Department of Children's  
Infectious Diseases  
Medical University of Warsaw  
Warsaw, Poland  
E-mail:  
[magdalena.pluta@lekarz.eu](mailto:magdalena.pluta@lekarz.eu)

## Abstract

Recent advances in antiviral drug development towards the hepatitis C virus (HCV) have revolutionized the therapy and paved the way towards the elimination of chronic hepatitis C (CHC). Difficulties in achieving time-bound elimination targets of the World Health Organization's Global Strategy on viral hepatitis might be overcome through a novel micro-elimination approach. A new, emerging strategy focuses elimination efforts on high-risk and ignored populations, and therefore allows for quick, efficient targeting of treatment and prevention services. So far, gaps in antenatal and/or paediatric care, and a lack of reimbursement and approval of direct-acting antivirals (DAA) in the paediatric population have been a barrier to accessing treatment, leading to marginalization of children and adolescents. Recently approved DAAs for use in children aged  $\geq 3$  years seem to be the cornerstone of HCV elimination by reducing the risk of future horizontal and vertical transmission, firstly on a national, and ultimately on a global level.

**Key words:** HCV, DAA, novel strategies, micro-elimination, HCV cascade of care.

## Introduction

According to the World Health Organization's (WHO) Global Strategy, viral hepatitis should be eliminated as a serious public health threat by 2030. An estimated 90% decrease in the number of new chronic hepatitis C (CHC) cases, a 65% decrease in hepatitis C virus (HCV)-associated mortality, and treatment coverage of 80% of all eligible patients are assumed [1]. Many countries will need to substantially intensify their HCV control efforts to meet the aforementioned targets. These ambitious goals might be achieved by the implementation or enhancement of the HCV cascade of care. It consists of HCV prevalence estimation, identification of individuals with CHC and linking them to care, assessment of liver disease, introduction of antiviral treatment, achievement of clinical cure (defined as sustained viral response – SVR), and post-SVR follow-up (screening for cirrhosis, hepatocellular carcinoma [HCC], and other HCV-related liver diseases) [2–4]. Hepatitis C virus cascade of care varies across regions. It reflects the disparities in the burden of hepatitis C and dynamics of public health response, and leads to an identification of gaps in care (e.g. those lost to follow-up LTFU) and foci for improve-

ment [2, 5]. There are many challenges across the care cascade. A significant economic burden results mainly from diagnosis- and medication-related costs. Unfortunately, HCV infection often remains undiagnosed. Although there are highly effective direct-acting antivirals (DAA) available, the rates of treatment initiation continue to be low. According to the WHO, in 2015 only 20% of HCV-infected individuals worldwide were aware of their health status, and treatment was started by less than 10% of them [6]. Such results are unsatisfactory and pose a challenge for the time-bound goals of the mass-screening approach of the Global Strategy.

### **Micro-elimination – a novel emerging strategy and a target subpopulation**

Hepatitis C virus elimination progress varies even across European countries. To overcome all formidable obstacles, a micro-elimination strategy is suggested. Micro-elimination is defined as a pragmatic approach, which allows for the identification of realistic goals of HCV elimination, distribution of resources, and assistance for local specialists in the process of intervention modification, delivery, and enhancement [3, 7]. Compared to the comprehensive, country-level actions undertaken to eliminate HCV, this approach is less costly [8]. Provided that elimination efforts are focused on smaller affected populations, tailored treatment and prevention services can be introduced quickly and effectively [9].

Micro-elimination is a novel concept of HCV elimination in a defined group of people (e.g. HIV-infected individuals, people who inject drugs, prisoners, people affected by haemophilia, and children), settings (e.g. hospitals, addiction treatment centres), age cohorts (e.g. baby-boomers), or geographic areas (e.g. city or region). This strategy substantially increases the chances for success because it supports actions undertaken towards national elimination [3, 8, 10]. In line with the micro-elimination concept, specific models of patient-oriented services should be determined throughout the HCV cascade of care, especially for high-risk groups and marginalized populations. Children and adolescents also belong to this group because DAA regimens were not allowed in persons below the age of 18 years until 2017. Furthermore, high costs related to the production of paediatric formulations could have impeded the access to treatment in those groups [3, 11]. Additionally, adolescents are prone to HCV infections. This is reflected by the increase in the number of young individuals who inject drugs, teenage pregnancies, migration, and populations displaced from conflict zones with no access to health care or support [11]. Irrespective of the high socioeco-

nomical and long-term benefits resulting from investing in child and adolescent health, only a few national viral hepatitis policies address these vulnerable populations, including testing, treatment, and preventive strategies.

### **Epidemiology of chronic hepatitis C in children**

The availability of reliable, national data on HCV epidemiology is crucial for accurate assessment of potential subpopulations for micro-elimination and understanding when the target population may drop out of the continuum of care [10]. Compared to adults, the prevalence of HCV infection is lower in children. In 2018, the global prevalence of HCV infection in the group of individuals aged 0–18 years was 0.13% (95% uncertainty interval 0.08–0.16), which corresponds to 3.26 million (2.07–3.90) viraemic paediatric patients [12]. Egypt (with an estimated prevalence 2–9% depending on the region), Sub-Saharan Africa, the Amazon Basin, and Mongolia are the most affected regions. The average prevalence is reported in developing countries at 1.8–5.8%, while the lowest prevalence is reported in the United States and Europe at 0.05–0.36% [11, 13–17].

Hepatitis C virus prevalence in the European paediatric population varies largely between countries due to different past and current risk factors and standards of care. Eastern Europe has the highest HCV prevalence in the paediatric population among Global Burden of Disease regions, estimated at 0.4%, in comparison with Western and Central Europe at 0.04% and 0.09%, respectively [12]. The countries with the highest HCV prevalence are as follows: Ukraine (0.54%), Moldova (0.44%), Belarus (0.41%), Romania (0.21%), and Bulgaria (0.1%) [12]. The lowest prevalence is reported in the Netherlands and Norway (0.02%), and a slightly higher prevalence of 0.03% is observed in Austria, Belgium, France, Germany, Hungary, and Spain [12].

In Poland, epidemiological data on hepatitis C is available starting from 1997, when this disease was included in routine epidemiological surveillance. Recently, a significant reduction in the number of newly detected HCV infections in the group of children and adolescents has been observed (Table I).

### **Mother-to-child transmission of hepatitis C virus and probable gaps in the screening strategy**

Mother-to-child transmission (MTCT) is the main mode of HCV transmission in the paediatric population. Moreover, it may still substantially increase the burden of hepatitis C [8, 10, 18–24]. The estimated risk of vertical transmission is



**Table I.** Hepatitis C reported in Poland in 2005–2018. Number of cases (*n*) and rate per 100,000 population by age group and all reported cases (children + adolescents + adults)

Year	Age groups									
	0–4		5–9		10–14		15–19		Total	
	<i>n</i>	Rate	<i>n</i>	Rate	<i>n</i>	Rate	<i>n</i>	Rate	<i>n</i>	Rate
2018	9	0.47	5	0.25	3	0.16	10	0.54	3442	8.96
2017	11	0.58	10	0.48	5	0.27	23	1.22	4010	10.44
2016	15	0.80	7	0.34	4	0.22	23	1.18	4261	11.09
2015	14	0.73	8	0.39	10	0.55	32	1.59	4285	11.14
2014	3	0.15	5	0.25	3	0.16	27	1.30	3076	7.99
2013	7	0.35	1	0.05	5	0.27	32	1.47	2705	7.03
2012	9	0.44	5	0.27	2	0.11	58	2.56	2359	6.12
2011	10	0.48	4	0.22	11	0.56	55	2.32	2151	5.58
2010	2	0.10	1	0.11	4	0.20	85	3.44	2111	5.53
2009	6	0.31	2	0.11	11	0.53	95	3.69	1939	5.08
2008	10	0.54	5	0.27	8	0.37	159	5.97	2353	6.17
2007	4	0.22	5	0.26	19	0.84	178	6.48	2753	7.22
2006	7	0.39	4	0.21	37	1.59	178	6.29	2949	7.73
2005	8	0.45	5	0.25	49	1.97	179	6.12	2997	7.85

Note: Data from annual reports of NIZP-PZH and Chief Sanitary Inspectorate "Infectious diseases and poisonings in Poland" retrieved from [http://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index\\_p.html#01](http://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html#01).

about 5% in women with detectable HCV-RNA. The risk of transmission is much higher (10.8–25%) in HIV/HCV-coinfected women if HIV coinfection is not adequately controlled [25–27]. The following modes of transmission are the most common in teenagers: injected drug use, high-risk sexual practices – mainly among men who have sex with men, and tattooing in unregulated settings. In developing countries HCV is still transmitted via iatrogenic mode in the youngest population [16, 27, 28]. In Poland, about 4000–8000 children annually are born to mothers infected with HCV [29, 30]. The average risk of vertical transmission is estimated at 8.2% [31, 32]. Hepatitis C virus transmission occurs mainly in the perinatal period and during delivery [22, 33, 34]. Although MTCT is the main mode of HCV transmission in paediatric population, especially in high-income countries, the identification of HCV-exposed children is hampered. Some researchers report that up to 70% of children born to HCV-infected mothers might not have been subject to screening or follow-up adequately. Therefore, they are not included in observation (LTFU) [35].

Although HCV RNA testing is reliable in children aged 2 months, HCV antibody test results in children below the age of 18 months are inaccurate because antibodies may come from the infected mother (maternal antibodies). Therefore, this test cannot be used to confirm HCV infection [36]. It is a common phenomenon that the levels of HCV RNA fluctuate in infants, mainly during the first 2–4 years of life, which could lead to misdiagnosis.

Spontaneous clearance of HCV infection is reported in approximately 25–40% of infected children (loss of HCV RNA that was detectable earlier), while the remaining children develop CHC (viral replication is detectable for at least 6 months) [18, 24, 27, 37–40]. The absence of an adequate screening strategy in children may lead to a situation in which children at risk for perinatal transmission may not be diagnosed until hepatitis C symptoms appear or abnormal levels of liver enzymes are detected incidentally. However, detection is challenging because the progress of HCV infection appears to be slower in children than in adults. Thus, most children remain asymptomatic during childhood [27]. Consequently, delayed diagnosis could contribute to delayed referrals and treatment, which may result in irreversible liver disease (e.g. cirrhosis or hepatocellular carcinoma) and a broad spectrum of extrahepatic manifestations [35, 41].

Although histopathological changes in liver tissue are characterized by low inflammatory activity and low stages of fibrosis (unlike in adults), they progress over time. In 2–5% of infected children, they may lead to serious liver damage, including cirrhosis (1.8%) and hepatocellular carcinoma (HCC), although this is rarely encountered, with only a few case reports [13, 14, 19, 27, 39, 42].

Universal screening for hepatitis C in pregnant women is a rapidly evolving area. It could improve the health of mothers and identification of children at risk. However, it is associated with logistic and political considerations. Based on cost-effectiveness analysis, the WHO does not recommend

universal/antenatal screening in populations with a prevalence of anti-HCV below 2% [43, 44]. In Poland, the prevalence of anti-HCV antibodies is estimated at 0.86–1.9% (depending on the population tested and the sampling methodology used), while the percentage of people with detectable replication of HCV is about 0.47–0.6% [45–47]. The prevalence of anti-HCV antibodies in pregnant women is estimated at 0.8% [47]. In a pilot study carried out in pregnant women living in the Mazowieckie Province, anti-HCV antibodies were detected in 2.02% of all women tested [31, 32]. Act on Pregnant Woman Care, introduced in 2010 in Poland, recommended routine anti-HCV screening in all pregnant women. It resulted in an increase of the percentage of HCV infections diagnosed in women who did not report any risk factors during an interview (9.9% vs. 46.1% before and after 2010, respectively). Significant involvement of obstetricians contributed to an increase in the percentage of HCV infections detected in pregnant women (21.5% vs. 30.8% before and after 2010, respectively) [48]. A recent report revealed that the peak of HCV infection diagnoses is observed in women aged 25–29 years [49]. This increase results from legal requirements for prenatal standard of care throughout pregnancy, with compulsory HCV testing for pregnant women from 2012 onwards [47]. Maternity care settings are among the dominant reasons for anti-HCV antibody testing in women aged 30–39 years.

### The role of early diagnosis and access to treatment

Detection of hepatitis C in mothers promotes testing for HCV in their children [50].

Early diagnosis in children enables prompt linkage to care and assessment of liver disease. There are several diagnostic procedures used to assess the grades and stages of liver disease. Previously, liver biopsy was performed as a standard procedure; whereas currently, noninvasive methods are mainly selected. Although they would allow for the stratification of disease severity, further validation is required in the paediatric population.

So far, access to treatment has been impeded by high cost, non-reimbursement, and lack of approval of new DAA regimens in the younger age groups. This generates difficulties in achieving the ambitious WHO targets for HCV elimination [51, 52]. Fortunately, several significant changes were introduced to DAA registration recently in Europe, which revolutionized the therapy of hepatitis C.

In 2017, the Food and Drug Administration and European Medicines Agency (EMA) registered the first DAA-based regimens (fixed-dose combination of ledipasvir/sofosbuvir and the combination

of sofosbuvir and ribavirin) for adolescents with CHC aged 12–17 years or weighing > 35 kg.

Since July 2020, a combination of ledipasvir and sofosbuvir has been approved by the EMA to be used in children who are at least 3 years of age. Moreover, in September, a pangenotypic combination regimen (sofosbuvir/velpatasvir) was authorized for use in children aged at least 6 years or weighing at least 17 kg. It is not feasible to predict the critical time of disease progression in early adulthood; thus, early introduction of treatment is considered to be cost-effective [53]. Moreover, treatment of HCV-infected children is of utmost importance because early eradication of HCV is essential for the prevention of high-risk teenager behaviours contributing to the transmission of infection. Oral treatment options characterized by high effectiveness, good safety profile, and simplicity of use are needed to improve treatment coverage in the HCV-infected paediatric population [11]. Irrespective of the high cure rates of DAA (> 95%), access to this treatment for children and adolescents remains a major concern in Poland because it is not reimbursed by the National Health Fund (NHF) [54]. Therefore, it is not included in the national therapeutic programmes for hepatitis C. Such treatment is used as part of enrolment into clinical trials. So far, the marginalized paediatric population finally has an opportunity to be cured. Since July 2019, the non-commercial POLAC project (treatment of Polish adolescents with chronic hepatitis C using direct acting antivirals) is offering sofosbuvir/ledipasvir for adolescents (aged over 12 years) with HCV genotype 1 and 4.

Moreover, an ongoing study in Warsaw financed by the Medical Research Agency will offer treatment with a newly approved regimen of sofosbuvir/velpatasvir for children over 6 years of age in 2021 (regardless of the disease severity and HCV genotype).

Broad access to DAA regimens would allow for HCV elimination in the population by decreasing the risk of future horizontal and vertical transmission. Furthermore, HCV-infected children would have a chance to live without the potential stigma and psychological consequences associated with living with a chronic contagious disease [55].

### Conclusions

Having considered the absence of an effective vaccine for HCV, treatment with the new DAAs seems to be the cornerstone of HCV elimination (treatment is also a potent method of prevention) [56]. Because there have been revolutionary changes in the pharmacological management of HCV infection in children, with cure rates reaching > 95%, it is of utmost importance to reach this population. Engagement of this group would be

essential for success in HCV elimination on the national, and ultimately the global level.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

### References

- World Health Organization (WHO). Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016-2021. Toward Ending Viral Hepatitis. Geneva: WHO; 2016.
- van Dijk M, Drenth JPH, Arends JE, et al. Loss to follow-up in the hepatitis C care cascade: A substantial problem but opportunity for micro-elimination. *J Viral Hepat* 2020; 27: 1270-83.
- Matičič M, Lombardi A, Mondelli MU, Colombo M. Elimination of hepatitis C in Europe: can WHO targets be achieved? *Clin Microbiol Infect* 2020; 26: 818-23.
- Safreed-Harmon K, Blach S, Aleman S, Kielland K, Bollerup S. The consensus hepatitis C cascade of care: standardized reporting to monitor progress toward elimination. *Clin Infect Dis* 2019; 69: 2218-27.
- Thomas DL. State of the hepatitis C virus care cascade. *Clin Liver Dis* 2020; 16: 8-11.
- World Health Organization (WHO). Global Hepatitis Report 2017. Geneva: WHO; 2017.
- Busschots D, Toghianian S, Bielen R, et al. Eliminating viral hepatitis C in Belgium: the micro-elimination approach. *BMC Infect Dis* 2020; 20: 1-12.
- Lazarus JV, Safreed-Harmon K, Thursz MR, et al. The micro-elimination approach to eliminating hepatitis C: strategic and operational considerations. *Semin Liver Dis* 2018; 38: 181-92.
- The Lancet HIV. Microelimination could be a big deal for HCV and HIV services. *Lancet HIV* 2018; 5: e605.
- Lazarus JV, Wiktor S, Colombo M, Thursz M. Micro-elimination – a path to global elimination of hepatitis C. *J Hepatol* 2017; 67: 665-6.
- El-Sayed MH, Indolfi G. Hepatitis C virus treatment in children: a challenge for hepatitis C virus elimination. *Semin Liver Dis* 2020; 40: 213-24.
- Schmelzer J, Dugan E, Blach S, et al. Global prevalence of hepatitis C virus in children in 2018: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 374-92.
- Abd-Elgawad MM, Baddour NM, Salem MAE. Chronic hepatitis C in children: clinical spectrum and histopathological study. *Alexandria J Med* 2013; 49: 363-8.
- Baker RD, Baker SS. Hepatitis C in children in times of change. *Curr Opin Pediatr* 2015; 27: 614-8.
- Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014; 61: 45-57.
- Jonas MM. Children with hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: S173-8.
- Spearman CW, Dusheiko GM, Hellard M, Sonderup M. Hepatitis C. *Lancet* 2019; 394: 1451-66.
- Abdel-Hady M, Bunn SK, Sira J, et al. Chronic hepatitis C in children – review of natural history at a National Centre. *J Viral Hepat* 2011; 18: e535-40.
- Bortolotti F, Verucchi G, Cammà C, et al. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology* 2008; 134: 1900-7.
- Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 2014; 61: 58-68.
- England K, Thorne C, Harris H, Ramsay M, Newell ML. The impact of mode of acquisition on biological markers of paediatric hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2011; 18: 533-41.
- Indolfi G, Azzari C, Resti M. Perinatal transmission of hepatitis C virus. *J Pediatr* 2013; 163: 1549-52.
- Negro F. Epidemiology of hepatitis C in Europe. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 158-64.
- The European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 45-51.
- 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.
- Cornberg M, Razavi HA, Alberti A, et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver Int* 2011; 31: 30-60.
- Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, et al. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 477-87.
- Cesaro S, Bortolotti F, Petris MG, Brugiolo A, Guido M, Carli M. An updated follow-up of chronic hepatitis C after three decades of observation in pediatric patients cured of malignancy. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55: 108-12.
- Aniszewska M, Kowalik-Mikołajewska B, Pluta M, Pokorska-Śpiewak M, Marczyńska M. Matka zakażona HCV i jej dziecko. *Zakażenia* 2014; 2: 2-8.
- Aniszewska M, Kowalik-Mikołajewska B, Pluta M, Marczyńska M. Zakażenie wertykalne HCV. *Stand Med* 2013; 4: 481-6.
- Aniszewska M, Kowalik-Mikołajewska B, Pokorska-Lis M, Kalinowska M, Cianciara J, Marczyńska M. Częstość występowania przeciwciał anti-HCV u kobiet ciężarnych. Analiza czynników ryzyka zakażenia HCV. *Przegl Epidemiol* 2009; 63: 293-8.
- Aniszewska M, Kowalik-Mikołajewska B, Pokorska-Lis M, Kalinowska M, Marczyńska M. Zakażenie odmatczyne HCV – czy możemy mieć wpływ na częstość zakażenia i jego przebieg? *Przegl Lek* 2010; 67: 9-12.
- Mast EE, Hwang LY, Seto DSY, 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.
- Mok J. When does mother to child transmission of hepatitis C virus occur? *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2005; 90: F156-60.
- Chappell CA, Hillier SL, Crowe D, Meyn LA, Bogen DL, Krans EE. Hepatitis C virus screening among children exposed during pregnancy. *Pediatrics* 2018; 141: e20173273.
- Polywka S, Pembrey L, Tovo PA, Newell ML. Accuracy of HCV-RNA PCR test. *Anticancer Res* 2010; 30: 4799-804.
- Garazzino S, Calitri C, Versace A, et al. Natural history of vertically acquired HCV infection and associated auto-immune phenomena. *Eur J Pediatr* 2014; 173: 1025-31.
- Indolfi G. Chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents: epidemiology, natural history, and assessment of the safety and efficacy of combination therapy. *Adolesc Health Med Ther* 2010; 1: 115-28.
- Khaderi 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.
- Yeung L. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Hepatology* 2001; 34: 223-9.

41. Poliwczak AR, Białkowska J, Woźny J, et al. Cardiovascular risk assessment by electrocardiographic Holter monitoring in patients with chronic hepatitis C. *Arch Med Sci* 2020; 16: 1031-9.
42. Pokorska-Śpiewak M, Dobrzeńska A, Lipińska M, Tomasik A, Aniszewska M, Marczyńska M. Liver fibrosis evaluated with transient elastography in 35 children with chronic hepatitis C virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2021; 40: 103-8.
43. Urbanus AT, van Keep M, Matser AA, et al. Is adding HCV screening to the antenatal national screening program in Amsterdam, The Netherlands, cost-effective? *PLoS One* 2013; 8: 1-9.
44. World Health Organization. *WHO Guidelines on Hepatitis B and C Testing*. Geneva: World Health Organization; 2017.
45. Rosińska M, Parda N, Kołakowska A, et al. Factors associated with hepatitis C prevalence differ by the stage of liver fibrosis: a cross-sectional study in the general population in Poland 2012-2016. *PLoS One* 2017; 12: e0185055.
46. Flisiak R, Halota W, Horban A, Juszczak J, Pawłowska M, Simon K. Prevalence and risk factors of HCV infection in Poland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 1213-7.
47. Walewska-Zielecka B, Religioni U, Juszczak G, et al. Anti-hepatitis C virus seroprevalence in the working age population in Poland, 2004 to 2014. *Euro Surveill* 2017; 22: 1-9.
48. Aniszewska M, Pokorska-Śpiewak M, Kowalik-Mikołajewska B, Pluta M, Marczyńska M. Hepatitis C infection among pregnant women in central Poland: significance of epidemiological anamnesis and impact of screening tests to detect infection. *Adv Clin Exp Med* 2019; 28: 313-8.
49. Zakrzewska K, Stępień M, Rosińska M. Hepatitis C in Poland in 2018. *Przegl Epidemiol* 2020; 74: 209-22.
50. El-Shabrawi M, Kamal N, Mogahed E, Elhusseini M, Aljabri M. Perinatal transmission of hepatitis C virus: an update. *Arch Med Sci* 2020; 16: 1360-9.
51. Leblebicioglu H, Arends JE, Ozaras R, et al. Availability of hepatitis C diagnostics and therapeutics in European and Eurasia countries. *Antiviral Res* 2018; 150: 9-14.
52. Myers S, Khosa G, Kuo IF, Janzen D, Alessi-Severini S. Moving towards universal coverage of direct-acting antiviral therapies for hepatitis c infection in Canada: an environmental scan of Canadian provinces and international jurisdictions. *J Pharm Pharm Sci* 2018; 21 (1S): 271s-308s.
53. Nguyen J, Barritt A, Jhaveri RR. Cost effectiveness of early treatment with direct-acting antiviral therapy in adolescent patients with hepatitis C infection. *J Pediatr* 2019; 107: 90-6.
54. Zarębska-Michaluk D, Piekarska A, Jaroszewicz J, et al. Efficacy of 8- versus 12-week treatment with ledipasvir/sofosbuvir in chronic hepatitis C patients eligible for 8 week regimen in a real-world setting. *Arch Med Sci* 2019. DOI: 10.5114/aoms.2019.86569.
55. Indolfi G, Bailey H, Serranti D, et al. Treatment and monitoring of children with chronic hepatitis C in the pre-DAA era: a European survey of 38 paediatric specialists. *J Viral Hepat* 2019; 26: 961-8.
56. Hollande C, Parlati L, Pol S. Micro-elimination of hepatitis C virus. *Liver Int* 2020; 40 (S1): 67-71.

6.5 On a straight path to HCV elimination in children – new prospects for hepatitis C treatment in Poland

Magdalena Pluta<sup>1,2</sup>, Maria Pokorska-Śpiewak<sup>1,2</sup>, Małgorzata Aniszewska<sup>1,2</sup>, Magdalena Marczyńska<sup>1,2</sup>

## ON A STRAIGHT PATH TO HCV ELIMINATION IN CHILDREN – NEW PROSPECTS FOR HEPATITIS C TREATMENT IN POLAND

### NA DRODZE DO ELIMINACJI WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C U DZIECI – NOWE MOŻLIWOŚCI LECZENIA WZW C W POLSCE

<sup>1</sup>Medical University of Warsaw, Department of Children's Infectious Diseases  
Warszawski Uniwersytet Medyczny, Klinika Chorób Zakaźnych Dzieci

<sup>2</sup>Warsaw's Hospital for Infectious Diseases, Warsaw, Poland  
Warszawski Szpital Chorób Zakaźnych

#### ABSTRACT

Difficulties in achieving elimination targets of the World Health Organization's Global Strategy on viral hepatitis might be overcome through a new micro-elimination approach that allows for a quick, efficient targeting of treatment and prevention services. Particular focus on identification of high-risk and so far marginalized populations, such as children and adolescents, increases chances for HCV elimination on a country, and ultimately on a population level. Therefore, a broad access to safe and highly effective direct-acting antiviral drugs is of utmost importance in the pediatric population.

**Keywords:** *hepatitis C in children, treatment, global strategy WHO*

#### STRESZCZENIE

Wdrożenie nowej strategii, tzw. mikroeliminacji może pozwolić na pokonanie trudności związanych z osiągnięciem celów określonych w Globalnej Strategii Zwalczenia Wirusowych Zapaleń Wątroby opracowanej przez Światową Organizację Zdrowia. Mikroeliminacja umożliwia szybkie i efektywne wdrożenie procedur leczniczych i profilaktycznych. Intensyfikacja działań na rzecz identyfikacji grup ryzyka oraz społeczności zmarginalizowanej, w tym dzieci oraz młodzieży, umożliwi zwiększenie szans na eliminację wzw C na poziomie kraju oraz docelowo na poziomie populacji. Zapewnienie szerokiego dostępu do bezpiecznych i wysoce skutecznych leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym powinno być jednym z najważniejszych działań podejmowanych na rzecz zwalczania wzw C w populacji pediatrycznej.

**Słowa kluczowe:** *wzw C u dzieci, leczenie, strategia WHO*

Recent advances in the development of antiviral drugs against HCV have revolutionized the therapy and paved the way for the elimination of chronic hepatitis C (CHC). Difficulties in achieving time-bound elimination targets of the World Health Organization's Global Strategy on viral hepatitis might be overcome through a new, emerging micro-elimination approach (1–3). Micro-elimination is a strategy that consists in focusing elimination efforts on specific target populations such as high-risk populations or children and adolescents (1,4,5).

So far, pediatric population was not the focus of the elimination strategies due to the lack of approval of direct-acting antivirals (DAA) and funding

Postęp w leczeniu HCV, który dokonał się w ostatnich latach, zrewolucjonizował terapię wirusowego zapalenia wątroby typu C (wzw C), stwarzając możliwość eliminacji przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pwzw C). Nowa, zyskująca na popularności koncepcja eliminacji wirusowych zapaleń wątroby (wzw), tzw. mikroeliminacja może pozwolić na pokonanie trudności związanych z osiągnięciem celów określonych w Globalnej Strategii opracowanej przez Światową Organizację Zdrowia (1–3). Mikroeliminacja jest strategią zakładającą zintensyfikowanie działań na rzecz eliminacji wzw C w grupach ryzyka oraz społeczności zmarginalizowanej (w tym wśród dzieci i młodzieży) poprzez

deficiencies (6). In addition, only few national viral hepatitis policies address this population. Fortunately, the standard of care for CHC is changing rapidly (7–9). Moreover, an early introduction of treatment is considered to be of high cost-effectiveness as it minimizes future morbidity and mortality (10,11). Last year turned out to be a breakthrough for the management of the youngest children living with CHC in Europe.

Since July 2020, a combination of ledipasvir and sofosbuvir is approved by the European Medicines Agency (EMA) to be used in children who are at least 3 years of age. Since September 2020, a pan-genotypic combination regimen (sofosbuvir/velpatasvir) was authorized (by the EMA) to be used in children who are at least 6 years of age or weigh at least 17 kg.

Although the course of hepatitis C in pediatric population tends to be milder than in adults, all treatment-naïve and treatment-experienced children with CHC should be considered for DAA therapy regardless of disease severity in line with the liver societies guidelines (the American Association for the Study of Liver Diseases, the European Association for the Study of the Liver, the Polish Group of Experts for HCV) (Tab. I.) (11–14). Therapy with pegylated interferon and ribavirin is no longer preferred and should be deferred in younger age groups for which DAA regimens are currently unavailable due to high costs (15,16).

Irrespective of safety profile, high efficiency (nearly 100%) and long-term socioeconomic benefits, access to oral, interferon-free treatment is restricted not only in Poland but also in other European countries (17). In Poland, DAA regimens are not reimbursed in children and adolescents below the age of 18 by the National Health Fund (NHF). The therapeutic program of the Ministry of Health offers only interferon-based treatment for them. Such treatment is obsolete, of low efficacy (about 30-50% in chronic infections with HCV genotype 1) and long duration (Annex B.2.: Treatment of chronic hepatitis C and Annex B.71: Interferon-free treatment for chronic hepatitis C). Moreover, this old-fashioned therapy is associated with numerous side effects (flu-like symptoms, decreased appetite, weight loss, transient growth retardation, thyroid dysfunction, mood and attention disorders, anemia, neutropenia and thrombocytopenia) that often lead to discontinuation of therapy (18–20).

So far, the treatment of HCV-infected children with new antiviral drugs was provided through clinical trials. A remarkable achievement has been made when first real-life DAA therapeutic program for children (aged over 12 years) was launched in Poland. Since July 2019, adolescents with HCV genotype 1 and 4 have finally an opportunity to be cured regardless of disease severity.

poprawę świadomości, profilaktyki, diagnostyki oraz dostępu do leczenia (4–6).

Dotychczas populacja pediatryczna była marginalizowana z powodu braku rejestracji leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA) lub braku ich refundacji (7). Niewiele państw uwzględniło dzieci w swych krajowych strategiach na rzecz zwalczania wzw. Dynamiczne zmiany zachodzące w zakresie terapii pzwz C dają nadzieję na eradykację zakażenia. Wczesne wdrożenie leczenia jest wysoce efektywne kosztowo z uwagi na redukcję przyszłej chorobowości i śmiertelności (8–10). W minionym roku dokonano w Europie przełomu w zakresie standardu opieki nad najmłodszymi dziećmi z pzwz C.

W lipcu 2020 r. Europejska Agencja Leków zatwierdziła do stosowania u dzieci (w wieku co najmniej 3 lat) preparat złożony ledipasvir/sofosbuvir. We wrześniu 2020 r. zarejestrowano do leczenia preparat pangentypowy (sofosbuvir/velpatasvir) u dzieci od 6 roku życia lub o masie ciała co najmniej 17 kg.

Mimo iż przebieg wirusowego zapalenia wątroby typu C u dzieci bywa zwykle łagodniejszy w porównaniu do osób dorosłych, zgodnie z wytycznymi licznych towarzystw naukowych (American Association for the Study of Liver Diseases, European Association for the Study of the Liver, Polska Grupa Ekspertów HCV) włączenie terapii DAA należy rozważyć u wszystkich dzieci z pzwz C (dotychczas nieleczonych, jak i uprzednio leczonych, niezależnie od stopnia zaawansowania choroby) (Tab. I.) (9,11–13). Leczenie skojarzone pegylovanym interferonem i rybowiryną (PEG-INF+RIBA) nie jest zalecane (14).

Pomimo dobrego profilu bezpieczeństwa, wysokiej skuteczności (niemal 100%) oraz długotrwałych korzyści społeczno-ekonomicznych, dostęp do dostępnych, bezinterferonowych terapii dla pacjentów w wieku poniżej 18 lat jest nadal ograniczony w wielu krajach Unii Europejskiej (15). W Polsce Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) refunduje leczenie za pomocą DAA wyłącznie w grupie dorosłych. Program lekowy pacjentów poniżej 18 roku życia obejmuje refundacją jedynie terapię PEG-INF+RIBA. Terapia oparta na interferonie jest przestarzała, charakteryzuje się niską skutecznością (ok. 30-50% w przewlekłym zakażeniu HCV genotypem 1) oraz długim czasem leczenia (Aneks B.2.: Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C oraz Aneks B.71: Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową). Ponadto, jest ona obciążona licznymi działaniami niepożądanymi (objawy grypopodobne, obniżenie apetytu, zmniejszenie masy ciała, przejściowe zaburzenia wzrostu, stymulacja procesów autozapalnych - zaburzenia czynności tarczycy, zaburzenia nastroju, za-

Non-commercial POLAC Project (Treatment of Polish Adolescents with Chronic Hepatitis C using Direct Acting Antivirals) offering sofosbuvir/ledipasvir is conducted by the Department of Children's Infectious Disease at the Medical University of Warsaw.

In March 2020, the Medical Research Agency announced that a non-commercial trial with a newly approved pan-genotypic regimen of sofosbuvir/velpatasvir for children over 6 years of age from all over Poland will be founded. This study will be conducted in the aforesaid clinical center. First patients are planned to be enrolled in the first quarter of 2021. Prospects for HCV elimination in pediatric population are promising and are currently underway.

Although national surveillance data on hepatitis C in Poland show a progressive decrease in the number of diagnosed cases, hepatitis C and its elimination in children should be a public health priority (21–23). In

burzenia koncentracji, niedokrwistość, neutropenia i małopłytkowość), które często prowadzą do przerwania terapii (16–18).

Dotychczas leczenie dzieci zakażonych HCV za pomocą nowych leków przeciwwirusowych było możliwe wyłącznie w ramach badań klinicznych. W Polsce wdrożenie pierwszego programu terapeutycznego typu real-life opartego na DAA, w ramach którego leczone są dzieci (w wieku 12-18 lat), było przełomowym momentem. Począwszy od lipca 2019 r., młodzieży zakażonej HCV genotypem 1 lub 4 oferuje się nowoczesną terapię, niezależnie od stopnia zaawansowania choroby. Leczenie kombinacją leków sofosbuvir/ledipasvir jest realizowane w ramach niekomercyjnego projektu POLAC (Treatment of Polish Adolescents with Chronic Hepatitis C using Direct Acting Antivirals) prowadzonego przez Klinikę Chorób Zakaźnych Wiekui Dziecięcego Warszaw-

Table I. Direct-acting antiviral therapies for children with chronic hepatitis C approved by EMA and available in Poland. Tabela I. Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym stosowane u dzieci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C zatwierdzone przez Europejską Agencję Leków i dostępne w Polsce.

Therapeutic regimens / Terapia	Available in Poland*/ Dostępność w Polsce*	HCV genotype / Genotyp HCV	Age / Wiek	Prior treatment / Historia wcześniejszego leczenia	Obecność marskości wątroby / Cirrhosis status	Duration of treatment in weeks / Czas leczenia w tygodniach
glecaprevir/ pibrentasvir	-	1-6	≥12 years / lat	naive or experienced / nieleczeni lub wcześniej leczeni	without cirrhosis / bez marskości wątroby	8
					with cirrhosis / z marskością wątroby	12
		3	experienced / wcześniej leczeni	without or with cirrhosis / bez lub z marskością wątroby	16	
sofosbuvir/ velpatasvir	+	1-6	≥6 years / lat	naive or experienced / nieleczeni lub wcześniej leczeni	without or with cirrhosis / bez lub z marskością wątroby	12
ledipasvir/ sofosbuvir	+	1	≥3 years / lat	naive / nieleczeni	without or with cirrhosis / bez lub z marskością wątroby	12
				experienced / wcześniej leczeni	without cirrhosis / bez marskości wątroby	
		experienced / wcześniej leczeni		with cirrhosis / z marskością wątroby	24	
		4,5,6		naive or experienced / nieleczeni lub wcześniej leczeni	without or with cirrhosis / bez lub z marskością wątroby	12
sofosbuvir + ribavirin	-	2	≥3 years / lat	naive or experienced / nieleczeni lub wcześniej leczeni	without or with cirrhosis / bez lub z marskością wątroby	12
		3				24

\*lack of reimbursement, offered in non-commercial trials

Note. Data from the reports of the European Medicine Agency retrieved from: <https://www.ema.europa.eu/en>

\*brak refundacji, leczenie oferowane w ramach niekomercyjnych badań klinicznych



order to reach the WHO's goal of HCV elimination by 2030, all aspects including awareness, prevention, diagnosis and treatment should be addressed. Pediatricians and primary care physicians play a key role in the implementation and functioning of integrated standard HCV care pathway which consists of planning and provision of routine screening and referral of newly diagnosed children and adolescents to pediatric hepatologists/pediatric infectious diseases specialists who would offer high-quality treatment, care and support (24–26). Recently approved regimens, some of pan-genotypic activity, seem to be a game changer in HCV elimination in pediatric population as they serve as a prevention of future horizontal and vertical transmission. Moreover, they prevent further discrimination and stigmatization of infected people that is driven by public misunderstanding of hepatitis C transmission.

#### REFERENCES

1. Lazarus J V., Wiktor S, Colombo M, et al. Micro-elimination – A path to global elimination of hepatitis C. *J Hepatol* 2017;67:665–6.
2. Lazarus J V., Safreed-Harmon K, Thursz MR, et al. The Micro-Elimination Approach to Eliminating Hepatitis C: Strategic and Operational Considerations. *Semin. Liver Dis.* 2018;38:181–92.
3. World Health Organization (WHO). Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. Toward ending viral hepatitis. Geneva: 2016. <http://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/>
4. van Dijk M, Drenth JPH, Arends JE, et al. Loss to follow-up in the hepatitis C care cascade: A substantial problem but opportunity for micro-elimination. *J Viral Hepat* 2020;:1–14.
5. The Lancet HIV. The Lancet Hiv. Microelimination could be a big deal for HCV and HIV services. *Lancet HIV* 2018;5:e605.
6. El-Sayed MH, Indolfi G. Hepatitis C Virus Treatment in Children: A Challenge for Hepatitis C Virus Elimination. *Semin Liver Dis* Published Online First: 2020.
7. Jonas M, Lon H, Rhee S, et al. Pharmacokinetics of Glecaprevir/Pibrentasvir in children with chronic HCV infection: interim analysis of part 2 of the Dora study. Poster presentation at the Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), November 8–12, 2019.
8. Jonas MM, Romero R, Sokal E, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) in pediatric patients 6 to < 18 years old with chronic hepatitis c (CHC) infection. *Gut* 2020;69(Suppl 2):A74.
9. Wen J, Whitworth S, Leung D, et al. Long term follow-up of safety and efficacy of sofosbuvir-based HCV DAAs in pediatric patients. *Hepatology* 2020;72:565A-565A.
10. Nguyen J, Barritt A, Jhaveri RR. Cost effectiveness of early treatment with direct-acting antiviral therapy in adolescent patients with hepatitis C infection. *J Pediatr* 2019;107:90–96.
11. Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, et al. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4:477–87.
12. Ghany MG, Marks KM, Morgan TR, et al. Hepatitis C Guidance 2019 Update: AASLD-

skiego Uniwersytetu Medycznego, we współpracy z Wojewódzkim Szpitalem Zakaźnym w Warszawie.

W marcu 2020 r. Agencja Badań Medycznych przyznała grant na realizację niekomercyjnego badania klinicznego z zastosowaniem nowo zatwierdzonego leku pangenotypowego (sofosbuvir/velpatasvir) u dzieci w wieku 6-18 lat pochodzących z całej Polski. Projekt jest realizowany przez w/w Klinikę. Pierwsi pacjenci zostaną włączeni do badania w pierwszym kwartale 2021 r. Perspektywa eliminacji HCV w populacji pediatrycznej jest obiecująca i w rzeczywistości jest już realizowana.

Pomimo, iż dane z nadzoru epidemiologicznego nad wirusowym zapaleniem wątroby typu C w Polsce sugerują stopniowy spadek liczby rozpoznanych przypadków, wirusowe zapalenie wątroby typu C oraz eliminacja wzw C u dzieci powinny być postrzegane jako priorytet zdrowia publicznego (19–21). Należy wzmocnić działania na rzecz poprawy świadomości, profilaktyki, diagnostyki oraz leczenia wzw C, aby cele Globalnej Strategii eliminacji HCV miały szansę zostać osiągnięte do 2030 r. Pediatrzy oraz lekarze podstawowej opieki zdrowotnej powinni odgrywać kluczową rolę w procesie wdrażania i funkcjonowania zintegrowanego standardu opieki nad pacjentami zakażonymi HCV, obejmującego identyfikację zakażonych oraz skierowanie nowo rozpoznanych pacjentów do specjalistów hepatologii dziecięcej/ chorób zakaźnych, którzy zapewnią wysokiej jakości leczenie, opiekę oraz wsparcie (22–24). Ostatnio zarejestrowane schematy terapeutyczne, w tym oparte na lekach pangenotypowych, mogą okazać się przełomem w zakresie eliminacji wzw C u dzieci i młodzieży. W skali populacji mogą zapobiec przyszłym zakażeniom horyzontalnym i wertykalnym. Zapewnienie szerokiego dostępu do bezpiecznych i wysoce skutecznych leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym pozwoliłoby ponadto ograniczyć dyskryminację i stygmatyzację dzieci zakażonych HCV.

- IDSAs Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. 2020.
13. Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol* 2020;73:1170–218.
  14. Halota W, Flisiak R, Juszczak J, et al. Recommendations of the Polish group of experts for HCV for the treatment of hepatitis C in 2020. *Clin Exp Hepatol* 2020;6:163–9.
  15. Pawlotsky J-M, Negro F, Aghemo A, et al. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018;69:461–511.
  16. Pawłowska M, Sobolewska-Pilarczyk M, Domagalski K. Hepatitis C virus infection in children in the era of direct-acting antiviral. *World J Gastroenterol* 2018;24:2555–66.
  17. Leblebicioglu H, Arends JE, Ozaras R, et al. Availability of hepatitis C diagnostics and therapeutics in European and Eurasia countries. *Antiviral Res* 2018;150:9–14.
  18. Garazzino S, Calitri C, Versace A, et al. Natural history of vertically acquired HCV infection and associated autoimmune phenomena. 2014;:1025–31.
  19. Wiśniewska-Ligier M, Pawłowska M, Pilarczyk M, et al. Efficacy of pegylated interferon  $\alpha$ -2b and ribavirin in chronic hepatitis c virus (genotypes 1 and 4) infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57:694–9.
  20. Pawłowska M, Pilarczyk M, Foksinska A, et al. Hematological adverse events and sustained viral response in children undergoing therapy for chronic hepatitis C infection. *Hepat Mon* 2011;11:968–74.
  21. Zakrzewska K, Stępień M, Rosińska M. Hepatitis C in Poland in 2018. *Przeegl Epidemiol* 2020;74(2):209–22.
  22. Zakrzewska K, Stępień M, Rosińska M. Hepatitis C in Poland in 2017. *Przeegl Epidemiol* 2019;73(2):167–78.
  23. Zakrzewska K, Stępień M, Szumlik K, et al. Hepatitis C in Poland in 2016. *Przeegl Epidemiol* 2018;72(2):157–67.
  24. Hatzakis A. Hepatitis C Elimination in Europe. European Policy Guidelines. 2017. <http://www.hcvbrusselsummit.eu/>
  25. Thomas DL. State of the Hepatitis C Virus Care Cascade. *Clin Liver Dis* 2020;16:8–11.
  26. Hollande C, Parlati L, Pol S. Micro-elimination of hepatitis C virus. *Liver Int* 2020;40:67–71.

Received: 1.02.2021

Accepted for publication: 5.03.2021

Otrzymano: 1.02.2021 r.

Zaakceptowano do publikacji: 5.03.2021 r.

**Address for correspondence:**

**Adres do korespondencji:**

Magdalena Pluta MD,  
Department of Children's Infectious Diseases, Medical  
University of Warsaw, Poland;  
Wolska 37 Street;  
01-201 Warsaw, Poland  
Fax: +48223355253  
Phone: +48223355250  
e-mail: magdalena.pluta@lekarz.eu

## 7. Podsumowanie i wnioski

Cykl publikacji otwiera praca poglądowa (**publikacja I**; Pluta M, Pokorska-Śpiewak M, Aniszewska M, Kowalik-Mikołajewska B, Marczyńska M. Progress and Barriers Towards Elimination of Chronic Hepatitis C in Children. *Klin Padiatr.* 2021; 233(5): 211–215) stanowiąca przegląd piśmiennictwa z zakresu epidemiologii, metod diagnostycznych i monitorowania przebiegu zakażenia HCV oraz możliwości terapeutycznych przewlekłego WZW C w populacji pediatrycznej.

Wykazano, że zakażenie HCV jest istotnym problemem medycznym, mimo iż jego rozpowszechnienie w światowej populacji pediatrycznej jest mniejsze niż u dorosłych. Większość zakażeń HCV u dzieci jest wynikiem transmisji odmatczynej. Diagnostyka zakażenia HCV we wczesnym okresie życia dziecka (do 18. m.ż.) opiera się na badaniu HCV RNA, ponieważ biernie przeniesione przeciwciała odmatczyne mogą utrzymywać się miesiącami w surowicy. Samoistna eliminacja zakażenia HCV dotyczy 25–40% dzieci z ekspozycji wertykalnej i zdarza się we wczesnym dzieciństwie (najczęściej w 2. –4. r.ż.). Wraz z wiekiem szansa na spontaniczny klirens wirerii znacząco maleje. Przebieg zakażenia HCV w początkowej fazie bywa najczęściej skąpoobjawowy lub bezobjawowy. Zmiany histologiczne w tkance wątrobowej cechują się niewielką aktywnością zapalną i zaawansowaniem włóknienia, jednak mają charakter postępujący i mogą doprowadzić do poważnego uszkodzenia wątroby, w tym marskości i HCC. Brak jest szczepionki przeciwko WZW C i skutecznych poekspozycyjnych metod zapobiegania zakażeniu, w tym transmisji wertykalnej. Terapia oparta na DAAs jest zalecana u wszystkich zakażonych HCV w wieku  $\geq 3$  lat.

W drugiej pracy (**publikacja II**, oryginalna; Aniszewska M, Pokorska-Śpiewak M, Kowalik-Mikołajewska B, Pluta M, Marczyńska M. Hepatitis C infection among pregnant women in central Poland: Significance of epidemiological anamnesis and impact of screening tests to detect infection. *Adv Clin Exp Med.* 2019; 28(3): 313–318) przeanalizowano wpływ obciążonego wywiadu epidemiologicznego na prawdopodobieństwo wykrycia zakażenia HCV u 432 kobiet zakażonych HCV. Dodatkowej ocenie poddano wpływ badań przesiewowych u kobiet w ciąży na wykrywalność zakażenia HCV. Wywiady epidemiologiczne przeprowadzono w latach 1998–2012. Jako potencjalne źródło zakażenia wymieniono: wielokrotne hospitalizacje, przetoczenia krwi przed 1992 rokiem, zabiegi chirurgiczne, w tym stomatologiczne, stosowanie substancji

psychoaktywnych w iniekcjach, korzystanie z zabiegów upiększających (tatuowanie, kolczykowanie), ekspozycje zawodowe, seksualne oraz na drodze kontaktów domowych z osobą zakażoną. W większości przypadków badanie w kierunku zakażenia HCV (przeciwciał anty-HCV) zostało przeprowadzone z powodu obecności czynników ryzyka zakażenia HCV w wywiadzie lub narażenia zawodowego (35,6%) oraz z powodu dolegliwości u pacjentki (sugerujących ostre zapalenie wątroby, cholestazę ciężarnych) lub zaburzeń w podstawowych badaniach biochemicznych, takich jak podwyższona aktywność aminotransferaz (28,2%). Znaczący odsetek stanowiły kobiety bez czynników ryzyka zakażenia w wywiadzie, u których zakażenie HCV wykryto w ramach badań przesiewowych podczas ciąży, zalecanych w Polsce od 2010 roku w ramach standardu opieki nad ciężarną (9,9% kobiet badanych przed 2010 rokiem i 46,1% kobiet badanych po 2010 roku), co wskazuje na istotny udział badań przesiewowych w zwiększeniu wykrywalności HCV wśród kobiet w wieku reprodukcyjnym.

W kolejnej pracy (**publikacja III**, oryginalna; Pluta M, Pokorska-Śpiewak M, Aniszewska M, Lewandowski Z, Kowalik-Mikołajewska B, Marczyńska M. Pegylated interferon and ribavirin gone but not forgotten in the era of direct-acting antivirals. *Minerva Pediatr* (Torino). 2022; 74(1): 23–30, realizowanej w ramach grantu Młodzi Naukowcy finansowanego przez Warszawski Uniwersytet Medyczny (sygnatura 2M5/PM21D/13), przeanalizowano wpływ uwarunkowań genetycznych osoby zakażonej, czynników zależnych od HCV oraz parametrów laboratoryjnych na odpowiedź na leczenie skojarzone PEG-IFN+RBV. Ze względu na znaczny odsetek niepowodzeń terapeutycznych zakażeń genotypem 1 HCV (dominujący w europejskiej populacji dziecięcej), podjęto się opracowania modelu uwarunkowań odpowiedzi na w/w. terapię, celem zoptymalizowania jej u dzieci < 12. r.ż., dla których DAAs były wówczas w Europie niedostępne.

Badaniem objęto siedemnaścioro wertykalnie zakażonych, dotychczas nieleczonych dzieci z przewlekłym WZW C (10 chłopców i 7 dziewcząt) w wieku 5–16 lat, które poddano terapii PEG-IFN+RBV. Próbkę DNA pacjentów poddano genotypowaniu w kierunku polimorfizmu pojedynczych nukleotydów (ang. *single nucleotide polymorphism* – SNP) interleukiny 28B rs12979860 (IL28B). Zidentyfikowano następujące warianty genetyczne IL28B: CC, CT i TT, występujące odpowiednio u: 47%, 35% i 18% zakażonych. Punktem końcowym badania była trwała odpowiedź wirusologiczna – SVR.

W badanej grupie 64% (11/17) pacjentów uzyskało SVR, 23% (4/17) nie odpowiedziało na leczenie, a u 12% (2/17) pomimo niewykrywalnego HCV RNA w surowicy na zakończenie terapii, doszło do nawrotu zakażenia. Stwierdzono istotną zależność pomiędzy eliminacją

HCV RNA a następującymi zmiennymi: genotypem wirusa i wczesną odpowiedzią wirusologiczną [definiowana jako spadek poziomu HCV RNA o  $\geq 2 \log_{10}$  po 12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia (ang. *early virologic response* – EVR)] – odpowiednio  $p < .037$ ,  $p < .029$ . Wyższy odsetek eradykacji obserwowano u pacjentów zakażonych genotypem 3 HCV (100% v. 65% z genotypem 1 lub 4) oraz u dzieci z niewykrywalnym HCV RNA w 12. tygodnia leczenia (88% v. 66% z wiramią). Wczesna odpowiedź wirusologiczna wiązała się z SVR ( $p < .004$ ). Allel C IL28B SNP rs12979860 był predyktorem EVR ( $p < .043$ ). Odsetki SVR wśród nosicieli CC, CT i TT wynosiły odpowiednio: 75%, 67% i 33%.

Potwierdzenie korzystnego genotypu HCV i sprzyjającego wariantu genetycznego polimorfizmu IL28B przed rozpoczęciem leczenia PEG-IFN+RBV i kontynuowanie tejże terapii u pacjentów osiągających EVR miało istotne znaczenie kliniczne, szczególnie w krajach z ograniczonym dostępem do DAAs.

W kolejnej pracy (**publikacja IV**; Pluta M, Pokorska-Śpiewak M, Aniszewska M, Marczyńska M. The micro-elimination approach – a new way of tackling hepatitis C in paediatric population. Archives of Medical Science. 2021. doi: 10.5114/aoms/138260) stanowiącej przegląd piśmiennictwa z zakresu zdrowia publicznego i strategii eliminacji HCV, zidentyfikowano istniejące luki w kaskadowym systemie opieki nad populacją pediatryczną zakażoną HCV oraz wyszczególniono obszary, w których należy wzmocnić działania w celu osiągnięcia założeń Globalnej Strategii zwalczania WZW C. Dzięki nowej strategii tzw. mikro-eliminacji, trudności w realizacji ściśle określonych czasowo (do 2030 r.) celów eliminacji, mogłyby zostać przezwyciężone.

Wedle tej koncepcji działania eliminacyjne powinny koncentrować się na subpopulacjach osób narażonych na zakażenie HCV (specyficzne modele świadczeń zorientowanych na pacjenta), w szczególności na populacjach kluczowych i marginalizowanych (w tym dzieciach oraz młodzieży).

Niewystarczająca realizacja strategii badań przesiewowych u ciężarnych, niedostateczne testowanie dzieci i młodzieży, brak rejestracji i refundacji DAAs w populacji pediatrycznej stanowiły dotychczasową barierę w dostępie do leczenia, które wydaje się być fundamentem eliminacji zakażenia HCV. W związku z tym, że w leczeniu przewlekłego WZW C u dzieci nastąpiły rewolucyjne zmiany, a wskaźniki wyleczeń sięgają niemal 100%, niezwykle ważne jest szybkie dotarcie do tej populacji i objęcie jej opieką. Będzie to możliwe pod warunkiem ścisłej współpracy między położniczkami, neonatologami, pediatrami i lekarzami podstawowej opieki medycznej.

Ostatnią pracę pogładową (**publikacja V**; Pluta M, Pokorska-Śpiewak M, Aniszewska M, Marczyńska M. On a straight path to HCV elimination in children – new prospects for hepatitis C treatment in Poland. *Przegl Epidemiol.* 2020; 74(4): 662–666) poświęcono możliwościom leczenia przewlekłego WZW C u dzieci i młodzieży w Polsce. Streszczono możliwościom leczenia przewlekłego WZW C u dzieci i młodzieży w Polsce. Streszczono w niej aktualne wytyczne towarzystw naukowych i skonfrontowano je z dostępnym krajowym programem terapeutycznym. Pomimo postępu, jakiego dokonano w zakresie poprawy skuteczności terapii, DAAs pozostają niedostępne dla dzieci w Polsce w ramach świadczeń gwarantowanych. Mimo tego, perspektywa eliminacji zakażenia HCV w polskiej populacji pediatrycznej jest obiecująca i w rzeczywistości jest już realizowana. W chwili obecnej zapewnienie dostępu do bezpiecznych i wysoce skutecznych leków DAAs odbywa się w ramach badań klinicznych. Rozpowszechnienie wiedzy na temat ww. możliwości terapeutycznych wydaje się kluczowe wobec niskiej skuteczności i potencjalnych działań niepożądanych dotychczasowej terapii skojarzonej.

Podsumowując, cykl prezentowanych prac dotyczy analizy strategii eliminacji przewlekłego WZW C w populacji pediatrycznej. Profilaktyka zakażeń przenoszonych drogą parenteralną powinna być skierowana na wszystkie elementy łańcucha epidemicznego i skupiona na mikro-eliminacji. Wobec braku możliwości uodpornienia populacji na drodze szczepień, w celu eliminacji zakażenia HCV działania przeciwepidemiczne należy koncentrować na pozostałych dwóch składowych: źródłach zakażenia oraz drogach transmisji wirusa (uszczelniając procedury medyczne i pozamedyczne, zapewniając dostęp do testowania oraz terapii).

W czasie prowadzenia badań dokonał się przełom w zakresie farmakoterapii przewlekłego WZW C w populacji pediatrycznej, zwiększający skuteczność leczenia przeciwirusowego do niemal 100%. Intensyfikacja działań na rzecz identyfikacji dzieci oraz młodzieży zakażonej HCV umożliwi zwiększenie szans na eliminację WZW C na poziomie kraju oraz docelowo na poziomie całej populacji.

Zapewnienie szerokiego dostępu do bezpiecznych i wysoce skutecznych DAAs powinno być jednym z najważniejszych działań podejmowanych na rzecz zwalczania WZW C w populacji pediatrycznej. Działając wielopoziomowo w ramach kaskady opieki i zapewniając jej continuum wpływamy na wszystkie ogniwa łańcucha epidemicznego.

## **Wnioski**

I. Zakażenie HCV u dzieci jest istotnym problemem medycznym; kluczową rolę w transmisji zakażenia HCV odgrywa droga wertykalna; nieleczone WZW C może doprowadzić do poważnego uszkodzenia wątroby, w tym marskości i HCC już we wczesnej młodości; terapia oparta na DAAs jest zalecana u wszystkich przewlekle zakażonych HCV w wieku  $\geq 3$  lat.

II. Przed 2010 rokiem obciążony wywiad epidemiologiczny u kobiet w wieku reprodukcyjnym odgrywał kluczową rolę w wykrywaniu zakażenia HCV. Wprowadzenie do standardu opieki nad ciężarną badań przesiewowych na obecność przeciwciał anti-HCV przyczyniło się do istotnego zwiększenia wykrywalności zakażenia HCV wśród kobiet, które w trakcie wywiadu nie zgłaszały żadnych czynników ryzyka zakażenia HCV.

III. Obecnie terapia skojarzona pegylowanym interferonem i rybawiryną nie jest zalecana; potwierdzenie korzystnego genotypu 3 HCV i sprzyjającego wariantu genetycznego polimorfizmu IL28B- CC przed rozpoczęciem leczenia PEG-IFN+RBV i jego kontynuacja u pacjentów osiągających EVR miało istotne znaczenie kliniczne, szczególnie w krajach z ograniczonym dostępem do DAAs.

IV. Mikro-eliminacja, jako nowa strategia eliminacji HCV u dzieci i młodzieży zwiększa szansę na eradykację WZW C na poziomie kraju oraz docelowo na poziomie całej populacji.

V. Terapie bezinterferonowe pozostają niedostępne dla dzieci w Polsce w ramach świadczeń gwarantowanych; zapewnienie dostępu do bezpiecznych i wysoce skutecznych leków DAAs odbywa się w ramach badań klinicznych.





## 8. Piśmiennictwo

1. World Health Organization (WHO). Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Toward ending viral hepatitis. Geneva; 2016. <http://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/>.
2. van Dijk M, Drenth JPH, Arends JE, Brakenhoff SM, Isfordink CJ, de Kneegt R, et al. Loss to follow-up in the hepatitis C care cascade: A substantial problem but opportunity for micro-elimination. *J Viral Hepat.* 2020; 27: 1270-1283. doi:10.1111/jvh.13399
3. Matičić M, Lombardi A, Mondelli MU, Colombo M. Elimination of hepatitis C in Europe: can WHO targets be achieved? *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26: 818–23. doi:10.1016/j.cmi.2020.01.014
4. Safreed-Harmon K, Blach S, Aleman S, Kielland K, Bollerup S, Cooke G, et al. The consensus hepatitis C cascade of care: standardized reporting to monitor progress toward elimination. *Clin Infect Dis.* 2019; 69: 2218–27. doi:10.1093/CID/CIZ714.
5. Thomas DL. State of the Hepatitis C Virus Care Cascade. *Clin Liver Dis.* 2020; 16: 8–11. doi: 10.1002/cld.915
6. Busschots D, Toghianian S, Bielen R, Salomonsson S, Koc ÖM, Hendrickx G, et al. Eliminating viral hepatitis C in Belgium: The micro-elimination approach. *BMC Infect Dis.* 2020; 20: 1–12. doi:10.1186/s12879-020-4898-y.
7. Hollande C, Parlati L, Pol S. Micro-elimination of hepatitis C virus. *Liver Int.* 2020; 40: 67–71. doi: 10.1111/liv.14363.
8. Lazarus J V., Wiktor S, Colombo M, Thursz M. Micro-elimination – A path to global elimination of hepatitis C. *J Hepatol.* 2017; 67: 665–6. doi:10.1016/j.jhep.2017.06.033.
9. Lazarus J V., Safreed-Harmon K, Thursz MR, Dillon JF, El-Sayed MH, Elsharkawy AM, et al. The Micro-Elimination Approach to Eliminating Hepatitis C: Strategic and Operational Considerations. *Semin Liver Dis.* 2018; 38: 181–92. doi:10.1055/s-0038-1666841.
10. The Lancet HIV. The Lancet Hiv. Microelimination could be a big deal for HCV and HIV services. *Lancet HIV.* 2018; 5: e605. doi:10.1016/S2352-3018(18)30299-6.
11. El-Sayed MH, Indolfi G. Hepatitis C Virus Treatment in Children: A Challenge for Hepatitis C Virus Elimination. *Semin Liver Dis.* 2020; 40: 213–24. doi:10.1055/s-0040-1708812.
12. World Health Organization (WHO). Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. Geneva; 2018. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550345>.
13. Schmelzer J, Dugan E, Blach S, Coleman S, Cai Z, DePaola M, et al. Global prevalence of hepatitis C virus in children in 2018: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5: 374–92. doi:10.1016/S2468-1253(19)30385-1.

14. Abd-Elgawad MM, Baddour NM, Salem MAE. Chronic hepatitis C in children: Clinical spectrum and histopathological study. *Alexandria J Med.* 2013; 49: 363–8. doi:10.1016/j.ajme.2013.03.008.
15. Baker RD, Baker SS. Hepatitis C in children in times of change. *Curr Opin Pediatr.* 2015; 27: 614–8. doi:10.1097/MOP.0000000000000259.
16. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014; 61: 45–57. doi:10.1016/j.jhep.2014.07.027.
17. Jonas MM. Children With Hepatitis C. *Hepatology.* 2002; 36: S173–8. doi:10.1053/jhep.2002.36799
18. Spearman CW, Dusheiko GM, Hellard M, Sonderup M. Hepatitis C. *Lancet.* 2019; 394: 1451–66. doi:10.1016/S0140-6736(19)32320-7.
19. Zakrzewska K, Stępień M, Rosińska M. Wirusowe zapalenie wątroby typu C w Polsce w 2017 roku. *Przegl Epidemiol.* 2019; 73: 167–78. doi:10.32394/pe.73.16
20. Zakrzewska K, Stępień M, Rosińska M. Wirusowe zapalenie wątroby typu C w Polsce w 2018 roku. *Przegl Epidemiol.* 2020; 74: 209–22. doi:10.32394/pe.74.17
21. Zakrzewska K, Stępień M, Szmulik K, Rosińska M. Wirusowe zapalenie wątroby typu C w Polsce w 2016 roku. *Przegl Epidemiol.* 2018; 72: 157–67.
22. Abdel-Hady M, Bunn SK, Sira J, Brown RM, Brundler MA, Davies P, et al. Chronic hepatitis C in children – review of natural history at a National Centre. *J Viral Hepat.* 2011; 18: e535–40. doi:10.1111/j.1365-2893.2011.01456.x.
23. Bortolotti F, Verucchi G, Cammà C, Cabibbo G, Zancan L, Indolfi G, et al. 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.
24. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol.* 2014; 61: S58–68. doi:10.1016/j.jhep.2014.07.012.
25. England K, Thorne C, Harris H, Ramsay M, Newell ML. The impact of mode of acquisition on biological markers of paediatric hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat.* 2011; 18: 533–41. doi:10.1111/J.1365-2893.2011.01128.X.
26. Indolfi G, Azzari C, Resti M. Perinatal transmission of hepatitis C virus. *J Pediatr.* 2013; 163: 1549–52. doi:10.1016/j.jpeds.2013.06.077.
27. Negro F. Epidemiology of hepatitis C in Europe. *Dig Liver Dis.* 2014; 46: S158–64. doi: 10.1016/j.dld.2014.09.023.
28. The European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis.* 2005; 41: 45–51. doi:10.1086/430601.
29. 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.

30. Indolfi G, Thorne C, El Sayed MH, Giaquinto C, Gonzalez-Peralta RP. The Challenge of Treating Children With Hepatitis C Virus Infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64: 851–4. doi:10.1097/MPG.0000000000001589.
31. Cesaro S, Bortolotti F, Petris MG, Brugiolo A, Guido M, Carli M. An Updated Follow-Up of Chronic Hepatitis C After Three Decades of Observation in Pediatric Patients Cured of Malignancy. *Pediatr Blood Cancer.* 2010; 55: 108–12. doi:10.1002/pbc.22438.
32. Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, El-Sayed MH, Jonas MM, Thorne C, et al. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019; 4: 477–87. doi:10.1016/S2468-1253(19)30046-9.
33. 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.
34. Cornberg M, Razavi HA, Alberti A, Bernasconi E, Buti M, Cooper C, et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver Int.* 2011; 31: 30–60. doi:10.1111/j.1478-3231.2011.02539.x.
35. Indolfi G. Chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents: Epidemiology, natural history, and assessment of the safety and efficacy of combination therapy. *Adolesc Health Med Ther.* 2010; 1: 115–28. doi:10.2147/AHMT.S6750.
36. Indolfi G, Bailey H, Serranti D, Giaquinto C, Thorne C, Jahnle J, et al. Treatment and monitoring of children with chronic hepatitis C in the Pre-DAA era: A European survey of 38 paediatric specialists. *J Viral Hepat.* 2019; 26: 961–8. doi:10.1111/jvh.13111.
37. Aniszewska M, Kowalik-Mikołajewska B, Pluta M, Pokorska-Śpiewak M, Marczyńska M. Matka zakażona HCV i jej dziecko. *Zakażenia.* 2014; 2: 2–8.
38. Aniszewska M, Kowalik-Mikołajewska B, Pluta M, Marczyńska M. Zakażenie wertykalne HCV. *Stand Med.* 2013; 4: 481–6.
39. Ghany MG, Morgan TR; AASLD-IDS A Hepatitis C Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology.* 2020; 71: 686-721. doi:10.1002/hep.31060.
40. Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol.* 2020; 73: 1170–218. doi:10.1016/j.jhep.2020.08.018.
41. Halota W, Flisiak R, Juszczak J, Małkowski P, Pawłowska M, Simon K, et al. Recommendations of the Polish group of experts for HCV for the treatment of hepatitis C in 2020. *Clin Exp Hepatol.* 2020; 6: 163–9. doi:10.5114/ceh.2020.98606.
42. Chappell CA, Hillier SL, Crowe D, Meyn LA, Bogen DL, Krans EE. Hepatitis C virus

- screening among children exposed during pregnancy. *Pediatrics*. 2018; 141: e20173273. doi:10.1542/peds.2017-3273.
43. Polywka S, Pembrey L, Tovo PA, Newell ML. Accuracy of HCV-RNA PCR tests for diagnosis or exclusion of vertically acquired HCV infection. *J Med Virol*. 2006; 78: 305-10. doi:10.1002/jmv.20540.
  44. Aniszewska M, Kowalik-Mikołajewska B, Pokorska-Lis M, Marczyńska M. Badanie przeciwciał anty-HCV jako podstawowy standard monitorowania zakażenia odmatczynego HCV: zalety i wady metody. *Przegl Epidemiol*. 2012; 66: 341-5.
  45. Pembrey L, Newell ML, Tovo PA, Amoroso a., Bevilaqua E, Asensi-Botet F, et al. The management of HCV infected pregnant women and their children European paediatric HCV network. *J Hepatol*. 2005; 43: 515-25. doi:10.1016/j.jhep.2005.06.002.
  46. Garazzino S, Calitri C, Versace A, Alfarano A, Scolfaro C, Bertaina C, et al. Natural history of vertically acquired HCV infection and associated autoimmune phenomena. *Eur J Pediatr*. 2014; 173: 1025-31. doi:10.1007/s00431-014-2286-6.
  47. Yeung L. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Hepatology*. 2001; 34: 223-9. doi:10.1053/jhep.2001.25885.
  48. Khaderi 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.
  49. Raynes-Greenow C, Polis S, Elliott E, Hardikar W, Kesson A, Kaldor J, et al. Childhood hepatitis C virus infection: An Australian national surveillance study of incident cases over five years. *J Paediatr Child Health*. 2015; 51: 1115-1120. doi:10.1111/jpc.12904.
  50. Aniszewska M, Kowalik-Mikołajewska B, Pokorska-Lis M, Kalinowska M, Marczyńska M. Zakażenie odmatczyne HCV- czy możemy mieć wpływ na częstość zakażenia i jego przebieg? *Przegl Lek*. 2010; 67: 9-12.
  51. Pokorska-Śpiewak M, Kowalik-Mikołajewska B, Aniszewska M, Pluta M, Marczyńska M. Novel serum biomarkers modified by the body mass index z-score for the detection of liver fibrosis and steatosis in children with chronic hepatitis C. *BMC Infect Dis*. 2017; 17: 1-7. doi:10.1186/s12879-017-2462-1
  52. Pokorska-Śpiewak M, Dobrzeniecka A, Lipińska M, Tomasiak A, Aniszewska M, Marczyńska M. Liver Fibrosis Evaluated With Transient Elastography in 35 Children With Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2021; 40: 103-8. doi: 10.1097/INF.0000000000002913.
  53. Modin L, Arshad A, Wilkes B, Benselin J, Lloyd C, Irving WL, et al. Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection among children and young people. *J Hepatol*. 2019; 70: 371-8. doi:10.1016/j.jhep.2018.11.013.
  54. Nguyen J, Barritt A, Jhaveri RR. Cost effectiveness of early treatment with direct-acting antiviral therapy in adolescent patients with hepatitis C infection. *J Pediatr*. 2019; 207: 90-6. doi:10.1016/j.jpeds.2018.12.012.

55. Pawlowsky JM, Ramers CB, Dillon JF, Feld JJ, Lazarus J V. Simplification of Care for Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Semin Liver Dis.* 2020; 40: 392–402. doi:10.1055/S-0040-1713657.
56. Kim NG, Kullar R, Khalil H, Saab S. Meeting the WHO hepatitis C virus elimination goal: Review of treatment in paediatrics. *J Viral Hepat.* 2020; 27: 762–9.
57. Pawłowska M, Sobolewska-Pilarczyk M, Domagalski K. Hepatitis C virus infection in children in the era of direct-acting antiviral. *World J Gastroenterol.* 2018; 24: 2555–66. doi:10.3748/wjg.v24.i24.2555.
58. Piekarska A, Tomaszewicz K, Halota W, Jaroszewicz J, Krygier R, Małkowski P, et al. Searching for the optimal population for hepatitis C virus screening in Poland. *Clin Exp Hepatol.* 2020; 6: 74–6. doi:10.5114/ceh.2020.94969.
59. Zarębska-Michaluk D, Piekarska A, Jaroszewicz J, et al. Efficacy of 8- versus 12-week treatment with ledipasvir/sofosbuvir in chronic hepatitis C patients eligible for 8 week regimen in a real-world setting. *Archives of Medical Science.* 2019. 86569. doi:10.5114/aoms.2019.86569.
60. World Health Organization (WHO). Global hepatitis report 2017. Geneva; 2017. <https://www.who.int/publications/i/item/global-hepatitis-report-2017>.
61. Leblebicioglu H, Arends JE, Ozaras R, Corti G, Santos L, Boesecke C, et al. Availability of hepatitis C diagnostics and therapeutics in European and Eurasia countries. *Antiviral Res.* 2018; 150: 9–14. doi:10.1016/j.antiviral.2017.12.001.
62. Myers S, Khosa G, Kuo IF, Janzen D, Alessi-Severini S. Moving towards universal coverage of direct-acting antiviral therapies for hepatitis C infection in Canada: An environmental scan of Canadian provinces and international jurisdictions. *J Pharm Pharm Sci.* 2018; 21: 271s-308s. doi:10.18433/jpps30220.
63. Jonas M, Lon H, Rhee S, Gilmour S, Gonzalez-Peralta. Pharmacokinetics of Glecaprevir/Pibrentasvir in children with chronic HCV infection: interim analysis of part 2 of the Dora study. *Hepatology.* 2019; November: Abstract 1551.
64. Jonas MM, Romero R, Sokal E, Rosenthal P, Verucchi G. Safety and efficacy of sofosbuvir/ velpatasvir (SOF/VEL) in pediatric patients 6 to < 18 years old with chronic hepatitis C (CHC) infection. *Gut.* 2020; 69: A74.
65. Wen J, Whitworth S, Leung D, Rosenthal P, Lin C-H. Long term follow-up of safety and efficacy of sofosbuvir-based HCV DAAs in pediatric patients. *Hepatology.* 2020; 72: 565A.
66. Wiśniewska-Ligier M, Pawłowska M, Pilarczyk M, Halota W, Woźniakowska-Gęsicka T. Efficacy of pegylated interferon  $\alpha$ -2b and ribavirin in chronic hepatitis C virus (genotypes 1 and 4) infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013; 57: 694–9. doi:10.1097/MPG.0b013e3182a7d91e.
67. Pawłowska M, Pilarczyk M, Foksinska A, Smukalska E, Halota W. Hematological adverse events and sustained viral response in children undergoing therapy for chronic hepatitis C infection. *Hepat Mon.* 2011; 11: 968–74. doi:10.5812/kowsar.1735143X.789.

## **9. Opinia komisji bioetycznej**



## Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Tel.: 022/ 57 - 20 -303  
Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61  
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl  
www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

KB/.....130...../2012

Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym  
po zapoznaniu się z wnioskiem /wymienić wnioskodawcę/ - w dniu 12 czerwca 2012r.  
**Lek.Magdalena Pluta, Klinika Chorób Zakaźnych Wieku Dziecięcego WUM,  
ul. Wolska 37,01-201 Warszawa**

**dotyczącym:** wyrażenia opinii w sprawie badania pt.: ” Ocena przydatności badania polimorfizmu interleukiny 28B w monitorowaniu przebiegu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C w grupie dzieci nieleczonych oraz leczonych pegylowanym interferonem i rybawiryną.”

**Uwagi Komisji-verte**

**wyraża następującą  
opinię**

- stwierdza, że są one dopuszczalne i zgodne z zasadami naukowo-etycznymi\*.
- stwierdza, że są one niedopuszczalne i niezgodne z zasadami naukowo-etycznymi.\*

**Pouczenie-**w ciągu 14 dni od otrzymania decyzji wnioskodawcy przysługuje Prawo odwołania do Komisji Odwoławczej za pośrednictwem Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym.

Komisja działa na podstawie art.29 ustawy z dnia 5.12.1996r. o zawodzie lekarza /Dz.U.nr 28/97 poz.152 wraz z późn.zm./, zarządzenia MZiOS z dn.11.05.1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych /Dz.U.nr 47 poz.480/, Ustawy prawo farmaceutyczne z dnia 6 września 2001r. (Dz.U.Nr 126, poz. 1381 z późn. zm.) Zarządzenie nr 56/2007 z dnia 15 października 2007 r.w sprawie działania Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym /Regulamin Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym/.

Komisja działa zgodnie z zasadami GCP.

W załączeniu- skład Komisji oraz lista obecności.

**Przewodniczący  
Komisji Bioetycznej**

**Prof. nadzw.dr hab. n.med. Bożena Tarchalska-Kryńska**

• niepotrzebne skreślić

## **10. Oświadczenia wszystkich współautorów**



Warszawa, dn. 14.03.2022

.....  
(miejsowość, data)

Dr hab. n. med. Maria Pokorska-Śpiewak  
Klinika Chorób Zakaźnych Wieków Dziecięcego WUM

.....  
(imię i nazwisko)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Progress and barriers towards elimination of chronic hepatitis C in children**. Pluta M, Pokorska-Śpiewak M, Aniszewska M, Kowalik-Mikołajewska B, Marczyńska M. Klin. Padiatr. 2021 Sep;233(5):211-215 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: analiza i interpretacja wyników, krytyczna ocena, ostateczna akceptacja wersji do druku.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10 %.

Wkład Magdaleny Pluty w powstawanie publikacji określam jako 75 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: koncepcję i projekt badania, zebranie danych, analizę i interpretację wyników, napisanie artykułu, krytyczną ocenę, ostateczną akceptację wersji do druku.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Magdaleny Pluty.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

.....  


(podpis oświadczającego)

Warszawa, dn. 14.03.2022

.....  
(miejsowość, data)

Dr n. med. Małgorzata Aniszewska  
Klinika Chorób Zakaźnych Wieku Dziecięcego WUM

.....  
(imię i nazwisko)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Progress and barriers towards elimination of chronic hepatitis C in children**. Pluta M, Pokorska-Śpiewak M, Aniszewska M, Kowalik-Mikołajewska B, Marczyńska M. Klin. Padiatr. 2021 Sep;233(5):211-215 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: krytyczna ocena, ostateczna akceptacja wersji do druku.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Magdaleny Pluty w powstawanie publikacji określam jako 75 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: koncepcję i projekt badania, zebranie danych, analizę i interpretację wyników, napisanie artykułu, krytyczną ocenę, ostateczną akceptację wersji do druku.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Magdaleny Pluty.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

*Małgorzata Aniszewska*  
.....  
(podpis oświadczającego)

Warszawa, dn. 14.03.2022

.....  
(miejsowość, data)

Dr n. med. Barbara Kowalik-Mikołajewska  
Klinika Chorób Zakaźnych Wiek Dziecięcego WUM

.....  
(imię i nazwisko)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Progress and barriers towards elimination of chronic hepatitis C in children**. Pluta M, Pokorska-Śpiewak M, Aniszewska M, Kowalik-Mikołajewska B, Marczyńska M. Klin. Padiatr. 2021 Sep;233(5):211-215 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: krytyczna ocena, ostateczna akceptacja wersji do druku.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

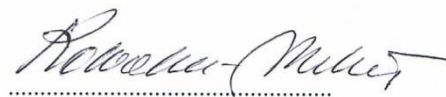
Wkład Magdaleny Pluty w powstawanie publikacji określam jako 75 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: koncepcję i projekt badania, zebranie danych, analizę i interpretację wyników, napisanie artykułu, krytyczną ocenę, ostateczną akceptację wersji do druku.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Magdaleny Pluty.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



.....  
(podpis oświadczającego)

Warszawa, dn. 14.03.2022

.....  
(miejsowość, data)

Prof. dr hab. n. med. Magdalena Marczyńska  
Klinika Chorób Zakaźnych Wieku Dziecięcego WUM

.....

(imię i nazwisko)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Progress and barriers towards elimination of chronic hepatitis C in children**. Pluta M, Pokorska-Śpiewak M, Aniszewska M, Kowalik-Mikołajewska B, Marczyńska M. Klin. Padiatr. 2021 Sep;233(5):211-215 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: koncepcja i projekt, krytyczna ocena, ostateczna akceptacja wersji do druku.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Magdaleny Pluty w powstawanie publikacji określam jako 75 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: koncepcję i projekt badania, zebranie danych, analizę i interpretację wyników, napisanie artykułu, krytyczną ocenę, ostateczną akceptację wersji do druku.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Magdaleny Pluty.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



.....  
(podpis oświadczającego)

Warszawa, dn. 14.03.2022

.....  
(miejsowość, data)

Dr n. med. Małgorzata Aniszewska  
Klinika Chorób Zakaźnych Wieków Dziecięcego WUM

.....  
(imię i nazwisko)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Hepatitis C infection among pregnant women in central Poland: Significance of epidemiological anamnesis and impact of screening tests to detect infection**. Aniszewska M, Pokorska-Śpiewak M, Kowalik-Mikołajewska B, Pluta M, Marczyńska M. Adv Clin Exp Med. 2019 Mar;28(3):313-318 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: koncepcja i projekt badania, zebranie danych, analiza i interpretacja wyników, napisanie artykułu, krytyczna ocena, ostateczna akceptacja wersji do druku.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 60 %.

Wkład Magdaleny Pluty w powstawanie publikacji określam jako 15 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: zebranie danych, krytyczną ocenę, ostateczną akceptację wersji do druku.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Magdaleny Pluty.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

*Małgorzata Aniszewska*  
(podpis oświadczającego)



Warszawa, dn. 14.03.2022

.....  
(miejsowość, data)

Dr hab. n. med. Maria Pokorska-Śpiewak  
Klinika Chorób Zakaźnych Wieku Dziecięcego WUM

.....  
(imię i nazwisko)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Hepatitis C infection among pregnant women in central Poland: Significance of epidemiological anamnesis and impact of screening tests to detect infection**. Aniszewska M, Pokorska-Śpiewak M, Kowalik-Mikołajewska B, Pluta M, Marczyńska M. Adv Clin Exp Med. 2019 Mar;28(3):313-318 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: zebranie danych, analiza i interpretacja wyników, krytyczna ocena, ostateczna akceptacja wersji do druku.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 15 %.

Wkład Magdaleny Pluty w powstawanie publikacji określam jako 15 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: zebranie danych, krytyczną ocenę, ostateczną akceptację wersji do druku.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Magdaleny Pluty.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

.....  
  
(podpis oświadczającego)

Warszawa, dn. 14.03.2022

.....  
(miejsowość, data)

Dr n. med. Barbara Kowalik-Mikołajewska  
Klinika Chorób Zakaźnych Wieku Dziecięcego WUM

.....  
(imię i nazwisko)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Hepatitis C infection among pregnant women in central Poland: Significance of epidemiological anamnesis and impact of screening tests to detect infection**. Aniszewska M, Pokorska-Śpiewak M, Kowalik-Mikołajewska B, Pluta M, Marczyńska M.. Adv Clin Exp Med. 2019 Mar;28(3):313-318 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: zebranie danych, krytyczna ocena, ostateczna akceptacja wersji do druku.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Magdaleny Pluty w powstawanie publikacji określam jako 15 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: zebranie danych, krytyczną ocenę, ostateczną akceptację wersji do druku.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Magdaleny Pluty.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



.....  
(podpis oświadczającego)

Warszawa, dn. 14.03.2022

.....  
(miejsowość, data)

Prof. dr hab. n. med. Magdalena Marczyńska  
Klinika Chorób Zakaźnych Wieku Dziecięcego WUM

.....

(imię i nazwisko)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Hepatitis C infection among pregnant women in central Poland: Significance of epidemiological anamnesis and impact of screening tests to detect infection**. Aniszewska M, Pokorska-Śpiewak M, Kowalik-Mikołajewska B, Pluta M, Marczyńska M. Adv Clin Exp Med. 2019 Mar;28(3):313-318 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: krytyczna ocena, ostateczna akceptacja wersji do druku.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Magdaleny Pluty w powstawanie publikacji określam jako 15 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: zebranie danych, krytyczną ocenę, ostateczną akceptację wersji do druku.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Magdaleny Pluty.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



.....  
(podpis oświadczającego)



Warszawa, dn. 14.03.2022

.....  
(miejsowość, data)

Dr hab. n. med. Maria Pokorska-Śpiewak  
Klinika Chorób Zakaźnych Wiek Dziecięcego WUM

.....  
(imię i nazwisko)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Pegylated interferon and ribavirin gone but not forgotten in the era of direct-acting antivirals**. Pluta M, Pokorska-Śpiewak M, Aniszewska M, Lewandowski Z, Kowalik-Mikołajewska B, Marczyńska M. Minerva Pediatr. 2022 Feb;74(1):23-30 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: nadzór merytoryczny, krytyczna ocena, ostateczna akceptacja wersji do druku.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

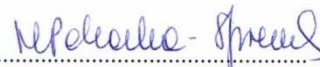
Wkład Magdaleny Pluty w powstawanie publikacji określam jako 70 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: koncepcję i projekt badania, zebranie danych, analizę i interpretację wyników, napisanie artykułu, krytyczną ocenę, ostateczną akceptację wersji do druku.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Magdaleny Pluty.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



.....  
(podpis oświadczającego)

Warszawa, dn. 14.03.2022

.....  
(miejsowość, data)

Dr n. med. Małgorzata Aniszewska  
Klinika Chorób Zakaźnych Wiek Dziecięcego WUM

.....  
(imię i nazwisko)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Pegylated interferon and ribavirin gone but not forgotten in the era of direct-acting antivirals**. Pluta M, Pokorska-Śpiewak M, Aniszewska M, Lewandowski Z, Kowalik-Mikołajewska B, Marczyńska M. Minerva Pediatr. 2022 Feb;74(1):23-30 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: krytyczna ocena, ostateczna akceptacja wersji do druku.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2,5 %.

Wkład Magdaleny Pluty w powstawanie publikacji określam jako 70 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: koncepcję i projekt badania, zebranie danych, analizę i interpretację wyników, napisanie artykułu, krytyczną ocenę, ostateczną akceptację wersji do druku.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Magdaleny Pluty.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

.....  
*Małgorzata Aniszewska*  
(podpis oświadczającego)

Warszawa, dn. 14.03.2022

.....  
(miejsowość, data)

dr n. med. Zbigniew Lewandowski  
Zakład Epidemiologii i Biostatystyki WUM

.....  
(imię i nazwisko)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Pegylated interferon and ribavirin gone but not forgotten in the era of direct-acting antivirals**. Pluta M, Pokorska-Śpiewak M, Aniszewska M, Lewandowski Z, Kowalik-Mikołajewska B, Marczyńska M. Minerva Pediatr. 2022 Feb;74(1):23-30 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: analiza statystyczna, krytyczna ocena, ostateczna akceptacja wersji do druku.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 15 %.

Wkład Magdaleny Pluty w powstawanie publikacji określam jako 70 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: koncepcję i projekt badania, zebranie danych, analizę i interpretację wyników, napisanie artykułu, krytyczną ocenę, ostateczną akceptację wersji do druku.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Magdaleny Pluty

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

*Z. Lewandowski*  
.....

(podpis oświadczającego)

Warszawa, dn. 14.03.2022

.....  
(miejsowość, data)

Dr n. med. Barbara Kowalik-Mikołajewska  
Klinika Chorób Zakaźnych Wieku Dziecięcego WUM

.....  
(imię i nazwisko)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Pegylated interferon and ribavirin gone but not forgotten in the era of direct-acting antivirals**. Pluta M, Pokorska-Śpiewak M, Aniszewska M, Lewandowski Z, Kowalik-Mikołajewska B, Marczyńska M. Minerva Pediatr. 2022 Feb;74(1):23-30 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: krytyczna ocena, ostateczna akceptacja wersji do druku.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2,5 %.

Wkład Magdaleny Pluty w powstawanie publikacji określam jako 70 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: koncepcję i projekt badania, zebranie danych, analizę i interpretację wyników, napisanie artykułu, krytyczną ocenę, ostateczną akceptację wersji do druku.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Magdaleny Pluty.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

.....  
(podpis oświadczającego)

Warszawa, dn. 14.03.2022

.....  
(miejsowość, data)

Prof. dr hab. n. med. Magdalena Marczyńska  
Klinika Chorób Zakaźnych Wieków Dziecięcego WUM

.....  
(imię i nazwisko)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Pegylated interferon and ribavirin gone but not forgotten in the era of direct-acting antivirals**. Pluta M, Pokorska-Śpiewak M, Aniszewska M, Lewandowski Z, Kowalik-Mikołajewska B, Marczyńska M. Minerva Pediatr. 2022 Feb;74(1):23-30 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: krytyczna ocena, ostateczna akceptacja wersji do druku.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Magdaleny Pluty w powstawanie publikacji określam jako 70 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: koncepcję i projekt badania, zebranie danych, analizę i interpretację wyników, napisanie artykułu, krytyczną ocenę, ostateczną akceptację wersji do druku.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Magdaleny Pluty.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



.....  
(podpis oświadczającego)

Warszawa, dn. 14.03.2022

.....  
(miejsowość, data)

Dr hab. n. med. Maria Pokorska-Śpiewak  
Klinika Chorób Zakaźnych Wieku Dziecięcego WUM

.....  
(imię i nazwisko)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **The micro-elimination approach - a new way of tackling hepatitis C in paediatric population**. Pluta M, Pokorska-Śpiewak M, Aniszewska M, Marczyńska M. Archives of Medical Science. 2021. doi:10.5114/aoms/138260 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: nadzór merytoryczny, krytyczna ocena, ostateczna akceptacja wersji do druku.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10 %.

Wkład Magdaleny Pluty w powstawanie publikacji określam jako 80 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: koncepcję i projekt badania, zebranie danych, analizę i interpretację wyników, napisanie artykułu, krytyczną ocenę, ostateczną akceptację wersji do druku.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Magdaleny Pluty.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

.....  
*Maria Pokorska-Śpiewak*

(podpis oświadczającego)



Warszawa, dn. 14.03.2022

.....  
(miejsowość, data)

Dr n. med. Małgorzata Aniszewska  
Klinika Chorób Zakaźnych Wiek Dziecięcego WUM

.....  
(imię i nazwisko)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **The micro-elimination approach - a new way of tackling hepatitis C in paediatric population**. Pluta M, Pokorska-Śpiewak M, Aniszewska M, Marczyńska M. Archives of Medical Science. 2021. doi:10.5114/aoms/138260 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: krytyczna ocena, ostateczna akceptacja wersji do druku.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Magdaleny Pluty w powstawanie publikacji określam jako 80 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: koncepcję i projekt badania, zebranie danych, analizę i interpretację wyników, napisanie artykułu, krytyczną ocenę, ostateczną akceptację wersji do druku.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Magdaleny Pluty.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

*Małgorzata Aniszewska*  
.....  
(podpis oświadczającego)

Warszawa, dn. 14.03.2022

.....  
(miejsowość, data)

Prof. dr hab. n. med. Magdalena Marczyńska  
Klinika Chorób Zakaźnych Wiekii Dziecięcego WUM

.....

(imię i nazwisko)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **The micro-elimination approach - a new way of tackling hepatitis C in paediatric population**. Pluta M, Pokorska-Śpiewak M, Aniszewska M, Marczyńska M. Archives of Medical Science. 2021. doi:10.5114/aoms/138260 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: krytyczna ocena, ostateczna akceptacja wersji do druku.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Magdaleny Pluty w powstawanie publikacji określam jako 80 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: koncepcję i projekt badania, zebranie danych, analizę i interpretację wyników, napisanie artykułu, krytyczną ocenę, ostateczną akceptację wersji do druku.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Magdaleny Pluty.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



.....  
(podpis oświadczającego)



Warszawa, dn. 14.03.2022

.....  
(miejsowość, data)

Dr hab. n. med. Maria Pokorska-Śpiewak  
Klinika Chorób Zakaźnych Wieku Dziecięcego WUM

.....  
(imię i nazwisko)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **On a straight path to HCV elimination in children - new prospects for hepatitis C treatment in Poland**. Pluta M, Pokorska-Śpiewak M, Aniszewska M, Marczyńska M. Przegl Epidemiol. 2020;74(4):662-666 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: nadzór merytoryczny, krytyczna ocena, ostateczna akceptacja wersji do druku.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10 %.

Wkład Magdaleny Pluty w powstawanie publikacji określam jako 80 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: koncepcję i projekt badania, zebranie danych, analizę i interpretację wyników, napisanie artykułu, krytyczną ocenę, ostateczną akceptację wersji do druku.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Magdaleny Pluty.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

.....  


(podpis oświadczającego)

Warszawa, dn. 14.03.2022

.....  
(miejsowość, data)

Dr n. med. Małgorzata Aniszewska  
Klinika Chorób Zakaźnych Wiekii Dziecięcego WUM

.....  
(imię i nazwisko)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **On a straight path to HCV elimination in children - new prospects for hepatitis C treatment in Poland**. Pluta M, Pokorska-Śpiewak M, Aniszewska M, Marczyńska M. Przegl Epidemiol. 2020;74(4):662-666 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: krytyczna ocena, ostateczna akceptacja wersji do druku.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Magdaleny Pluty w powstawanie publikacji określam jako 80 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: koncepcję i projekt badania, zebranie danych, analizę i interpretację wyników, napisanie artykułu, krytyczną ocenę, ostateczną akceptację wersji do druku.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Magdaleny Pluty.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Małgorzata Aniszewska

(podpis oświadczającego)

Warszawa, dn. 14.03.2022

.....  
(miejsowość, data)

Prof. dr hab. n. med. Magdalena Marczyńska  
Klinika Chorób Zakaźnych Wieku Dziecięcego WUM

.....  
(imię i nazwisko)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **On a straight path to HCV elimination in children - new prospects for hepatitis C treatment in Poland**. Pluta M, Pokorska-Śpiewak M, Aniszewska M, Marczyńska M. Przegl Epidemiol. 2020;74(4):662-666 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: krytyczna ocena, ostateczna akceptacja wersji do druku.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Magdaleny Pluty w powstawanie publikacji określam jako 80 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: koncepcję i projekt badania, zebranie danych, analizę i interpretację wyników, napisanie artykułu, krytyczną ocenę, ostateczną akceptację wersji do druku.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Magdaleny Pluty.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



.....  
(podpis oświadczającego)