

Kontrowersje wokół leczenia przewlekłych zapaleń wątroby typu B i C u dzieci

Controversy with treatment of chronic hepatitis B and C in children

Małgorzata Pawłowska

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK, Bydgoszcz

Summary: Author present pros and cons for treatment of chronic hepatitis B and C in children. The clinical course of chronic hepatitis B and C is in most of children asymptomatic, without serious liver lesions. Clinical consequences of these infectious as liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma may revealed in alter many years of life. These reasons so as safety and beneficial response of children to antiviral therapy seems to justify treatment of chronic hepatitis B and C in children.

Słowa kluczowe: przewlekłe zapalenie wątroby typu B i typu C • dzieci • leczenie

Key words: chronic hepatitis B and C • children • treatment

Adres do korespondencji: Małgorzata Pawłowska, Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK, ul. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz, Polska, e-mail: kikchzak@cm.umk.pl

Pomimo wprowadzenia masowych szczepień ochronnych przeciw wzv B, nowoczesnych metod diagnostycznych oraz nowych leków przeciwwirusowych, przewlekłe zakażenia HBV i HCV stanowią nadal poważny problem epidemiologiczny i kliniczny.

Ich konsekwencje w postaci przewlekłego zapalenia wątroby, marskości i raka pierwotnego przyczyniają się do coraz wyższej liczby przypadków niewydolności wątroby i zgonów z tego powodu. Szacuje się, że spośród około 350 milionów ludzi zakażonych przewlekłe HBV 15–20% umrze w konsekwencji klinicznych następstw tego zakażenia. Wśród zakażonych HCV, gdzie przewlekłe zapalenie wątroby rozwija się u około 75%, marskość wątroby czy rak wątrobowokomórkowy występują u około 20–30%, a przewlekłe zakażenie HCV z postępującą niewydolnością wątroby stanowi główną przyczynę transplantacji wątroby u dorosłych.

Z historii naturalnej zakażenia HBV wynika, że istotnym czynnikiem prognostycznym rozwoju przewlekłego zapalenia wątroby typu B jest wiek, w którym dochodzi do zakażenia pierwotnego. Przewlekłe zapalenie wątroby rozwija się u ponad 95% noworodków zakażonych perinatalnie HBV, podczas gdy dotyczy ono zaledwie 10–15% zakażonych HBV w wieku dorosłym. Ma to istotne znaczenie zwłaszcza w krajach, w których obowiązkowe szczepienia przeciw HBV wprowadzono stosunkowo niedawno i nie zawsze przestrzega się obowiązku immunoprofilaktyki czynno-biernej u noworodków matek zakażonych HBV. Pacjenci wertykalnie zakażeni HBV oprócz ryzyka rozwoju niekorzystnych następstw

klinicznych stwarzają także zagrożenie epidemiologiczne, stanowiąc rezerwuar wirusa.

Opublikowane niedawno badania amerykańskie wykazały, że w latach 1990–2002 zapadalność na wzv B wśród pacjentów poniżej 19. roku życia obniżyła się prawie 10-krotnie, nadal jednak pozostała wyższa wśród nastolatków [1]. Podobnie w Polsce powszechne szczepienia p/wzv B wszystkich noworodków oraz profilaktyka czynno-bierna u dzieci matek zakażonych HBV przyczyniły się do istotnego zmniejszenia zapadalności na wzv B w porównaniu do okresu przed wprowadzeniem szczepień. Prewencja zakażeń perinatalnych HBV skutkuje także zmniejszeniem liczby zakażeń horyzontalnych. Wyższa zapadalność wśród nastolatków odzwierciedla podatność na zakażenie HBV w nie w pełni przeszczepionej populacji, co więcej nastolatki stanowią grupę osób wstępujących w wiek aktywności seksualnej, co stwarza duże ryzyko transmisji zakażenia HBV tą drogą. We wspomnianym badaniu amerykańskim wyższą zapadalność na wzv B obserwowano także wśród imigrantów oraz dzieci adoptowanych zza granicy. Zrozumiałe, że stanowią oni w USA grupę ryzyka tych zakażeń wśród dzieci. Należy dodać, że w tym kraju zgodnie z rekomendacjami ACIP profilaktykę czynno-bierną zakażeń HBV stosuje się także u noworodków matek o nieznanym statusie serologicznym [2].

Do zakażeń perinatalnych może dochodzić zarówno u dzieci matek, które chorują na ostre wzv B podczas ciąży jak i noworodków matek zakażonych przewlekłe HBV. Ryzyko transmisji wertykalnej zakażenia jest wyższe w przypadku ostrego



wzw w ciąży, szczególnie w okresie okołoporodowym, obecności antygeny HBe oraz wysokiej wirerii HBV u matki. Częstość transmisji przełożyskowej wirusa u matek przewlekle zakażonych HBV szacuje się na 5–15%. Na podstawie badań komórek łożyska wykazano, że podanie szczepionki nie hamuje transmisji HBV, stąd uzasadniony obowiązek podawania noworodkom tych matek oprócz szczepionki również immunoglobuliny anty-HBs [3]. U noworodków ekspozowanych wewnątrzmacicznie na antygeny HBV dochodzi do indukcji tolerancji immunologicznej i w konsekwencji przewlekłego nosicielstwa HBV.

Przewlekle zapalenie wątroby rozwija prawie 90% niemowląt i małych dzieci zakażonych HBV. Trwała replikacja nawet na niewielkim poziomie wydaje się pozostawać największym rezerwuarem HBV, zwłaszcza, że przebieg choroby u dzieci jest najczęściej bezobjawowy przez wiele lat [4]. Dzieci zakażone HBV we wczesnym okresie życia obciążone są wysokim ryzykiem rozwoju niekorzystnych następstw klinicznych, które ujawniają się w wieku nastoletnim lub dorosłym.

Te obserwacje skłaniają do wczesnego wdrażania leczenia zakażeń HBV, pomimo że niejednokrotnie wykładniki biochemiczne i histopatologiczne choroby nie są zaawansowane.

Obecnie spośród leków stosowanych w terapii tych zakażeń, do leczenia dzieci zarejestrowano 2 leki: interferon i lamiwudynę.

W Polsce, zgodnie z wytycznymi Narodowego Funduszu Zdrowia dla leczenia dzieci chorych na przewlekle zapalenie wątroby typu B przewidziano jedynie interferon rekombinowany. Kilkunastoletnie doświadczenia stosowania tego leku wskazują, że jako lek I rzutu był on dobrze tolerowany, a jego skuteczność mierzona uzyskaniem serokonwersji w układzie HBeAg/anty-HBe lub eliminacji wirerii HBV wynosiła od 26–58% i była wyższa niż u dorosłych [5–8].

W badaniach oceniających skuteczność 12-miesięcznego leczenia dzieci lamiwudyną częstość serokonwersji w układzie HBe/anty-HBe wynosiła średnio 35%. Terapia tym analogiem jest praktycznie pozbawiona działań niepożądanych, obciążona jednak ryzykiem nawrotu wirerii HBV i aktywności biochemicznej choroby po odstawieniu leczenia jak też wystąpienia mutacji YMDD [5,8,9].

Opublikowane w 2006 roku pilotażowe badania zastosowania terapii kombinowanej lamiwudyną i interferonem alfa u dzieci pochodzenia azjatyckiego zakażonych wertykalnie HBV wskazują na możliwość uzyskania serokonwersji w układzie HBs/anty-HBs i negatywizacji wirerii HBV w tej uznawanej za „nie odpowiadającą na leczenie” grupie pacjentów [10].

Wśród leków stosowanych na świecie w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B znajdują się interferon pegylowany, adefowir i entekawir. Wieloośrodkowe badania międzynarodowe potwierdziły ich wysoką skuteczność w leczeniu pacjentów zakażonych HBV. Interferon pegylowany alfa-2a – postać o przedłużonym działaniu i wyższej skuteczności wprowadzono w Polsce do leczenia pzw B u dorosłych w roku 2006. Dotąd nie opublikowano wyników badań oceniających skuteczność pegylowanego interferonu u dzieci chorych na pzw B. Własne doświadczenia z zastosowaniem pegylowanego interferonu alfa-2a u nastolatków wskazują

na jego dobrą tolerancję. Obniżenie wirerii HBV do granic niewykrywalności po 4 tygodniach leczenia obserwowano u 6 spośród 13 leczonych.

W Polsce żaden spośród analogów nukleozydowych nie został dopuszczony do stosowania u dzieci, w USA lekiem zarejestrowanym do leczenia zakażeń HBV u dzieci jest lamiwudyna. Największe kontrowersje dotyczące kwalifikacji do leczenia dzieci zakażonych HBV związane są z bezobjawowym przebiegiem i niewielkim nasileniem zmian histopatologicznych w wątrobie. Część badaczy stoi na stanowisku uwzględniania obrazu histopatologicznego wątroby w kwalifikacji do leczenia. Biorąc pod uwagę krótki czas zakażenia i wytworzenie stanu tolerancji HBV, co zapobiega mediowanemu przez układ immunologiczny uszkodzeniu zakażonych hepatocytów i tłumaczy niewielkie zmiany histopatologiczne w wątrobie dzieci zakażonych HBV, wydaje się zasadne kwalifikowanie do leczenia w oparciu o obecność i wysokość wirerii HBV, wykładniki serologiczne zakażenia oraz aktywność biochemiczną choroby. Słuszność takich poglądów zgodna jest ze współczesnymi standardami leczenia zakażeń HBV, a potwierdza je wyższa skuteczność leczenia obserwowana u młodszych dzieci. Wczesne leczenie gwarantuje wyższą skuteczność, co spełnia również rolę profilaktyki zdrowotnej szczególnie istotne w tej grupie wiekowej. Leczenie dzieci zakażonych HBV ma przede wszystkim na celu zahamowanie replikacji HBV i w konsekwencji zapobieganie marskości i karcynogenezie.

Analogiczne cele ma leczenie przewlekłych zakażeń HCV, które stanowią znacznie większy problem hepatologii dziecięcej. Systematycznie wzrasta liczba nowych zakażeń tej etiologii u dzieci. Przebieg tych zakażeń, podobnie jak etiologii HBV jest bezobjawowy, najczęściej z prawidłową lub okresowo podwyższoną aktywnością ALAT i mało zaawansowanymi zmianami w wątrobie.

Niektórzy badacze uważają, że przebieg choroby etiologii HCV ma ścisły związek z drogą zakażenia, przy czym zdecydowanie gorszym rokowaniem obciążone są zakażenia wertykalne. Wyróżniają oni trzy modele przebiegu zakażenia HCV u dzieci zakażonych wertykalnie: z samoistną eliminacją wirerii, bezobjawowe z okresową replikacją HCV oraz przewlekle aktywne zapalenie wątroby [11]. Według Jonas od 20–45% zakażeń HCV u dzieci może zakończyć się spontanicznym wyzdrowieniem, ale w przypadkach zakażeń przed 20 rokiem życia objawy zaawansowanej choroby wątroby ujawniają się po około 30 latach [12]. Z historii naturalnej choroby wynika jej wysoka progresja do przewlekłego zapalenia wątroby, marskości i raka wątrobowo-komórkowego, aczkolwiek występują one niezwykle rzadko przed 20-tym rokiem życia.

W leczeniu wzw typu C u dzieci pojawiają się dylematy nieobecne u dorosłych. Niektórzy uważają, iż wolny przebieg historii naturalnej tych zakażeń pozwala na bagatelizowanie rangi problemu. Kolejną kontrowersją jest formalne podejście do leczenia, w wyniku którego u dzieci nie można stosować leków, których rejestracja dotyczy wyłącznie dorosłych. W ten sposób uniemożliwia się ekstrapolację wyników badań klinicznych przeprowadzonych u dorosłych, pozabawiając najmłodsze grupy wiekowe dostępu do nowych generacji farmaceutyków.

Główną przesłanką do leczenia dzieci zakażonych HCV jest trudność wczesnego prognozowania zejścia choroby w świetle jej poważnych następstw. Kolejnym argumentem „za le-

zeniem” jest jego wysoka skuteczność w tej grupie wiekowej i dobra tolerancja. Zwolennicy nihilizmu terapeutycznego wskazują, że większość dzieci nigdy nie rozwinie poważnych następstw chorobowych, a dobra tolerancja nie daje gwarancji uniknięcia trudnych do przewidzenia, odległych działań niepożądanych [13]. W tym kontekście poprawa sytuacji epidemicznej ma dla nich drugorzędne znaczenie. Mniej kontrowersji wzbudza leczenie zakażonych genotypem 2 i 3 HCV, które jest krótkie i szczególnie wysoko skuteczne (do 100%). W przypadkach zakażeń genotypem 1 HCV należy indywidualnie rozważyć wszystkie wskazania i przeciwwskazania do leczenia. Leczenie jest wskazane u dzieci z wysoką replikacją HCV, bardziej zaawansowanymi zmianami histopatologicznymi w wątrobie, czy podwyższoną aktywnością biochemiczną choroby, czyli w przypadkach potwierdzonego pzw C. Standardem nadal jest terapia skojarzona interferonem rekombinowanym i rybawiryną, pojawiają się już prace dotyczące stosowania u dzieci pegylowanego interferonu z rybawiryną [14–16]. Co najmniej trzy argumenty przemawiają za potrzebą podjęcia tego typu terapii u dzieci: wyższa niż w grupie dorosłych skuteczność leczenia mierzona uży-

skaniem trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) przy zastosowaniu standardowego interferonu i rybawiryny; lepsza tolerancja leku w kontekście rzadszych i mniej wyrażonych działań niepożądanych oraz zapewnienie pacjentowi wyższej jakości życia w wyniku zredukowanej liczby iniekcji.

Pacjenci w wieku rozwojowym stanowią szczególną grupę, w której główne działania leżą w profilaktyce zdrowotnej. Wczesne leczenie zakażeń HBV i HCV u dzieci stwarza największe możliwości eradykacji tych zakażeń, a tym samym profilaktyki niekorzystnych następstw klinicznych w postaci marskości wątroby i pierwotnego raka tego narządu. Biorąc przede wszystkim pod uwagę zachęcające wyniki leczenia u dorosłych, wydaje się jak najbardziej uzasadnione podjęcie próby leczenia pacjentów pediatrycznych z przewlekłym zapaleniem wątroby etiologii HBV i HCV z zastosowaniem aktualnie najnowocześniejszych metod terapeutycznych. Należą do nich terapie pegylowanym interferonem oraz nowoczesnymi analogami nukleozydowymi i nukleotydomi w zakażeniach HBV oraz terapia skojarzona pegylowanym interferonem i rybawiryną w przypadku zakażeń HCV.

Piśmiennictwo:

- Centers for Disease Control and Prevention: Acute hepatitis B among children and adolescents – United States 1990–2002. *MMWR*, 2004; 53: 1015–18
- A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep*, 2005; 54: 1–31
- Xu DZ, Yan YP, Zou S et al: Role of placental tissues in the intrauterine transmission of hepatitis B virus. *Am J Obstet Gynecol*, 2001; 185: 981–87
- Befeler AS, Di Bisceglie AM: Hepatitis B. *Infect Dis Clin North Am*, 2000; 14: 617–32
- Pawłowska M, Halota W: Charakterystyka zakażeń HBV i HCV wśród dzieci. *Med Sci Rev Hepatologia*, 2006; 6: 17–20
- Wojnarowski M: Polski program interferonowy leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B. Koncepcja, realizacja i efekty. *Pediatrics Współczesna*, 2005; 2: 81–153
- Kobak GE, MacKenzie T, Sokol RJ i wsp: Interferon treatment for chronic hepatitis B: enhanced response in children 5 years old and younger. *J Pediatr*, 2004; 145: 340–45
- Elisofon SA, Jonas MM: Hepatitis B and C in Children: Current Treatment and Future Strategies. *Clin Liv Dis*, 2006; 10: 133–48
- Slovik MK, Jhaveri R: Hepatitis B and C Viruses in Infants and Young Children. *Semin Pediatr Infect Dis*, 2005; 16: 296–305
- D’Antiga MD, Aw M, Atkins M et al: Combined lamivudine/interferon-alpha treatment in “immunotolerant” children perinatally infected with hepatitis B: a pilot study. *J Pediatr*, 2006; 148: 228–33
- 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: 515–25
- Jonas M: Hepatitis C in children. *Hepatology Rev*, 2004; 1: 32–38
- Casiraghi MA, De Paschale M, Romano L et al: Long-term outcome (35 years) of hepatitis C after acquisition of infection through mini transfusions of blood given at birth. *Hepatology*, 2004; 39: 90–96
- Wirth S, Lang T, Gehring S et al: Recombinant alfa-interferon plus ribavirin therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2002; 36: 1280–84
- Gonzales-Peralta RP, Kelly DA, Haber B et al: Interferon alfa-2b in combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children: efficacy, safety and pharmacokinetics. *Hepatology*, 2005; 42: 1010–18
- Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T et al: Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2005; 41: 1013–18

