

Sławomir Chlabicz

ZAGROŻENIA ZWIĄZANE Z ZAKAŻENIEM WZW A U OSÓB Z WZW C I MOŻLIWOŚCI ZAPOBIEGANIA

Zakład Medycyny Rodzinnej i Pielęgniarstwa Środowiskowego Akademii Medycznej
w Białymstoku
Kierownik: Agnieszka Borzuchowska

Praca omawia ryzyko zachorowania na wirusowe zapalenie wątroby typu A (wzw A) u osób z wirusowym zapaleniem wątroby typu C (wzw C) oraz wystąpienia groźnych dla życia powikłań. Analizie poddano immunogenność i bezpieczeństwo stosowania szczepień przeciw wzw A w wymienionej grupie chorych.

Słowa kluczowe: szczepienia, wzw A, wzw C

Key words: vaccinations, hepatitis A, hepatitis C

WSTĘP

Wirus zapalenia wątroby typu C (HCV) należy do najważniejszych czynników etiologicznych przewlekłego zapalenia wątroby. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) ok. 170 milionów ludzi na świecie jest zakażonych tym wirusem. W Polsce, według szacunkowych danych, zakażonych HCV może być ok. 1,4% populacji, czyli ponad 500 000 osób (1). Ze względu na przewlekły i skąpoobjawowy przebieg choroby, większość zakażeń pozostaje nie wykryta.

Do zakażenia dochodzi najczęściej drogą parenteralną, poprzez stosowanie środków odurzających dożylnie, zabiegi medyczne związane z przerwaniem ciągłości naturalnych barier organizmu, ekspozycję na skaleczenie pracowników służby zdrowia. W przeszłości (przed 1992 r.) częstą drogą zakażenia była transfuzja krwi i/lub produktów krwiopochodnych. Przeniesienie zakażenia z matki na płód jest możliwe, ale występuje sporadycznie. Rzadko dochodzi również do zakażenia partnera seksualnego (2). Wiele osób z wzw C nie podaje w wywiadzie żadnego czynnika ryzyka – większość z nich najprawdopodobniej uległa nieświadomie przypadkowej ekspozycji na zakażoną krew.

Szacuje się, że u 55–85% ludzi zakażonych HCV rozwija się postać przewlekła wzw, charakteryzująca się stanem zapalnym, a następnie martwicą hepatocytów, włóknieniem i ostatecznie, u części chorych, marskością. Marskość pojawia się po 20 latach u około 2–30% osób (3, 4). Czynnikiem przyspieszającym rozwój choroby są nadmierne spożycie alkoholu, a także współzakażenie innymi wirusami, takimi jak wirus zapalenia wątroby typu B (HBV) oraz ludzki wirus upośledzenia odporności (HIV) (5). Zmniejszenie ryzyka

wystąpienia niewydolności wątroby w przebiegu wzv C polega na wdrożeniu leczenia przeciwwirusowego (interferon i rybawiryna) oraz ograniczeniu czynników dodatkowo uszkadzających wątrobę. Zalecane działania to eliminacja spożycia alkoholu oraz przeprowadzenie szczepień ochronnych przeciw wzv A i B.

W Polsce obserwuje się od końca lat siedemdziesiątych zmniejszenie liczby zachorowań na wzv A. Według danych Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie liczba rejestrowanych zachorowań na wzv A zmniejszyła się z 10,47/100 000 w 1997 r. do 1,91/100 000 ludności w 2001 r. (6, 7). Obniżyła się również częstość występowania markerów przebytego zakażenia HAV, zwłaszcza u osób młodych (6, 8).

Zakażenie HAV szerzy się głównie drogą fekalno-oralną poprzez spożycie zanieczyszczonej wody, pożywienia. Wirus jest wydalany z kałem na 1–2 tygodnie przed wystąpieniem objawów klinicznych choroby i chorzy mogą w tym okresie stanowić źródło zakażenia dla innych. W okresie wirerii istnieje również ryzyko zakażenia drogą parenteralną poprzez krew, stąd możliwość zakażenia w następstwie transfuzji (9).

U osób zdrowych większość zakażeń HAV przebiega bezobjawowo lub łagodnie. Rzadko występują postaci ciężkie z cholestazą i nawrotami. Najpoważniejszym powikłaniem, obarczonym 80% śmiertelnością, jest piorunujące zapalenie wątroby (*hepatitis fulminans*). Ogólna śmiertelność wśród osób z wzv A jest szacowana na 0,14–0,2% (10, 11). Jednym z zasadniczych czynników mających wpływ na kliniczną postać zakażenia jest wiek pacjenta. U większości dzieci poniżej 6 roku życia zakażenie przebiega bezobjawowo, podczas gdy u zakażonych HAV dzieci starszych i u dorosłych dominuje postać żółtaczkowa (u ponad 70%) (12). Ryzyko wystąpienia piorunującego zapalenia wątroby w przebiegu zakażenia HAV rośnie u osób w podeszłym wieku oraz ze współistniejącymi schorzeniami wątroby. Aktualnie, dzięki wprowadzeniu szczepionki, istnieje możliwość czynnego zapobiegania zakażeniom HAV. Szczepienia przeciw wzv A i B u osób z wzv C zalecają w Stanach Zjednoczonych: Centrum Kontroli Chorób i Prewencji (CDC) oraz Narodowe Instytuty Zdrowia (NIH) (13, 14).

Przed wdrożeniem szczepień przeciw wzv A u osób z przewlekłym wzv C warto rozważyć takie elementy jak: wrażliwość na zakażenie HAV, ryzyko zakażenia HAV, ryzyko wystąpienia groźnych powikłań w przypadku nadkażenia HAV, skuteczność i bezpieczeństwo stosowanych szczepień w populacji docelowej.

RYZYKO ZAKAŻENIA HAV U OSÓB Z WZW C

Droga fekalno-oralna stanowi główną drogę rozprzestrzeniania się wirusa HAV. Do rzadkości należy przeniesienie zakażenia drogą parenteralną – opisano zachorowania grupowe wśród narkomanów przyjmujących środki odurzające dożylnie oraz wśród biorców krwi i preparatów krwiopochodnych (15, 16).

Ryzyko zachorowania na wzv A wśród osób zakażonych HCV jest podobne jak w populacji ogólnej. Potwierdzają to wyniki badań osób z wzv C w województwie podlaskim, w których wykazano zbliżoną częstość przebytych zakażeń HAV wśród osób z przewlekłym wzv C (69,1%) i osób zdrowych (63,6%) (8). Jednak w grupie chorych z wzv C poniżej 35 roku u większości z nich (61,5%) nie stwierdzano przeciwciał anti-HAV. Należy dodać, że w cytowanym badaniu, wśród osób z wzv C nie było osób uzależnionych od środków odurzających, wśród których częstość występowania przebytego zakażenia HAV może być wyższa niż w populacji ogólnej.

Na fakt większego ryzyka zakażenia HAV u narkomanów wskazują badania Villano i wsp. (17), którzy obecność anty-HAV stwierdzili u 66% spośród 300 badanych narkomanów i tylko u 14% w grupie kontrolnej złożonej z 300 zdrowych osób. U osób uzależnionych od środków odurzających zwiększone ryzyko zachorowania na wzw A może być następstwem stosowania zanieczyszczonych igieł i zakażenia drogą parenteralną, ale jest bardziej prawdopodobne, że jest ono następstwem nieprzebrzegania zasad higieny i zakażenia drogą pokarmową. Wskazuje na to brak zależności między występowaniem przeciwciał anty-HAV, a długością okresu uzależnienia od środków odurzających stosowanych dożylnie, a także brak korelacji między obecnością przeciwciał anty-HAV i występowaniem markerów wzw B i C, chorób przenoszonych głównie drogą parenteralną. Analizując ryzyko zakażenia HAV u osób z wzw C należy zwrócić uwagę na możliwość częstego kontaktu między chorymi z zapaleniami wątroby o różnej etiologii w oddziałach szpitalnych. Kilka czynników może być odpowiedzialnych za względnie rzadkie występowanie szpitalnych zakażeń HAV. Większość chorych z wzw A trafia do szpitala w okresie żółtaczkowym, gdy już nie są zakaźni. Ponadto większość populacji dorosłej posiada przeciwciała wskutek przebytego kontaktu z HAV (8).

NASTĘPSTWA ZAKAŻENIA HAV U OSÓB Z WZW C

Na zagrożenie związane z zakażeniem HAV u osób z wcześniejszym uszkodzeniem wątroby wskazują dane Centrum Kontroli Chorób (CDC) w Atlancie. W latach 1983–1988 łączna liczba zarejestrowanych przez CDC przypadków wzw A wynosiła 115 551. Stwierdzono 27 zgonów wśród 231 chorych (11,7%) ze współistniejącym zakażeniem HBV i 274 zgony u 115 320 osób (0,2%) bez zakażenia HBV. Śmiertelność spowodowana zakażeniem HAV u chorych ze współistniejącym zakażeniem HBV była więc 58-krotnie wyższa. Podkreślenia wymaga również fakt, że ponad 70% spośród wszystkich 381 zgonów w następstwie zakażenia HAV wystąpiło u osób powyżej 49 roku życia (11).

Dane dotyczące przebiegu wzw A u osób z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B uzyskano w wyniku analizy epidemii w Szanghaju w 1988 roku. Epidemia wywołana spożyciem małż doprowadziła do zachorowania 310 746 osób i zgonu 47 osób (ogólna śmiertelność 0,015%). Obliczono, że śmiertelność wśród osób z wcześniejszym zakażeniem HBV wynosiła 0,05% i była ponad 5-krotnie wyższa niż wśród osób bez zakażenia HBV (0,009%) (11).

W prospektywnym badaniu we Włoszech obserwowano 482 pacjentów z przewlekłym wzw C przez średnio 86 miesięcy. W tym okresie nadkażenie HAV wystąpiło u 17 pacjentów (3,9%). Tylko u 10 spośród 17 chorych (59%) nadkażenie przebiegało bez powikłań. U 7 chorych (41%) nadkażenie doprowadziło do wystąpienia piorunującego zapalenia wątroby, które w 6 przypadkach (35% wszystkich osób z nadkażeniem HAV i wzw C) zakończyło się zgonem. Badanie histopatologiczne wątroby wykonane przed nadkażeniem HAV u 6 osób, które zmarły, wskazywało na przewlekłe zapalenie wątroby, ale nie stwierdzano cech marskości wątroby (18). Koff (19) uważa, że ze względu na brak zależności między stopniem zaawansowania wzw C a ryzykiem wystąpienia piorunującego zapalenia wątroby, wszystkie osoby zakażone HCV należy uważać za kandydatów do szczepień przeciw wzw A.

Nie wszystkie doniesienia potwierdzają tak wysoką śmiertelność w przebiegu nadkażenia HAV u osób z wzw C. Np. nie stwierdzono żadnego zgonu wśród 75 zakażonych HAV narkomanów z wzw C w Finlandii (20). W Szwajcarii w latach 1988–1998 analizie podda-

no 5162 przypadki zachorowań na ostre wzv A. Wśród 199 osób z ostrym wzv A posiadających również przeciwciała anty-HCV zgonów nie odnotowano (21).

IMMUNOGENNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA SZCZEPIONKI ANTY-HAV U OSÓB Z WZW C

Dane dotyczące immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki przeciw wzv A u osób z wzv C pochodzą z dużego prospektywnego wielośrodkowego badania obejmującego 104 osoby z wzv C (22). Inaktywowaną szczepionkę (HAVRIX) podawano według typowego schematu – dwie dawki 1440 j ELISA/ml w odstępie 6-miesięcznym. Szczepionka okazała się wysoce immunogenna. Serokonwersję definiowaną jako miano HAV ≥ 33 IU/ml w 7 miesiącu badania uzyskano u 94,3% osób z wzv C i u 98,2% osób zdrowych. Chociaż odsetek serokonwersji był zbliżony w obu grupach, to średnie miano przeciwciał było niemal 3-krotnie niższe u osób z wzv C, w porównaniu do grupy kontrolnej (odpowiednio 467 i 1315 mIU/ml).

Mniej danych dotyczy zastosowania szczepionki u osób z zaawansowaną chorobą wątroby (marskość) i po transplantacji wątroby. Stark i wsp. (23) poddali szczepieniom 39 chorych po przeszczepie wątroby, uzyskując serokonwersję u 97% chorych. Średnie miano przeciwciał u chorych było zbliżone do uzyskanego u osób zdrowych (odpowiednio 1306 i 1506 mIU/ml). Jedyną zaobserwowaną różnicą był brak serokonwersji po pierwszej dawce u większości osób po przeszczepie (u zdrowych serokonwersja po podaniu pierwszej dawki występuje zwykle u powyżej 90% osób).

Z uwagi na fakt, że dane na temat immunogenności szczepionki w zaawansowanym stadium wzv C są nieliczne – zasadne wydaje się możliwie wcześnie rozpoczynanie szczepień, najlepiej w chwili rozpoznania choroby.

Bezpieczeństwo stosowania szczepionki u osób z wzv C wykazano w cytowanym wcześniej wielośrodkowym badaniu (22). Po podaniu 200 dawek szczepionki nie odnotowano poważnych reakcji poszczepiennych. Odczyn miejscowy wystąpił w podobnym odsetku, co u osób zdrowych. Stwierdzono natomiast istotnie wyższy odsetek ogólnych odczynów niepożądanych, co według autorów może być uwarunkowane częstszym występowaniem dolegliwości typu osłabienia u wszystkich chorych z wzv C. Szczepienie nie zaburzało czynności hepatocytów – parametry biochemiczne określające czynność wątroby pozostawały stabilne w trakcie cyklu szczepień.

Długość okresu ochronnego zapewnionego przez szczepienie nie jest znana – doświadczenia ze szczepionką nie przekraczają 10 lat. Wiadomo, że zachorowania na jawne klinicznie wzv A, u osób z udokumentowaną serokonwersją po szczepieniu, są niezwykle rzadkie. Modele tworzone w oparciu o analizę zmniejszania się miana przeciwciał u osób zdrowych sugerują, że odporność poszczepienna może trwać 25–50 lat. Ponadto wykazano, że u osób z niewykrywalnymi przeciwciałami po szczepieniu, podanie dawki przypominającej prowadzi do uzyskania odpowiedzi typu anamnesticznego. Obserwacje te sugerują, że komórki pamięci pozwolą na ochronę przed zakażeniem w przypadku ekspozycji (24).

PODSUMOWANIE

- u zakażonych HCV należy zalecić szczepienie ochronne przeciw wzv A (skojarzona szczepionka Twinrix umożliwia jednoczesne uodpornienie przeciw wzv A i B),

- ryzyko zakażenia HAV wśród osób z wzw C jest podobne jak w populacji ogólnej (wyższe jest ryzyko zachorowania wśród uzależnionych od środków odurzających),
- nadkażenie HAV u osoby z wzw C obarczone jest wyższym ryzykiem wystąpienia piorunującego zapalenia wątroby i zgonu,
- szczepienia najlepiej jest przeprowadzić w momencie rozpoznania wzw C,
- odpowiedź poszczepienna jest najprawdopodobniej długotrwała, nie ustalono czy i kiedy potrzebna jest dawka przypominająca,
- szczepienie nie pogarsza funkcji wątroby.

S Chlabicz

RISKS ASSOCIATED WITH HEPATITIS A INFECTION IN PATIENTS WITH HEPATITIS C AND OPPORTUNITIES FOR PROPHYLAXIS

SUMMARY

Patients with chronic hepatitis C remain at risk of acquiring hepatitis A infection and additional liver injury. The estimated risk of HAV infection in HCV patients is similar to that in general population but may be higher in anti-HCV positive drug users. Despite some controversies available data indicate that hepatitis A infection is associated with much higher incidence of hepatitis fulminans and mortality rate in individuals with pre-existing liver disease. In Poland about 60 % of all HCV-infected adults have natural immunity to HAV, however majority of those under 35 years majority remains unprotected. Currently available inactivated HAV vaccine proved to be highly immunogenic and safe in patients with hepatitis C. The vaccination should be administered in each unprotected patient upon diagnosis of HCV infection.

PIŚMIENNICTWO

1. World Health Organization. Hepatitis C: global prevalence. *Weekly Epidemiological Record* 1997;72:341–8.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR* 1998;47:1–39.
3. Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. *Irish Hepatology Research Group. N Engl J Med* 1999;340:1228–33.
4. Poynard T, Bedossa P, Opolon P, i in. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997;349:825–32.
5. Consensus Panel. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. *J Hepatol* 1999;30: 956–61.
6. Cianciara J. Hepatitis A shifting epidemiology in Poland and Eastern Europe. *Vaccine* 2000;18: S68–70.
7. Państwowy Zakład Higieny. Meldunki roczne o zachorowaniach na choroby zakaźne, zatruciach i zakażeniach szpitalnych zgłoszonych w 1997 i 2001 roku.
8. Chlabicz S, Grzeszczuk A. Przewlekłe zapalenie wątroby typu C a ryzyko zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu A. *Przeegl Epidemiol* 2001;55:281–6.
9. Battegay M, Gust ID, Feinstone SM. Hepatitis A virus. W Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. red. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Wyd. 4. New York, Edinburgh, London, Madrid, Melbourne, Milan, Tokyo; Churchill Livingstone; 1994: 1636–56.
10. McNeill M, Hoy JF, Richards MJ, i in. Etiology of fatal hepatitis in Melbourne. *Med J Aust* 1984; 2:637–40.

11. Keeffe EB. Is hepatitis A more severe in patients with chronic hepatitis B and other chronic liver diseases. *Am J Gastroenterol* 1995;90:201–5.
12. Ciocca M. Clinical course and consequences of hepatitis A infection. *Vaccine* 2000;18:S71–4.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Hepatitis A through active or passive immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 1996;45:1–30.
14. NIH consensus development conference targets prevention and management of hepatitis C. *Am Fam Physician* 1997;56:959–61.
15. Soucie JM, Robertson BH, Bell B, i in. Hepatitis A virus infections associated with clotting factor concentrate in the United States. *Transfusion* 1998;38:573–9.
16. O'Donovan D, Cooke RP, Joce R, i in. An outbreak of hepatitis A amongst injecting drug users. *Epidemiol Infect* 2001;127:469–73.
17. Villano SA, Nelson KE, Vlahov D, i in. Hepatitis A among homosexual men and injection drug users: more evidence for vaccination. *Clin Infect Dis* 1997;25:726–8.
18. Vento S, Garofano T, Renzini C, i in. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;338:286–90.
19. Koff R. Risks associated with hepatitis A and hepatitis B in patients with hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2001;33:20–6.
20. Leino T, Pebody R, Leinikki P. Hepatitis associated with hepatitis A superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;338:1772.
21. Helbling B, Renner EL, Kammerlander R.: Acute hepatitis A in patients with chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1999;17:131:314.
22. Keeffe E, Iwarson S, McMahon BJ, i in. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 1998;27:881–6.
23. Stark K, Gunther M, Neuhaus R, i in. Immunogenicity and safety of hepatitis A vaccine in liver and renal transplant recipients. *J Infect Dis* 1999;180:2014–7.
24. Wiens BL, Bohidar NR, Pigeon JG, i in. Duration of protection from clinical hepatitis A disease after vaccination with Vaqta. *J Med Virol* 1996;49:235–41.

Adres autora:

Sławomir Chlabicz

Zakład Medycyny Rodzinnej i Pielęgniarstwa Środowiskowego
Akademii Medycznej w Białymstoku

ul. Mieszka I 4B, 15-054 Białystok

tel. (0-prefiks-85) 7326 820, fax: (0-prefiks-85) 7327 848

e-mail: schlabicz@poczta.onet.pl