

*Wojciech Służewski, Iwona Mozer-Lisewska, Magdalena Figlerowicz,
Arleta Kowala-Piaskowska, Monika Służewska*

WSPÓŁCZESNE TRENDY I PIERWSZE DOŚWIADCZENIA KLINICZNE W TERAPII PRZEWLEKŁEGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C U DZIECI Z ZASTOSOWANIEM PEGYLOWANEGO INTERFERONU ALFA I RYBAWIRYNY

Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej
Wydział Lekarski I AM w Poznaniu
Kierownik Kliniki: Wojciech Służewski

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C stanowi obecnie wiodący problem kliniczno-terapeutyczny w hepatologii zakaźnej pediatrii. Autorzy analizują wyniki najnowszych badań w zakresie terapii skojarzonej pzw C z zastosowaniem pegylowanego interferonu alfa i rybawiryny oraz analizują wskazania do podjęcia tego typu terapii u dzieci i młodzieży.

Słowa kluczowe: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, dzieci, leczenie skojarzone, pegylowany interferon, rybawiryna

Key words: viral hepatitis type C, children, treatment, pegylated interferon alpha, ribavirin

Począwszy od końca lat 90-tych w pediatrii hepatologii zakaźnej obserwowano zjawisko stopniowego zmniejszania się liczby chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B oraz pojawienie się szybko narastającej liczby przypadków przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pzw C). Profil dzieci zakażonych wirusem C zapalenia wątroby (HCV) obejmował głównie chorych onkologicznie oraz zakażonych wertykalnie (1-4).

Niewielka liczba chorych pediatricznych rozproszonych w wielu ośrodkach oraz szeregu elementów klinicznych m.in. rzadko występujące objawy ostrego zapalenia wątroby, dobry stan ogólny dzieci z pzw C, brak dłuższej niż kilkuletnia retrospekcji, były przyczyną trudności w ocenie dynamiki choroby u dzieci oraz jej ewolucji klinicznej i histopatologicznej. Pomimo pojawienia się kilku prac w oparciu o niewielką liczbę przypadków, podkreślających łagodny przebieg pzw C u dzieci, a tym samym poddających w wątpliwość celowość podejmowania leczenia w tej grupie wiekowej, takie próby były jednak podejmowane w wielu ośrodkach krajowych i zagranicznych. Stanowiły one podstawę do dalszego dynamicznego rozwoju doświadczenia kliniczno-terapeutycznego w zakresie pzw C u dzieci (5,6)

Początkowo prowadzono leczenie z zastosowaniem interferonu alfa (INF) w monoterapii wg schematu 3 MU podskórnie 3x w tygodniu przez 6, a potem 12 miesięcy.

Uzyskane wyniki, podobnie jak w grupie chorych dorosłych, nie budziły entuzjazmu z uwagi na niski odsetek chorych z trwałą odpowiedzią wirusologiczną (SVR) wynoszącą w przypadku genotypu 1 około 20% (7,8).

W następnych latach, wobec doniesień opartych na obserwacjach dorosłych z pzwz C, o nieporównywalnie lepszych efektach leczenia przy zastosowaniu terapii skojarzonej (IFN alfa + rybawiryna), szereg ośrodków pediatrycznych w oparciu o tzw. ekstrapolację wyników, za zgodą odpowiednich Komisji Bioetycznych, podjęło tego typu terapię u dzieci, pomimo braku badań klinicznych w tej grupie wiekowej. Wyniki leczenia były niewspółmiernie lepsze i odsetek SVR wynosił około 50% (2,9). Jednak z uwagi na wspomniane wyżej uwarunkowania liczba prowadzonych terapii w grupie pediatrycznej była stosunkowo niewielka i ograniczona głównie do ośrodków klinicznych.

Dopiero w końcu 2004 r. ten model leczenia (interferon alfa+rybawiryna) został zatwierdzony w USA do stosowania u dzieci z pzwz C powyżej 3 r.ż. i przypuszczalnie w najbliższym czasie zostanie również zarejestrowany w krajach Unii Europejskiej.

W miarę upływu lat i związanego z tym narastania liczby chorych pediatrycznych z pzwz C, zaczęły pojawiać się większe opracowania dotyczące ewolucji klinicznej i histopatologicznej pzwz C u dzieci. Zaczynały one stanowić podstawę do próby odpowiedzi na jedno z najbardziej nurtujących klinicystów pytań: czy przebieg pzwz C u dzieci charakteryzuje się odmienną dynamiką w porównaniu z grupą chorych dorosłych?

Jeśli przyjąć – wg niektórych doniesień – że pzwz C do 18 r.ż. ma łagodny, prawie bezobjawowy przebieg z minimalnymi zmianami zapalnymi w obrazie histopatologicznym wątroby, to następne pytanie dotyczy zasadności podejmowania leczenia u dzieci i młodzieży przed osiągnięciem wieku dorosłego.

Taki wniosek można było wyciągnąć m.in. na podstawie pracy *Vogt'a* i wsp. z 1999 r. dot. obserwacji dzieci z pzwz C zakażonych w trakcie operacji kardiochirurgicznych w okresie przed wprowadzeniem badań wirusologicznych u dawców krwi. W przedstawionej pracy na 17 pacjentów, u których wykonano biopsję wątroby, w 1 przypadku stwierdzono histopatologiczne wykładniki marskości (10).

Bardzo szybko jednak dalsze doniesienia wykazały szereg przypadków marskości wątroby u dzieci z pzwz C, w tym również o ciężkim przebiegu, głównie w grupie chorych zakażonych wertykalnie.

Casiraghi i wsp. w grupie 16 pacjentów zakażonych poprzez transfuzję krwi w okresie noworodkowym po 20 latach obserwacji cechy marskości wątroby stwierdzili u 2 chorych (18,2%) (11).

Castellino i wsp. w badaniach znacznie większej grupy chorych (n=60) wykazali zmiany histopatologiczne miąższu wątroby o typie marskości u 13,6% i średnio zaawansowane u dalszych 35,6% chorych zakażonych HCV w wieku dziecięcym w przebiegu terapii onkologicznej (12).

Wyniki te pozwalają stwierdzić, że przebieg zakażenia HCV i progresja zmian chorobowych w miąższu wątroby u dzieci jest porównywalna z obserwowanymi u chorych dorosłych. Na podstawie tych najbardziej aktualnych badań wydaje się dzisiaj pewne, że pzwz C może powodować ciężkie uszkodzenie wątroby u dzieci prowadzące do jej marskości (13). W tym kontekście, biorąc przede wszystkim pod uwagę zachęcające wyniki leczenia u dorosłych, wydaje się jak najbardziej uzasadnione niezwłoczne podjęcie próby leczenia pacjentów pediatrycznych z pzwz C z zastosowaniem aktualnie najnowocześniejszych

metod terapeutycznych. Należy do nich terapia skojarzona z zastosowaniem pegylowanego interferonu i rybawiryny (14).

Podobnie jak w przypadku leczenia standardowym interferonem alfa i rybawiryną środowisko pediatryczne nie może oprzeć się na wynikach przeprowadzonych badań klinicznych, których aktualnie jeszcze nie ma.

Na początku 2005 r. pod kierownictwem Narodowego Instytutu Cukrzycy, Chorób Przewodu Pokarmowego i Nerek rozpoczęto w 11 ośrodkach klinicznych Stanów Zjednoczonych AP pierwszy program badawczy oceny skuteczności i tolerancji pegylowanego interferonu i rybawiryny u dzieci z pzw C. Protokół badawczy zakłada włączenie do leczenia 112 dzieci z pzw C w wieku 5-18 lat, które zostaną losowo przydzielone do dwóch grup leczonych przez 48 tygodni kombinacją pegylowanego interferonu alfa 2a z rybawiryną lub z placebo. U wszystkich chorych zostanie wykonana przed leczeniem cienkoigłowa biopsja wątroby.

Co najmniej trzy argumenty przemawiają za potrzebą podjęcia tego typu terapii u dzieci: podobna skuteczność leczenia mierzona tzw. trwałą odpowiedzią wirusologiczną (SVR) jak w grupie dorosłych przy zastosowaniu standardowego interferonu i rybawiryny; lepsza tolerancja leku w kontekście rzadszych i mniej wyrażonych objawów rzekomogrypowych oraz mniejsza traumatyzacja w wyniku zredukowania liczby iniekcji.

W oparciu o powyższe elementy Polska Grupa Ekspertów w kwietniu 2004 r. opracowała zalecenia terapeutyczne dla pzw C u dzieci, które m.in. uwzględniają podjęcie w kilku ośrodkach klinicznych w kraju leczenia ogółem 30 pacjentów z zastosowaniem terapii skojarzonej – pegylowanego interferonu alfa i rybawiryny – przez okres 12 miesięcy.

Wstępne wyniki po 48 tygodniach leczenia (ETR) są zachęcające i w ośrodku poznańskim na 10 pacjentów leczonych pegylowanym interferonem alfa 2b z rybawiryną, dobrą odpowiedź wirusologiczną na zakończenie leczenia (ETR) zanotowano u 8 z nich (praca niepublikowana).

Podsumowując doświadczenia pediatrycznej hepatologii zakaźnej w zakresie pzw C można stwierdzić, że przebieg kliniczny zakażenia HCV u dzieci, pomimo że charakteryzuje się dużą łagodnością obrazu klinicznego, prowadzi jednak u około 15% chorych w ciągu kilku lub kilkunastu lat do marskości wątroby, w odsetku wynoszącym około 13-18%. Zmiany histopatologiczne spostrzegane w przebiegu pzw C u dzieci są generalnie takie same jak u chorych dorosłych, wykazując zależność pomiędzy rozwojem włóknienia a wiekiem i czasem trwania zakażenia (11,13).

Z tego względu nie ulega już dzisiaj wątpliwości, że chorzy pediatryczni z pzw C z punktu widzenia kryteriów rokowniczych wypracowanych na bazie dorosłych stanowią doskonały materiał, gdyż są w zdecydowanej większości leczeni po raz pierwszy, czas trwania choroby wynosi najczęściej kilka lat, a stopień zaawansowania włóknienia jest stosunkowo niewielki (14,15). Otwartym zagadnieniem pozostaje nadal ustalenie w oparciu o analizę kliniczną wyników leczenia optymalnej dawki leku (indywidualna dawka w przeliczeniu na masę ciała czy dawka stała).

W Służewski, I Mozer-Lisewska, M Figlerowicz, A Kowala-Piaskowska, M Służewska

CURRENT TRENDS AND FIRST CLINICAL STUDIES OF THERAPY FOR CHRONIC HEPATITIS C IN CHILDREN USING PEGYLATED INTERFERON ALPHA AND RIBAVIRIN

SUMMARY

Our aim was to evaluate the recent clinical data concerning the course of chronic hepatitis C in children and the rationale indications for therapy. There is no doubt that in adult group the pegalated interferon is better than standard interferon and results in higher response rate in combination with ribavirin. Actually complicating the issues surrounding hepatitis C in children is the lack of information on the efficacy and safety of this therapy in pediatric age group. The first preliminary data of our clinical study concerning the therapy with pegylated interferon alpha 2b and ribavirin in 10 children with chronic hepatitis C (genotype 1) suggest a good tolerance of this drug and the end of treatment virilologic response in 8 children (80%).

PIŚMIENNICTWO

1. Gordon SC, Bayati N, Silverman AL. Clinical outcome of hepatitis C as a function of mode of transmission. *Hepatology* 1998;28:562-567.
2. Lackner H, Moser A, Deutsch J, i in. Interferon-alpha and ribavirin in treating children and young adults with chronic hepatitis C after malignancy. *Pediatrics* 2000;106:E53.
3. Jonas MM. Hepatitis C infection in children. *N Engl J Med* 1999;341:912-913.
4. Kowala-Piaskowska A, Figlerowicz M, Mozer-Lisewska I, Mazur-Melewska K, Patelek T, Służewski W. Vertical transmission of hepatitis C virus infection. *Hepato Res* 2004;30:137-140.
5. Fujisawa T, Inui A, Ohkawa T, i in. Response to interferon therapy In children with chronic hepatitis C. *J Pediatr* 1995;127:660-662.
6. Bortolotti F, Resti M, Giacchino R, i in. Hepatitis C virus infection and related liver disease in children of mothers with antibodies to the virus. *J Pediatr* 1997;130:990-993.
7. Służewski W, Figlerowicz M, Mozer-Lisewska I. Interferon alfa i rybawiryna w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C u dzieci. *Ped Prakt* 2001;9:47-50.
8. Mozer-Lisewska I, Służewski W, Youseif KA, i in. Virus genotype 1b and long-term response to interferon-alpha monotherapy in children with chronic hepatitis C. *Eur J Pediatr* 2003;162:755-759.
9. Figlerowicz M., Służewski W., Kowala-Piaskowska A., Mozer-Lisewska I.: Interferon alpha and ribavirin in the treatment of children with chronic hepatitis C. *Eur. J. Pediatr.* 2004;163:265-267.
10. Vogt M, Lang T, Frosner G, i in. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. *N Engl J Med* 1999;341:866-870.
11. Casiraghi MA, De Paschale M, Romano L, i in. 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.
12. Castellino S, Lensing S, Riely C, i in. The epidemiology of chronic hepatitis C infection in survivors of childhood cancer: an update of the St. Jude Children's Research Hospital hepatitis C seropositive cohort. *Blood* 2004;103:2460-2466.
13. De Lucas S, Bartolome J, Rodriguez-Inigo E, i in. Distribution of hepatitis C virus infection in liver biopsies from children and adults with chronic hepatic C. *J Med Vir* 2001;64:1-5.
14. Juszczak J. Hepatitis C. *Vademecum diagnostyki i leczenia przeciwwirusowego*. Wyd. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2005 s. 21-30.

15. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, i in. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982.

Adres autorów:

Wojciech Służewski
Klinika Chorób Zakaźnych I Neurologii Dziecięcej AM
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań
tel. (61) 849 13 62