

*Małgorzata Pilarczyk, Małgorzata Pawłowska\*, Ewa Jendryczka*

## SKUTECZNOŚĆ RETERAPII PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C U DZIECI - OBSERWACJE WŁASNE

Wojewódzki Szpital Obserwacyjno-Zakaźny w Bydgoszczy  
\*Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK  
Kierownik: Waldemar Halota

*W pracy przedstawiono ocenę skuteczności reterapii u dzieci zakażonych przewlekle HCV.*

*Słowa kluczowe: przewlekle zapalenie wątroby typu C, dzieci, reterapia, trwała odpowiedź wirusologiczna*

*Key words: chronic hepatitis C, children, retherapy, sustained virological response*

### WSTĘP

Przewlekle wirusowe zapalenie wątroby typu C (pwzw C) jest chorobą o długim bezobjawowym przebiegu. Aktywność biochemiczna choroby u większości dzieci pozostaje prawidłowa, a zmiany histopatologiczne w wątrobie są mało zaawansowane. Według *Jonas* od 20 do 45% zakażeń HCV u dzieci kończy się spontanicznym wyzdrowieniem, jednak u części pacjentów zakażonych przed 20 rokiem życia po około 30 latach dochodzi do wystąpienia objawów zaawansowanej choroby wątroby (1). Konsekwencje kliniczne zakażenia HCV, jak przewlekle zapalenie wątroby, marskość wątroby i rak wątrobowokomórkowy, są głównymi przyczynami zgonów i przeszczepień wątroby u osób dorosłych.

Celem leczenia pwzw C u dzieci jest uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR – *sustained viral response*), a tym samym zmniejszenie zakaźności oraz ryzyka marskości i hepatokarcynogenezy w wieku dorosłym. Schematy terapii pwzw typu C zmieniały się na przestrzeni lat. Początkowo stosowano interferon alfa w monoterapii, później wprowadzono terapię skojarzoną łącząc interferon (IFN) z analogiem guanozynowym - rybawiryną (RBV). Od 2000 r. wprowadzono nową postać interferonu alfa -interferon pegylowany (Peg IFN), wzbogaconą o cząsteczkę glikolu polietylenowego, która przedłuża jego czas półtrwania w osoczu, zapewniając działanie biologiczne i umożliwiając podawanie leku co 7 dni. Obecnie u osób dorosłych uznaje się terapię Peg IFN z rybawiryną za najskuteczniejszą metodę leczenia pwzw C, zapewniającą jednocześnie wysoką jakość życia pacjenta. Brak rejestracji tej postaci leku u dzieci ogranicza jego powszechne stosowanie. Obowiązują-

cym standardem postępowania terapeutycznego u dzieci chorych na pzw C jest leczenie skojarzone IFN i RBV, którego skuteczność ocenia się na około 50% (2-5). Oznacza to, że prawie połowa dzieci nie odpowiada na zastosowane leczenie. Jest to grupa pacjentów wymagająca reterapii.

### CEL PRACY

Celem pracy była ocena skuteczności reterapii pzw C prowadzonych u dzieci.

### MATERIAŁ I METODY

Badanie objęło 41 dzieci (26 chłopców i 15 dziewczynek) chorych na pzw C, pozostające pod opieką Wojewódzkiego Szpitala Obserwacyjno-Zakaźnego w Bydgoszczy i Poradni Przychodni, zakwalifikowanych do reterapii z powodu nieskuteczności wcześniejszego leczenia. Chorych podzielono na dwie grupy. Do pierwszej (grupa A) zaliczono 17 dzieci (8 chłopców i 9 dziewczynek) w wieku od 6 do 17 lat, u których w leczeniu pierwszorazowym stosowano monoterapię IFN przez 6 miesięcy, a następnie reterapię IFN rekombinowanym w dawce 3MU 3 razy w tygodniu oraz RBV w dawce 15 mg/kg m.c./dobę przez 12 miesięcy. Do drugiej grupy (grupa B) zaliczono 24 dzieci (18 chłopców i 6 dziewczynek) w wieku od 8 do 18 lat, które były pierwszorazowo leczone IFN rekombinowanym i RBV przez 12 miesięcy, a w trakcie reterapii otrzymywały IFN pegylowany alfa 2b w dawce 1,5 ug/kg / tydzień i RBV w dawce 15 mg/kg/d przez 12 miesięcy.

U wszystkich dzieci przed leczeniem oznaczono wiramię HCV, genotyp HCV oraz aktywność ALAT. Wiramię HCV oznaczano metodą polimerazowej reakcji łańcuchowej (PCR) real time. Średnia wartość wiramii przed rozpoczęciem leczenia wynosiła  $4,91 \times 10^5 \pm 2,31 \times 10^5$  IU/ml. Grupy A i B zakażonych dzieci były genotypowo podobne, występowały tam zakażenia HCV genotypem 1 i 4. Średnia aktywność ALAT przed leczeniem, oceniana metodą kinetyczną, wynosiła w grupie A  $60 \pm 29$  U/L, w grupie B  $43 \pm 21$  U/L. W trakcie trwania leczenia monitorowano dynamikę wiramii HCV, aktywność biochemiczną choroby wątroby oraz parametry morfologii krwi obwodowej. Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej za pomocą programu Statistica. Średnie stężenia wiramii oraz aktywność ALAT w badanych grupach porównano wykorzystując test t-Studenta dla prób niezależnych. Za różnicę statystycznie istotną przyjęto wartość  $p < 0,05$ .

### WYNIKI

Trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR) na leczenie, ocenianą jako brak replikacji HCV 6 miesięcy po zakończonym leczeniu uzyskało 44% (18/41) dzieci, w tym 58% (10/17) dzieci z grupy A, tzn. leczonych IFN i RBV oraz 33% (8/24) dzieci z grupy B, tzn. leczonych PegIFN i RBV.

Normalizację aktywności ALAT w przebiegu leczenia uzyskało 46% (19/41) dzieci, w tym 53% (9/17) dzieci z grupy A i 42% (10/24) dzieci z grupy B.

Częstość nawrotów w grupie A wynosiła 14%, a w grupie B 37%.

Wśród dzieci odpowiadających na reterapię wyjściowa aktywność AIAT była istotnie statystycznie wyższa w grupie leczonych interferonem rekombinowanym i rybawiryną (grupa A), w porównaniu do leczonych pegylowanym interferonem i rybawiryną (grupa B) (odpowiednio  $75 \pm 38$  vs.  $41 \pm 29$ ,  $p < 0,05$ ). Wiek dzieci był istotnie statystycznie niższy w grupie A w porównaniu do dzieci z grupy B (odpowiednio  $10,6 \pm 2,8$  vs.  $13 \pm 2,4$  lat,  $p < 0,05$ ). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic stężenia wirerii wyjściowej pomiędzy badanymi grupami. Średnia liczba leukocytów po 3 miesiącach leczenia była istotnie statystycznie niższa u dzieci leczonych pegylowanym interferonem i rybawiryną (odpowiednio  $4,21 \pm 1,29$  vs.  $2,98 \pm 0,65$  tys/mm<sup>3</sup>,  $p < 0,02$ ). Podczas reterapii nie obserwowano wśród leczonych dzieci poważnych działań niepożądanych.

## DYSKUSJA

Pomimo wysokiej skuteczności leczenia pzw C u dzieci, prawie połowa leczonych pacjentów nie uzyskuje trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR). Stanowią oni grupę chorych, kwalifikowanych do reterapii. W omawianym badaniu trwałą odpowiedź wirusologiczną w wyniku reterapii uzyskało 44% dzieci. SVR była zdecydowanie wyższa (58%) w grupie dzieci, u których zastosowano reterapię rekombinowanym IFN + RBV, po nieskutecznej monoterapii IFN. Kolejny kurs leczenia był dwukrotnie dłuższy, a także wzbogacony o dodatkowy lek przeciwwirusowy rybawirynę, co prawdopodobnie przesądziło o tak wysokiej skuteczności reterapii. Historycznie, dodanie RBV do IFN zaowocowało trzykrotnym wzrostem skuteczności terapii pzw C i ustaleniem standardu terapii skojarzonej (6).

W grupie B - dzieci poddanych reterapii PegIFN i RBV po nieskutecznym leczeniu IFN i RBV, trwałą odpowiedź wirusologiczną uzyskało 33% leczonych. Zbliżone wyniki skuteczności reterapii (SVR=28,6%) uzyskali *Moucari* i wsp. w podobnej grupie pacjentów dorosłych (7).

Niższa skuteczność leczenia pacjentów poddawanych reterapii PegIFN + RBV, po wcześniejszym leczeniu IFN i RBV, w porównaniu do opisywanej w grupie A leczonych terapią kombinowaną po monoterapii IFN, wynikać może z faktu, że w grupie B zastosowano jedynie nową - skuteczniejszą postać interferonu (PegIFN) w analogicznym okresie czasu wraz z rybawiryną. Nie ma wątpliwości, że pacjenci nieodpowiadający na leczenie stanowią grupę pacjentów „trudnych do leczenia” (8). Obserwowane dzieci zakażone były bez wyjątku genotypami 1 i 4, które również predysponują do gorszej odpowiedzi na leczenie (9).

Stwierdzona przez nas wśród dzieci z grupy B wysoka częstość nawrotów (37%), może sugerować konieczność wydłużenia reterapii, celem podwyższenia jej skuteczności, gdyż z badań kinetyki HCV podczas leczenia wiadomo, że SVR zależy od długości okresu supresji wirerii HCV pod wpływem leków. Podobne spostrzeżenia dotyczące pacjentów dorosłych przedstawili *Taliani* i wsp. (10).

Reasumując, reterapia pzw C u dzieci jest skuteczna i dobrze tolerowana, a jej wydłużenie wydaje się przepowiadać wyższą skuteczność, poprzez zmniejszenie liczby nawrotów.

## WNIOSKI

1. Reterapia przewlekłych zapaleń wątroby typu C u dzieci jest skuteczna i dobrze tolerowana.
2. Wysoka częstość nawrotów wydaje się wskazywać na zasadność wydłużenia terapii.

*M Pilarczyk, M Pawłowska, E Jendryczka*

## EFFICACY OF RETHERAPY OF CHRONIC HEPATITIS C IN CHILDREN - OWN OBSERVATION

## SUMMARY

The aim of the study was an assessment of retherapy in children with chronic hepatitis C.

Investigations were performed in 41 children divided on 2 groups (A and B). Children from group A were treated firstly with IFN monotherapy during 6 months and as retherapy they administered combined therapy with IFN alpha and ribavirin during 12 months. Patients from group B were firstly treated with combined IFN alpha and ribavirin therapy during 12 months and as retherapy with pegylated IFN and ribavirin.

Sustained viral response achieved 44% of children (58% from group A and 33% from group B). ALT activity normalization was observed in 46% of treated children (53% from group A and 45% from group B). Prevalence of relapses in group A and B was 14% and 37% respectively. Among children who responded on treatment, baseline ALT activity was statistically significant higher in group A ( $p < 0,05$ ). The age of children from this group was statistically significant lower in comparison with children from group B ( $p < 0,02$ ). Mean leukocytes count after 3 months of treatment was statistically significant lower in children treated with pegylated IFN and ribavirin ( $p < 0,02$ ).

Conclusions. Retherapy of chronic hepatitis in children was effective and well tolerated. The high frequency of relapses seems to be a point of extending of retherapy.

## PIŚMIENNICTWO

1. Jonas M. Hepatitis C in children. *Hepatology Rev* 2004;1:32-38.
2. Wirth S, Lang T, Gehring S, i in. Recombinant alfa-interferon plus ribaviryn therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:1280-84.
3. Gonzales-Peralta RP, Kelly DA, Haber B, i in. 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.
4. Pawłowska M, Halota W. Charakterystyka zakażeń HBV i HCV wśród dzieci. *Med Sci Rev Hepatologia* 2006;17: 17-20.
5. Służewski W, Mozer-Lisewska I, Figlerowicz M, i in. Współczesne trendy i pierwsze doświadczenia kliniczne w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dzieci z zastosowaniem pegylowanego interferonu alfa i rybawiryiny. *Przegl Epidemiol* 2005;59:595-599.
6. EASL International Consensus Conference on hepatitis C. Paris, 26-27 February 1999. Consensus statement. *J Hepatol* 1999;Suppl 1:3-8.
7. Moucari R, Ripault M, Oules V, i in. High predictive value of early viral kinetics in retreatment with peginterferon and ribavirin of chronic hepatitis C patients non-responders to standard combination therapy. *J Hepatol* 2007;46:596-604.

8. Krawitt EL, Ashikaga T, Gordon SR, i in. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for treatment - refractory chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005;43:243-249.
9. Basso M, Torre F, Grasso A, i in. Pegylated interferon and ribavirin in re- treatment of responder - relapser HCV patients. *Dig Liv Dis* 2007;39:47-51.
10. Taliani G, Gemignani G, Ferrari C, i in. Pegylated Interferon alfa-2b plus ribavirin in the retreatment of interferon-ribavirin nonresponder patients. *Gastroenterology* 2006;130:1098-1106.

Otrzymano:

**Adres autora:**

Lek.med. Małgorzata Pilarczyk  
Wojewódzki Szpital Obserwacyjno-Zakaźny w Bydgoszczy  
ul. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz  
tel./fax 052 325-56-05