

Skuteczność i bezpieczeństwo pegylowanego interferonu α -2b i rybawiryny w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dzieci

Efficacy and safety of pegylated interferon α -2b and ribavirin in chronic hepatitis C in children

Joanna Kupś-Rzepecka, Violetta Gołąbek, Przemysław Kiciński, Teresa Woźniakowska-Gęsicka

III Klinika Pediatrii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

Przegląd Gastroenterologiczny 2010; 5 (6): 341–348
DOI: 10.5114/pg.2010.18478

Słowa kluczowe: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, leczenie, pegylowany interferon α -2b, dzieci.

Key words: hepatitis C, treatment, pegylated interferon α -2b, children.

Adres do korespondencji: dr n. med. Joanna Kupś-Rzepecka, III Klinika Pediatrii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź, tel. +48 42 271 21 12, faks +48 42 271 14 41, e-mail: 3klinikaped@gmail.com

Streszczenie

Wstęp: Zachęcające wyniki stosowania terapii skojarzonej w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C u dorosłych stały się przesłanką do podjęcia prób zastosowania powyższego schematu również u dzieci. Za słusznością tej decyzji przemawia fakt, iż u dzieci występuje większość czynników prognozujących uzyskanie trwałej odpowiedzi na leczenie (SVR), takich jak krótszy czas trwania zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV), mniejszy stopień zaawansowania włóknienia oraz mniej wyrażone niepożądane objawy związane ze stosowanymi lekami.

Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii pegylowanym interferonem α -2b w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C u dzieci.

Materiał i metody: Analizą objęto 32 dzieci (25 chłopców i 7 dziewczynek) w wieku 12–18 lat z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C leczonych pegylowanym interferonem α -2b i rybawiryną przez 12 mies. Połowa z tych dzieci wcześniej była leczona rekombinowanym interferonem α -2b i rybawiryną – bez efektu. Pegylowany interferon α -2b podawano w dawce 1,5 mg/kg m.c. jeden raz w tygodniu, a rybawirynę codziennie w dawce 15 mg/kg m.c. Trwałą odpowiedź na leczenie oceniano po 6 mies. od ukończenia leczenia.

Wyniki: Trwałą odpowiedź na leczenie uzyskano u 13 (40,6%) z 32 leczonych dzieci. Wśród 16 dzieci, u których wcześniej w leczeniu stosowano rekombinowany interferon α -2b i rybawirynę, SVR obserwowano u 3 (18,8%), natomiast u leczonych po raz pierwszy SVR wynosiło 62,5%.

Wnioski: Pegylowany interferon z rybawiryną powinien być podawany u dzieci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C jako lek z wyboru, gwarantujący wyższą skuteczność niż wcześniej stosowane schematy leczenia. Terapia pegylowanym interferonem jest bezpieczna i dobrze tolerowana przez dzieci.

Abstract

Introduction: Encouraging results of combined therapy in the treatment of chronic HCV infection in adults became a premise to apply such treatment in children. The correctness of this decision is reinforced by the fact that in children there were observed most of the factors which forecast obtaining a sustained viral response (SVR), such as: shorter duration of HCV infection, lower grade fibrosis and less severe side effects related to the applied medications.

Aim: To assess the efficacy and safety of peginterferon α -2b therapy of chronic hepatitis C in children.

Material and methods: The study comprised 32 children (25 boys and 7 girls,) aged between 12 and 18 years, with chronic hepatitis C treated with peginterferon α -2b and ribavirin. Half of these children had previously been treated with recombinant interferon α -2b and ribavirin to no effect. The treatment included peginterferon α -2b (PegIntron) administered subcutaneously 1.5 μ g/kg once per week and ribavirin orally 15 mg/kg/day for a period of 12 months. SVR was estimated after 6 months from the end of therapy.

Results: A sustained viral response was observed in 13 (40.6%) of 32 treated children. In 16 children who had previously been treated with recombinant interferon α -2b and ribavirin a sustained viral response was documented in 3 (18.8%) of them. However, in children treated for the first time, SVR was achieved in 62.5%.

Conclusions: Peginterferon and ribavirin should be applied in children with chronic hepatitis C as a first-line therapy, guaranteeing higher effectiveness than the earlier applied pattern of treatment. Peginterferon therapy is safe and well tolerated by the children.

Wstęp

Dane opracowane przez Światową Organizację Zdrowia sugerują, iż na całym świecie ok. 3% populacji ludzkiej jest nosicielami wirusa zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV). Dane te mogą być jednak znacznie zaniżone ze względu na najczęściej bezobjawowy przebieg zakażenia oraz nieprecyzyjną rejestrację [1].

W Polsce szacuje się, że zakażenie HCV dotyczy ok. 1,4% populacji, choć niektóre badania epidemiologiczne wykazały zdecydowanie wyższy odsetek (ok. 4%) zakażonych HCV. Niewiele jest również danych dotyczących częstości występowania zakażenia wirusem HCV w populacji dziecięcej. W badaniach przeprowadzonych przez Tyczyńską-Hoffman na grupie 1000 kolejno przyjmowanych do kliniki dzieci zakażenie HCV potwierdzono u ok. 4% analizowanych pacjentów. Przyjmuje się, iż wśród wszystkich nowo rejestrowanych przypadków zakażeń HCV ok. 10–15% dotyczy dzieci [2, 3].

Zakażenie HCV u dzieci, podobnie jak u dorosłych, najczęściej przebiega bezobjawowo lub bardzo łagodnie, rzadko jest przyczyną hospitalizacji, a rozpoznanie zwykle stawia się przypadkowo. Znaczna część chorych dzieci wykazuje prawidłowe wartości aminotransferaz, co znajduje odzwierciedlenie w niskiej aktywności zapalnej. Pomimo relatywnie wolnego postępu choroby przez pierwszych 15–20 lat od zakażenia, poważne jego następstwa mogą się ujawnić również w wieku rozwojowym. Innym ważnym problemem jest potencjalna zakaźność przez cały okres dzieciństwa, co może prowadzić do społecznej dezintegracji [4, 5].

Wieloośrodkowe badania wykazały, iż najlepsze efekty leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C uzyskuje się u pacjentów poddanych skojarzonej terapii pegylovanym interferonem z rybawiryną. W zależności od genotypu trwałą odpowiedź wirusologiczną obserwuje się u 44–75% leczonych tym schematem. Zastosowanie pegylowanego interferonu u dorosłych poprawia odsetek trwałej odpowiedzi wirusologicznej (*sustained virologic response* – SVR) o ok. 10% w porównaniu z interferonem rekombinowanym [6–8]. Inną znaczącą korzyścią ze stosowania pegylowanego interferonu jest jego podawanie tylko jeden raz w tygodniu.

Wskazania do stosowania pegylowanego interferonu i rybawiryny u dzieci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C nadal są dyskutowane w wielu krajach. Jednym z powodów może być teratogenne działanie rybawiryny w doświadczeniach na zwierzętach, jakkolwiek ryzyko karcynogennego działania rybawiryny u ludzi nie zostało dotąd potwierdzone [6, 9].

Według aktualnej rekomendacji Polskiej Grupy Ekspertów HCV, u dzieci powyżej 3. roku życia, podobnie jak u dorosłych, standardem leczenia przewlekłego zapale-

nia wątroby typu C jest terapia skojarzona pegylovanym interferonem α i rybawiryną [10]. Pomimo iż pegylowany interferon α -2b w krajach Unii Europejskiej uzyskał rejestrację w terapii dzieci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, nadal nie jest uwzględniony w programach terapeutycznych Narodowego Funduszu Zdrowia. W związku z powyższym u dzieci nadal stosuje się terapię interferonem rekombinowanym, który wykazuje niższą skuteczność i wymaga iniekcji 3 razy w tygodniu. Z tego powodu niewiele jest doniesień dotyczących stosowania pegylowanego interferonu i rybawiryny w leczeniu dzieci i młodzieży z przewlekłym zakażeniem HCV.

Cel

Celem pracy była analiza skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pegylowanego interferonu α -2b i rybawiryny u dzieci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

Materiał i metody

Analizą objęto 32 dzieci (25 chłopców i 7 dziewczynek) w wieku 12–18 lat (średni wiek 17 lat i 2 mies.). Rozpoznanie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby ustalono na podstawie obecności przeciwciał anti-HCV i wirerii HCV w surowicy. Przeciwciała anti-HCV oznaczano przy zastosowaniu testu ETI-AB-HCV K-4 IV generacji firmy Dia Sorin, opartego na metodzie immunoenzymatycznej, natomiast ilościową wiramię testem COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV firmy Roche (zakres liniowości pomiaru: $43\text{--}6,9 \times 10^7$ IU/ml). Przeciwciała anti-HCV wykryto u wszystkich badanych dzieci. Wiremia HCV przed rozpoczęciem skojarzonej terapii pegylovanym interferonem α -2b i rybawiryną wahała się od 118 000 do 7 280 000 IU/ml (średnio 1 176 188 IU/ml). U 19 dzieci obserwowano niskie stężenie wirusa C zapalenia wątroby w surowicy ($< 600\ 000$ IU/ml).

U wszystkich analizowanych dzieci oznaczono genotyp wirusa C zapalenia wątroby (test VERSANT® HCV Genotype 2.0 Assay firmy LiPA). U wszystkich stwierdzono genotyp 1, z wyjątkiem chłopca z genotypem 4.

Aktywność aminotransferazy alaninowej oznaczono metodą kinetyczną z wykorzystaniem testu optycznego Wartburga wg IFCC (Międzynarodowa Federacja Chemii Klinicznej) i ECCLS (Europejska Komisja ds. Standardów Klinicznych i Laboratoryjnych) na aparacie COBAS INTEGRA firmy Roche. Za prawidłowe przyjęto wartości ALT poniżej 40 IU/l.

Aktywność ALT przed rozpoczęciem leczenia mieściła się w granicach 15–130 IU/l (średnio 55,34 IU/l). Dzieciścioro dzieci wykazywało prawidłową aktywność ALT w surowicy.

U 30 dzieci wykonano przeszłą biopsję wątroby przy użyciu jednorazowego zestawu Hepafix firmy Brown. Do oceny zmian histopatologicznych w biopsjach wątroby zastosowano indeks aktywności histopatologicznej (HAI) wg punktacji Knodella oraz 4-stopniową klasyfikację aktywności zapalnej (*grading* – G) i włóknienia (*staging* – S) według Scheuera.

Ocena histopatologiczna biopsatów wątroby dokonana przed leczeniem wykazała u większości dzieci niewielkie lub umiarkowane nasilenie zmian martwiczo-zapalnych (G 0–2 pkt, średnio 0,933 pkt) i włóknienia (S 0–3 pkt, średnio 1,567 pkt). U 3 dzieci stwierdzono znacznie zaawansowane włóknienie, ocenione na 3 pkt.

Na podstawie analizy wywiadu ustalono, iż zdecydowana większość dzieci (30 z 32) uległa zakażeniu HCV na drodze parenteralnej w pierwszych latach życia. U 2 chłopców nie ustalono źródła zakażenia. Domniemany czas trwania zakażenia HCV w analizowanej grupie dzieci wynosił od 6 mies. do 15 lat i 6 mies. (średnio 4 lata i 6 mies.).

Charakterystykę analizowanej grupy dzieci przedstawia tabela I.

Pegylowany interferon α -2b podawano w dawce 1,5 μ g/kg m.c. jeden raz w tygodniu, a rybawirynę codziennie w dawce 15 mg/kg m.c.

Skuteczność leczenia oceniano jako SVR, czyli brak wykrywalnej wirerii HCV w surowicy krwi po 6 mies. od zakończenia terapii.

W celu oceny bezpieczeństwa stosowanego leczenia przeciwwirusowego u każdego dziecka co 4 tyg. przeprowadzane były badania lekarskie oraz badania laboratoryjne (aktywność ALT, stężenie hemoglobiny, liczba leukocytów i trombocytów krwi obwodowej). Oznaczanie stężenia hemoglobiny, liczby leukocytów i płytek krwi wykonano na analizatorze hematologicznym z 5-częściowym rozdziałem białek firmy Sysmex HE-2100 H-1, przyjmując za prawidłowe wartości leukocytów w granicach 4–10 000/ μ l i płytek krwi w granicach 150–400 000/ μ l.

Połowa analizowanych dzieci wcześniej była leczona rekombinowanym interferonem α -2b i rybawiryną bez efektu.

Przed rozpoczęciem terapii rodzice wszystkich dzieci wyrazili i podpisali zgodę na leczenie skojarzone pegylovanym interferonem α -2b i rybawiryną. Uzyskano również zgodę na badania Komisji Bioetyki Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi.

Analiza statystyczna

Dla wszystkich ocenianych mierzalnych parametrów obliczono wartość średnią i odchylenie standardowe. W celu porównania grup posłużono się testem *t*-Studenta (analiza cech parametrycznych) i testem *U* Manna-

Tabela I. Charakterystyka analizowanej grupy dzieci

Table I. Characteristics of the analyzed group of children

Płeć [n (%)]	
• męska	25 (78)
• żeńska	7 (22)
Wiek [lata]	12–18 (średnia 17,2)
Droga zakażenia [n (%)]	
• parenteralna	30 (94)
• nieznaną	2 (6)
Czas trwania zakażenia [lata]	0,5–15,5 (średnia 4,5)
Genotyp [n (%)]	
• 1	31 (97)
• 4	1 (3)
HCV RNA [IU/ml]	6 118 000–6 280 000 (średnio 1 176 188)
• < 600 000 IU/ml [n (%)]	19 (59)
• > 600 000 IU/ml [n (%)]	13 (41)
AIAT [IU/l]	15–130 (średnio 55,34)
• prawidłowa aktywność [n (%)]	10 (31)
• podwyższona aktywność [n (%)]	22 (69)
Badanie histopatologiczne [punkty]	
<i>grading</i>	0–2 (średnio 0,933)
• 0 pkt [n (%)]	8 (27)
• 1 pkt [n (%)]	16 (53)
• 2 pkt [n (%)]	6 (20)
<i>staging</i>	0–3 (średnio 1,567)
• 0 pkt [n (%)]	1 (3)
• 1 pkt [n (%)]	14 (47)
• 2 pkt [n (%)]	12 (40)
• 3 punkty [n (%)]	3 (10)

-Whitneya (analiza cech nieparametrycznych). Do oceny korelacji ocenianych parametrów zastosowano współczynnik korelacji liniowej Pearsona i współczynnik korelacji Spearmana. Wartość *p* równą i mniejszą niż 0,05 przyjęto za istotną statystycznie.

Wyniki

W wyniku rocznej skojarzonej terapii pegylovanym interferonem α -2b z rybawiryną SVR uzyskano u 13 (40,6%) z 32 leczonych dzieci. Dzieci, które pozytywnie odpowiedziały na leczenie przeciwwirusowe, były nieco młodsze od dzieci, które nie uzyskały SVR (średni wiek: 16 lat i 6 mies. vs 17 lat i 6 mies.). Średni

czas trwania zakażenia HCV był statystycznie istotnie krótszy w grupie dzieci z trwałą odpowiedzią wirusologiczną i wynosił 2 lata i 7 mies. vs 5 lat i 9 mies. w grupie dzieci bez SVR ($p < 0,05$). Analiza zmian histopatologicznych w biopsji wątroby pobranym przed rozpoczęciem leczenia wykazała statystycznie istotnie bardziej zaawansowane procesy włóknienia u dzieci, które nie odpowiedziały na terapię. Średnia wartość S wynosiła w tej grupie dzieci 1,778 pkt w porównaniu z 1,25 pkt w grupie dzieci z SVR ($p < 0,05$). Żadne z 3 dzieci, u których włóknienie oceniono na 3 pkt, nie uzyskało SVR. Nasilenie zmian martwiczo-zapalnych w wątrobie nie miało istotnego wpływu na skuteczność terapii przeciwwirusowej, chociaż średnia wartość *grading* w grupie dzieci z SVR była nieco niższa (0,833 pkt vs 1,0 pkt).

Przeprowadzone badania nie wykazały istotnej zależności pomiędzy wielkością wirēmii HCV w surowicy i częstością uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej. W grupie dzieci, które odpowiedziały na leczenie skojarzone pegylowanym interferonem α -2b i rybawiryną, średnia wartość wirēmii HCV była niższa w porównaniu z jej średnią wartością wśród dzieci bez SVR, ale różnica nie była istotna statystycznie (960 077 IU/ml vs 1 324 052 IU/ml).

W grupie dzieci, które uzyskały trwałą odpowiedź wirusologiczną, stwierdzono niższą wyjściową aktywność ALT. Średnia wartość ALT w momencie rozpoczęcia leczenia w tej grupie wynosiła 44,53 IU/l i była statystycznie istotnie niższa w porównaniu z dziećmi, które nie odpowiedziały na leczenie (62,73 IU/l, $p < 0,05$) (tab. II). W całej analizowanej grupie dzieci w wyniku zastosowanej terapii przeciwwirusowej uzyskano znaczące obniżenie aktywności ALT w surowicy. Porównując

średnie wartości ALT przed leczeniem i po 6 mies. od jego ukończenia, stwierdzono spadek aktywności ALT z 55,34 IU/l do 40,28 IU/l ($p < 0,001$). W grupie dzieci, u których uzyskano SVR, z wyjątkiem 2 przypadków obserwowano trwałą normalizację aktywności ALT, natomiast wśród dzieci, które nie odpowiedziały na leczenie, prawidłową aktywność ALT po 6 miesiącach od ukończenia leczenia wykazywało 6 pacjentów.

W analizowanej grupie u 16 dzieci wcześniej stosowano rekombinowany interferon α -2b z rybawiryną bez efektu, u pozostałych terapia pegylowanym interferonem α -2b była pierwszą kuracją przeciwwirusową od momentu rozpoznania choroby. W wyniku reterapii pegylowanym interferonem α -2b z rybawiryną trwałą odpowiedź wirusologiczną uzyskano jedynie u 3 (18,8%) dzieci, natomiast w grupie leczonych po raz pierwszy u 10 z 16 dzieci obserwowano trwałą eliminację HCV (62,5%).

Analiza czasu trwania zakażenia, zmian zapalno-martwiczych i włóknienia w badaniu histopatologicznym biopsji wątroby, wyjściowej wirēmii oraz aktywności ALT w grupie dzieci leczonych po raz pierwszy nie wykazała istotnych różnic w wartościach tych parametrów pomiędzy dziećmi, które nie odpowiedziały na leczenie, i tymi, które uzyskały SVR. Jedynie dzieci, które trwale odpowiedziały na leczenie, były istotnie młodsze od dzieci, u których nie uzyskano trwałej eliminacji HCV (odpowiednio 16 lat i 3 mies. vs 18 lat, $p < 0,005$).

W trakcie stosowania skojarzonej terapii pegylowanym interferonem α -2b z rybawiryną stwierdzano szereg objawów niepożądanych. Do najczęściej zgłaszanych należały dolegliwości bólowe oraz gorączka. Bóle ze strony różnych narządów obserwowano u ok. 87% leczonych dzieci, głównie dotyczyły one głowy, stawów

Tabela II. Porównanie dzieci z SVR i bez SVR

Table II. Comparison of the children's group with SVR and without SVR

Parametr	SVR(+)	SVR(-)
płeć	3 dziewczynki, 10 chłopców	4 dziewczynki, 15 chłopców
wiek [lata]	12,6–18 (średnia 16,6)	12–18 (średnia 17,6)
czas trwania zakażenia [lata]	0,5–7,6 (średnia 2,7) ^a	0,5–15,6 (średnia 5,9) ^a
genotyp	1–13 dzieci	1–18 dzieci 4–1 dziecko
wiremia [IU/ml]	118 000–5 640 000 (średnia 960 076)	128 000–7 280 000 (średnia 1 324 052)
ocena histopatologiczna:		
• zmiany zapalno-martwicze [pkt]	0–2 (średnia 0,833)	0–2 (średnia 1,0)
• włóknienie [pkt]	0–2 (średnia 1,25) ^a	1–3 (średnia 1,778) ^a
ALT przed leczeniem [IU/l]	16–79 (średnia 44,53) ^{a, b}	15–130 (średnia 62,73) ^a
ALT po leczeniu [IU/l]	12–39 (średnia 21,15) ^b	13–148 (średnia 53,36) ^{a, b}

SVR – trwała odpowiedź wirusologiczna, ^aróżnica istotna statystycznie ($p < 0,05$), ^bróżnica istotna statystycznie ($p < 0,001$)

i mięśni, brzucha, miejsca wstrzyknięcia interferonu, rzadziej gałek ocznych oraz klatki piersiowej. U ok. 84% osób leczonych iniekcją pegylowanego interferonu α -2b towarzyszyła gorączka, u większości dzieci gorączka występowała w pierwszych 2–3 mies. terapii i nie przekraczała 38°C. Często zgłaszanymi objawami (u ok. 65% leczonych dzieci) było osłabienie, uczucie stałego zmęczenia oraz nadmierna senność. U około połowy dzieci obserwowano nadmierne wypadanie włosów i obniżone łaknienie, które u 2 dzieci było przyczyną znacznej, bo ponad 15-procentowej utraty masy ciała. Co czwarte leczone dziecko zgłaszało obniżenie nastroju i zaburzenia snu, szczególnie trudności w zasypianiu. U ok. 18% chorych występowały wysypki, głównie na skórze twarzy, okresowo nudności i wymioty oraz nawracający, suchy kaszel. Sporadycznie zgłaszanymi objawami niepożądanymi były zaburzenia koncentracji, zawroty głowy i świąd skóry (tab. III).

W trakcie skojarzonej terapii pegylowanym interferonem α -2b z rybawiryną, z wyjątkiem 3 pacjentów, u pozostałych obserwowano stałe lub okresowe obniżenie parametrów hematologicznych krwi obwodowej (tab. IV). Najczęściej stwierdzano leukopenię (28 dzieci – 87,5%), z czego u 8 dzieci liczba leukocytów okresowo obniżała się poniżej 2000/ml. U ponad połowy (56,3%) dzieci częstym powikłaniem terapii skojarzonej była małopłytkowość, przy czym u 5 leczonych liczba płytek obniżyła się do wartości poniżej 100 tys./ml, ale u żadnego z nich nie obserwowano objawów skazy krwotocznej. Najbardziej występującym zaburzeniem hematologicznym, dotyczącym ok. 40% dzieci i związanym głównie ze stosowaniem rybawiryny, była niedokrwistość.

Z powodu znacznej utraty masy ciała 2 dzieci wymagało zmniejszenia dawki pegylowanego interferonu α -2b i rybawiryny. Inne, liczne objawy niepożądane obserwowane w trakcie leczenia skojarzonego nie były przyczyną redukcji dawki żadnego z leków, jak również wcześniejszego zakończenia terapii przeciwwirusowej.

Dyskusja

Zasadniczym celem leczenia przyczynowego stosowanego w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C jest uzyskanie zahamowania replikacji wirusa, gdyż wieloletnie jej utrzymywanie się może prowadzić do rozwoju pozapalne marskości wątroby i pierwotnego raka wątroby. Przewlekanie się procesu chorobowego powyżej 6 mies., związane z brakiem eliminacji wirusa, wymaga wdrożenia leczenia. Z licznych doniesień dotyczących chorych dorosłych wynika, że zalecana aktualnie terapia skojarzona pegylowanym interferonem α i rybawiryną pozwala osiągnąć najlepsze wyniki leczenia, aczkolwiek nadal są one mało zadowalające, zwłaszcza u zakażonych genotypem 1 i 4 [1, 11, 12].

Tabela III. Objawy niepożądane skojarzonej terapii pegylowanym interferonem α -2b i rybawiryną

Table III. Side effects of pegylated interferon α -2b and ribavirin combined therapy

Objawy niepożądane	Liczba dzieci, n (%)
dolegliwości bólowe:	28 (87,5)
• głowy	26 (81,2)
• stawowo-mięśniowe	23 (71,8)
• brzucha	10 (31,2)
• w miejscu podawania leku	8 (25)
• gałek ocznych	3 (9,3)
• w obrębie klatki piersiowej	2 (6,2)
gorączka – 27 dzieci (84,4%):	27 (84,4)
• < 38°C	17 (53,1)
• > 38°C	10 (31,2)
osłabienie, zmęczenie	21 (65,6)
nadmierna senność	21 (65,6)
wypadanie włosów	17 (53,1)
obniżone łaknienie:	14 (43,8)
• utrata masy ciała > 15%	2 (6,2)
obniżony nastrój	8 (25)
zaburzenia snu	7 (21,8)
wysypki	6 (18,8)
nudności i wymioty	6 (18,8)
kaszel	5 (15,6)
zaburzenia koncentracji	3 (9,4)
zawroty głowy	1 (3,1)
świąd skóry	1 (3,1)

Tabela IV. Objawy hematologiczne obserwowane w czasie leczenia skojarzonego

Table IV. Haematologic side observed during the combined therapy

Zaburzenia hematologiczne	Liczba dzieci, n (%)
leukopenia	28 (87,5)
• 3–4 tys.	5 (14,2)
• 2–3 tys.	15 (46,8)
• < 2 tys.	8 (25)
małopłytkowość	18 (56,3)
• 100–150 tys.	13 (40,6)
• < 100 tys.	5 (15,6)
niedokrwistość	13 (40,6)
• Hb 10–12 g/dl	11 (34,3)
• Hb < 10 g/dl	2 (6,2)

Biorąc pod uwagę fakt, iż zastosowanie pegylowanego interferonu α z rybawiryną zwiększyło odsetek trwałej odpowiedzi wirusologicznej u dorosłych o ok. 10%,

należałoby się spodziewać podobnego efektu leczenia również u dzieci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Przeprowadzone badania wykazały, iż skuteczność pierwszorazowej skojarzonej terapii pegylovanym interferonem α i rybawiryną u dzieci zakażonych genotypem 1 i 4 jest porównywalna ze skutecznością uzyskiwaną w leczeniu dorosłych zakażonych genotypem 2 i 3 [5]. Wyższa skuteczność tej terapii u dzieci wynika głównie z wczesnej fazy choroby, relatywnie wysokich dawek interferonu i rybawiryny, rzadziej niż u dorosłych występujących chorób współistniejących oraz niedojrzałości układu immunologicznego, a co za tym idzie – jego większej podatności na immunomodulujące działanie leków [13].

W międzynarodowym, wieloośrodkowym badaniu, przeprowadzonym dla potrzeb rejestracji pegylowanego interferonu α -2b do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dzieci, wykazano bardzo wysoką skuteczność skojarzonej terapii pegylovanym interferonem α -2b i rybawiryną. W grupie pierwszorazowo leczonych 107 dzieci z przewlekłym zakażeniem HCV trwałą odpowiedź wirusologiczną obserwowano u 64,5% dzieci w wieku 3–11 lat oraz u 72,5% dzieci w wieku 12–17 lat. Autorzy tej analizy wykazali, iż czynnikami korzystnej odpowiedzi na leczenie były: genotyp HCV inny niż 1 i 4, niższa wyjściowa wiremia HCV, postać farmaceutyczna rybawiryny oraz negatywizacja wirerii HCV w 4. i 12. tyg. leczenia [5].

Niższą skuteczność pegylowanego interferonu α -2b i rybawiryny w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dzieci wykazali w swoich badaniach Wirth i wsp. [6]. W grupie 62 leczonych dzieci SVR uzyskali u 47,8% z genotypem 1, u 100% z genotypem 2 i 3 oraz u 50% z genotypem 4. Wirth i wsp. przeprowadzili natomiast analizę skuteczności stosowanej terapii w zależności od drogi zakażenia i ustalili, iż lepiej na leczenie odpowiedziały dzieci zakażone drogą parenteralną (SVR u 70,4%) w porównaniu z dziećmi zakażonymi drogą wertykalną (SVR u 48%) [6].

Jeszcze niższy odsetek SVR uzyskali w swoich badaniach Baker i wsp. W niewielkiej, bo liczącej tylko 10 dzieci, grupie zakażonych HCV trwałą odpowiedź wirusologiczną odnotowali u 3 chorych [14].

W badaniach przeprowadzonych w Polsce przez Kowalę-Piaskowską i wsp. w grupie 20 dzieci z przewlekłym zakażeniem HCV leczonych pegylovanym interferonem α -2b i rybawiryną u 14 (70%) dzieci uzyskano wczesną odpowiedź na leczenie (EVR), bezpośrednio po zakończeniu leczenia (ETR) HCV RNA nie stwierdzano u 15 (75%) dzieci, natomiast SVR obserwowano u 11 (55%) dzieci [15]. Wszystkie dzieci zakażone były genotypem 1, czyli należały do tzw. trudnej do leczenia grupy pacjentów.

W badaniach własnych trwałą odpowiedź wirusologiczną uzyskano u 40,6% dzieci z przewlekłym zakażeniem HCV leczonych pegylovanym interferonem α -2b i rybawiryną. Należy przy tym nadmienić, iż obserwowany odsetek SVR dotyczy całej analizowanej grupy dzieci. Natomiast w grupie leczonych pierwszorazowo odsetek dzieci z SVR był wyższy i wyniósł 62,5%. Ten rezultat jest zbliżony do wyniku uzyskanego w międzynarodowym, wieloośrodkowym badaniu, przeprowadzonym dla potrzeb rejestracji pegylowanego interferonu α -2b.

Pod względem genotypu HCV analizowana grupa dzieci wykazywała zdecydowaną jednorodność, gdyż z wyjątkiem jednego dziecka, u wszystkich pozostałych wykryto genotyp 1 wirusa C zapalenia wątroby. Można więc stwierdzić, że odsetek trwałej odpowiedzi wirusologicznej u dzieci z genotypem 1, wcześniej nieleczonych preparatami interferonu wyniósł 62,5% i był zdecydowanie wyższy niż u dorosłych. Według danych z piśmiennictwa, 48-tygodniowe leczenie pegylovanym interferonem α z rybawiryną u dorosłych daje średnio SVR (niezależnie od genotypu) w 54–63%, a u zakażonych genotypem 1 w 42–46%, natomiast genotypami 2 i 3 w 75–93% [12].

Poza genotypem HCV o sukcesie leczniczym w dużej mierze decyduje również wielkość ładunku wirusowego. U chorych dorosłych z genotypem 1 i wiramią powyżej 800 000 IU/ml leczonych pegylovanym interferonem α -2b z rybawiryną SVR uzyskano u 41%, natomiast u pacjentów z ładunkiem wirusowym poniżej 800 000 IU/ml – u 56%. W zakażeniach genotypami 2 i 3 odpowiednio 74% i 81% [12]. Również autorzy doniesień dotyczących leczenia dzieci zakażonych HCV podkreślają znaczenie niższej wyjściowej wirerii jako czynnika predykcyjnego uzyskania SVR [5, 13]. Wprawdzie przeprowadzone badania własne nie wykazały istotnej zależności pomiędzy wielkością wirerii HCV w surowicy a częstością uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej, ale w grupie dzieci, które odpowiedziały na skojarzone leczenie pegylovanym interferonem α -2b i rybawiryną, średnia wartość wirerii HCV była niższa w porównaniu ze średnią wartością u dzieci bez SVR.

Powszechnie uważa się, że pozytywny wpływ na częstość uzyskiwania trwałej odpowiedzi wirusologicznej mają: młodszy wiek chorego, krótszy czas trwania zakażenia i brak włóknienia typu mostkowego lub marskości [12, 13, 16, 17].

Przeprowadzona analiza własna nie wykazała istotnej zależności między wiekiem leczonych dzieci a częstością uzyskania SVR, chociaż średni wiek dzieci, u których obserwowano trwałą eliminację HCV w wyniku leczenia pegylovanym interferonem α -2b i rybawiryną był niższy w porównaniu z dziećmi, które nie odpowiedziały na terapię. Istotne znaczenie miał czas trwania

zakażenia HCV w momencie rozpoczęcia leczenia skojarzonego, u dzieci z SVR był on ponad dwukrotnie krótszy.

Wcześniejsze obserwacje własne, jak również doniesienia innych autorów podkreślają, że u dzieci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C najczęściej obserwuje się niewielki stopień włóknienia w badaniu histopatologicznym biopsji wątroby [18–20]. W analizowanej grupie dzieci stopień włóknienia oceniono średnio na 1,567 pkt, przy czym analiza korelacji włóknienia i pozytywnej odpowiedzi na skojarzone leczenie pegylovanym interferonem α -2b i rybawiryną wykazała wyższy stopień włóknienia ($p < 0,05$) w grupie dzieci bez SVR w porównaniu z dziećmi z uzyskanym SVR. Na uwagę zasługuje fakt, iż żadne z 3 dzieci, u których włóknienie oceniono na 3 pkt, nie uzyskało SVR. Jednak według licznych autorów nawet brak SVR przyczynia się do poprawy histologicznej zmian w wątrobie (hamowanie, a nawet cofanie się zmian marskich) i zmniejsza ryzyko rozwoju raka wątrobowokomórkowego [12].

Przebieg kliniczny zakażenia HCV u dzieci charakteryzuje się najczęściej prawidłową lub nieznacznie podwyższoną aktywnością ALT, co może być powodem odrzucenia leczenia przeciwwirusowego w tej grupie wiekowej. Z drugiej strony, w wielu doniesieniach wskazuje się na częstsze uzyskiwanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej wśród pacjentów z niższą wyjściową aktywnością ALT, co przeczy słuszności ograniczania terapii do pacjentów z wysokimi wartościami tego enzymu [6, 16]. Badania własne wykazały, iż u dzieci, u których uzyskano SVR, aktywność ALT w momencie rozpoczęcia terapii skojarzonej była istotnie niższa w porównaniu z dziećmi, które nie osiągnęły trwałej odpowiedzi wirusologicznej (odpowiednio: 44,53 IU/l i 62,73 IU/l, $p < 0,05$). Obserwacje te przemawiają za celowością stosowania leczenia również u dzieci z łagodnym przebiegiem zakażenia HCV i prawidłową aktywnością ALT.

Leczenie interferonem α i rybawiryną wywołuje szereg objawów ubocznych, które niejednokrotnie mogą być przyczyną przerwania leczenia bądź redukcji dawek stosowanych leków [21–23]. Własne, wcześniejsze obserwacje pozwalają stwierdzić, że dzieci zdecydowanie lepiej tolerują leczenie interferonem α i rybawiryną niż dorośli, dzięki czemu rzadziej dochodzi u nich do przerwania terapii bądź redukcji dawek leków [18, 19, 24].

W analizowanej grupie dzieci w trakcie leczenia pegylovanym interferonem α -2b i rybawiryną u wszystkich obserwowano niepożądane objawy stosowanych leków. Większość dzieci zgłaszała liczne objawy uboczne, z których najczęściej powtarzały się: różnorodne dolegliwości bólowe, gorączka, osłabienie, uczucie stałego zmęczenia, nadmierna senność, wypadanie włosów i obniżone łaknienie. Wymienione objawy najbar-

ziej nasilone były w pierwszych 3 mies. leczenia, w dalszym okresie leczenia ustępowały lub ich nasilenie znacznie się zmniejszało. Najpoważniejszym powikłaniem skojarzonego leczenia była leukopenia z granulocytopenią, obserwowana u 28 (87,5%) dzieci, z czego u 8 dzieci liczba leukocytów okresowo spadała poniżej 2000/ml. U 3 dzieci z powodu leukopenii zredukowano dawkę pegylowanego interferonu α -2b o 20% (2 dzieci) i 30% (1 dziecko). Z powodu znacznej utraty masy ciała 2 dzieci wymagało zmniejszenia zarówno dawki pegylowanego interferonu α -2b, jak i rybawiryny. Redukcja dawki pegylowanego interferonu α -2b nie wpłynęła niekorzystnie na końcowy wynik leczenia.

Przeprowadzone badania wykazały wysoką skuteczność pegylowanego interferonu α -2b i rybawiryny w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, zwłaszcza u dzieci z genotypem 1, u których wcześniej nie stosowano leczenia przeciwwirusowego. Dlatego też, pomimo nieznacznie podwyższonej, a często również prawidłowej aktywności aminotransferaz oraz niewielkiego stopnia włóknienia w wątrobie, nie należy odrzucać leczenia przeciwwirusowego u dzieci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

Wnioski

1. Skojarzona terapia pegylovanym interferonem α -2b i rybawiryną pozwala uzyskać trwałą odpowiedź wirusologiczną u ok. 40,6% dzieci z przewlekłym zakażeniem HCV, niezależnie od wcześniej stosowanych schematów leczenia.
2. U dzieci zakażonych genotypem 1, wcześniej nieleczonych preparatami interferonu, SVR w wyniku terapii pegylovanym interferonem α -2b i rybawiryną wynosi 62,5%.
3. Krótszy czas trwania zakażenia, niższa wyjściowa aktywność ALT oraz niższy stopień włóknienia prognozują dobrą odpowiedź na leczenie.
4. W trakcie skojarzonego leczenia interferonem α -2b i rybawiryną obserwowano liczne objawy uboczne, które w pojedynczych przypadkach były przyczyną modyfikacji leczenia.

Piśmiennictwo

1. Czepiel J, Biesiada G, Mach T. Wirusowe zapalenie wątroby typu C. *Pol Arch Med Wewn* 2008; 118: 734-40.
2. Pawłowska M, Halota W. Charakterystyka zakażeń HBV i HCV wśród dzieci. *Med Sci Rev Hepatologia* 2006; 6: 17-20.
3. Laskus I, Rosińska M. Wirusowe zapalenie wątroby typu C w Polsce w 2007 roku. *Przegl Epidemiol* 2009; 63: 251-4.
4. Stulewski W, Mozer-Lisewska I, Figlerowicz M i wsp. Współczesne trendy i pierwsze doświadczenia kliniczne w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dzieci z zastosowaniem pegylowanego interferonu alfa i rybawiryny. *Przegl Epidemiol* 2005; 59: 595-9.

5. Pawłowska M. Pegylowany interferon alfa-2b w leczeniu pzw C u dzieci. *Hepatologia* 2010; 10: 70-2.
6. 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: 1013-7.
7. Pawłowska M. Skuteczność pegylowanych interferonów w leczeniu pzw C. *Hepatologia* 2010; 10: 67-9.
8. Halota W, Pawłowska J, Andrejczyn M. Interferony alfa w leczeniu przewlekłych zakażeń HCV. *Przegl Epidemiol* 2004; 58: 405-11.
9. Pawłowska M. Kontrowersje wokół leczenia przewlekłych zapaleń wątroby typu B i C u dzieci. *Med Sci Rev Hepatologia* 2007; 7: 68-70.
10. Halota W, Boroń-Kaczmarek A, Cianciara J i wsp. Standardy leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C. Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV – maj 2010. *Hepatologia* 2010; 10: 65-6.
11. Gładysz A, Ingot M. Interferon alfa w leczeniu przewlekłych zapaleń wątroby. *Przew Lek* 2003; 6: 48-52.
12. Juszczyk J. Optymalizacja metod leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C pegylowanym interferonem alfa z rybawiryną. *Przegl Epidemiol* 2006; 60: 237-46.
13. Pawłowska M, Palewicz E, Halota W. Ocena wczesnej odpowiedzi wirusologicznej (EVR) w reterapii pegylowanym interferonem alfa-2b i rybawiryną przewlekłego zapalenia wątroby typu C u dzieci. *Przegl Epidemiol* 2006; 60: 71-7.
14. Baker RD, Dee D, Baker SS. Response to pegylated interferon α -2b and ribavirin in children with chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 111-4.
15. Kowala-Piaskowska A, Służewski W, Figlerowicz M, et al. Sustained virological response in children with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *E&C Hepatology* 2006; 2: 18-23.
16. Kowala-Piaskowska A, Służewski W, Figlerowicz M, et al. Factors influencing early virological response in children with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology Research* 2005; 32: 224-6.
17. Figlerowicz M, Formanowicz P, Kędziora P i wsp. Znaczenie kliniczne zmian w populacji HCV w pierwszych tygodniach leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C interferonem i rybawiryną. *Przegl Epidemiol* 2005; 59: 581-90.
18. Kupś J, Woźniakowska-Gęsicka T. Pegylowany interferon alfa-2b w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C u dzieci. *Przeg Ped* 2008; 38: 101-6.
19. Woźniakowska-Gęsicka T, Kupś J, Wiśniewska-Ligier M. Trwała odpowiedź wirusologiczna u dzieci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C leczonych interferonem alfa i rybawiryną. *Przeg Lek* 2005; 62: 1405-8.
20. Heller S, Palencia-Mayoral P. Treatment of viral hepatitis in children. *Archives of Medical Research* 2007; 38: 702-10.
21. Kowala-Piaskowska A, Mozer-Lisewska I, Figlarowicz M, et al. Adverse effects during the treatment with pegylated interferon and ribavirin in children with chronic hepatitis C. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16: 1095-103.
22. Jara P, Hierro L, de la Vega A, et al. Efficacy and safety of peginterferon-alpha2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C infection. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 142-8.
23. Schwarz KB, Mohan P, Narkiewicz MR, et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of peginterferon alpha2a (40 kd) in children with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 499-505.
24. Kowala-Piaskowska A, Figlerowicz M, Mozer-Lisewska I i wsp. Wyniki leczenia dzieci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C pegylowanym interferonem i rybawiryną. *Przeg Epidemiol* 2005; 59: 491-8.