

TERAPIJA VIRUSNOG HEPATITISA U DJECE

ALEMKA JAKLIN KEKEZ

Klinika za dječje bolesti Zagreb, Referentni centar za dječju gastroenterologiju i prehranu, Zagreb, Hrvatska

Tijek kroničnog hepatitisa B i C razlikuje se u djece u odnosu na odrasle. Isto tako razlikuju se i preporuke za terapiju. Za liječenje djece s kroničnim hepatitisom B za sada su odobreni konvencionalni interferon alfa i lamivudin, a za starije od 12 godina mogu se koristiti tenofovir i adefovir. Lijekovi se primjenjuju kao monoterapija. Liječenje se preporuča samo u određenim indikacijama, uz preduvjet pokazatelja koji obećavaju povoljan ishod. Cilj terapije je sprječavanje progresije bolesti kako bi se smanjio rizik komplikacija (ciroze i hepatocelularnog karcinoma) u budućnosti. Kronični hepatitis C u djece također nije nužno hitno liječiti, jer bolest u dječjoj dobi u pravilu sporo napreduje. Stoga je terapija indicirana ako se radi o brzjoj progresiji bolesti (sa značajnim stupnjem fibroze). Liječenje se preporuča kombinacijom pegiliranog interferona alfa2b i ribavirina. U djece s kroničnim virusnim hepatitisom potrebno je provoditi i godišnji probir na hepatocelularni karcinom, jer se pokazalo da je rizik veći nego li kod zdrave djece.

Ključne riječi: virusni hepatitis, terapija, djeca

Adresa za dopisivanje: Alemka Jaklin Kekez, dr. med.
Referentni centar za dječju gastroenterologiju i prehranu
Klinika za dječje bolesti Zagreb,
Klaićeva 16
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: alemkajaklin@gmail.com

UVOD

Terapija kroničnog virusnog hepatitisa B (HBV) i hepatitisa C (HCV) u djece razlikuje se od terapije virusnih hepatitisa u odraslih. Razlike se temelje na drugačijem prirodnom tijeku bolesti, učinkovitosti i sigurnosti terapije te specifičnostima povezanim s rastom i nezrelošću dječjeg organizma koji su važan čimbenik u donošenju odluke liječiti li, kada i kako liječiti kronični virusni hepatitis u djeteta (1). Stoga sve internacionalne, ali i regionalne preporuke, postupno izdvojeno od odraslih razmatraju terapiju virusnih hepatitisa u djece, što je slučaj i s hrvatskim smjernicama. Sada je ovo treće obnavljanje naših smjernica, nakon prvih 2005. te revidiranih 2009. godine. U poglavljima koja slijede dati će se kratki pregled posebnosti kroničnog virusnog hepatitisa B i C u djece, te najnoviji stavovi o liječenju.

PREGLED

HEPATITIS B

Tijek HBV infekcije u djece i praćenje u dječjoj dobi

Najvažnije značajke virusnog hepatitisa B u dječjoj dobi su: 1. znatno veći rizik za razvoj kronične infekcije nego u odraslih; 2. duga faza imunitolerancije kod kronične infekcije koja nepovoljno utječe na sposobnost spontane serokonverzije i ishod terapije; 3. spora progresija bolesti, ali s tendencijom trajanja u odrasloj dobi (2).

Što se kroniciteta tiče, infekcija se smatra kroničnom nakon trajanja od 6 mjeseci, a dokazuje se perzistiranjem HBsAg. Najveći rizik za kroničnu infekciju nosi najranija dob te vertikalni put prijenosa infekcije. Prema statistikama za novorođenčad i mladu dojenčad vjerojatnost prijelaza akutne infekcije u kroničnu je

čak do 90 %, za djecu od 1 do 5 godina oko 30 %, a iznad 5. godine 5-10 % (3). Nadalje, gledajući prirodni tijek kronične infekcije, što je infekcija nastala ranije, dulja je i faza imunotolerancije. Osobito dugu imunotolerantnu fazu imaju djeca koja su infekciju akvirirala vertikalno. Tu fazu karakteriziraju pozitivan HBeAg, visoke vrijednosti HBV DNK, tj. velika replikativnost virusa i kontagioznost, ali s druge strane uredne ili gotovo uredne aminotransaminaze, tako da bolest praktički nije vidljiva. Iako se ranije mislilo da je upala u toj fazi minimalna, novije studije pokazuju da nije sasvim zanemariva, a isto tako niti razvoj fibroze. Prema tim podacima, većina djece ima blagi hepatitis, dok 6 % ima jaču upalu; 50-60 % ima blažu fibrozu, a 18-35 % umjerenu do jaku (4,5). Dodatna značajka imunotolerantne faze je mala vjerojatnost spontane serokonverzije i slaba učinkovitost antivirusne terapije. Imunoreaktivna faza koja slijedi fazu imune tolerancije u djece nastupa obično nakon niza godina. Nju obilježava pad viremije (niže vrijednosti HBV DNK), te napori imunološkog sustava da otkloni virus, što je karakterizirano skokovitim povišenjem aminotransferaza. Sposobnost serokonverzije (spontano ili uz terapiju) u toj je fazi bitno bolja.

Sveukupno gledajući, djeca koja infekciju dobiju vertikalno i koja su najdulje u imunotolerantnoj fazi imaju i najslabiju sposobnost serokonverzije. Tako je primjerice u dobi ispod 3 godine mogućnost serokonverzije u antiHBe pozitivne (mirne nositelje) manja od 2 % godišnje, a za adolescente 10-16 % godišnje. Tijekom 10-godišnjeg praćenja HBe seronegativnost postigne oko 30 %, a za 20-25 godina oko 70 %, što je malo manje nego u djece u koje je provedena terapija (2,3,6). U djece rjeđe (4,8 do 6 %) susrećemo reaktivaciju bolesti nakon antiHBe serokonverzije u obliku HBeAg negativnog hepatitisa, ali ona nije isključena (6,7). Za HBsAg se serokonverzija kreće od 0,5 % godišnje za perinatalno stečene infekcije, do 1,8 % za one stečene u adolescenciji (2,4).

Kronična HBV infekcija u djece stoga se često nastavlja i u odrasloj dobi. Pokazalo se da do 25 % osoba koje su kronični hepatitis B (KHB) stekle u dječjoj dobi u konačnici razviju cirozu i/ili hepatocelularni karcinom (HCC) u odrasloj dobi. Rizik razvoja HCC-a povećava se s duljinom trajanja infekcije, tj. nastankom ciroze, čak neovisno od trenutnog HBeAg statusa (8). Iako je to neočekivano i rijetko i u djece možemo imati progresiju bolesti do ciroze, a incidencija HCC je također veća nego u općoj dječjoj populaciji. Zbog toga se za kronično oboljelu djecu preporuča godišnji probir na HCC, ultrazvučno praćenje i provjera alfa fetoproteina (AFP) (3,9).

Kod prve evaluacije djeteta s kroničnom HBV infekcijom potrebno je: 1. procijeniti kliničke znakove po-

stojanja kronične bolesti jetre, 2. učiniti laboratorijske testove (bilirubin, aminotransferaze, gamaglutamiltransferazu, kompletnu krvnu sliku, protrombinsko vrijeme, učiniti ultrazvučni pregled, 5. provjeriti obiteljsku anamnezu za HCC. Poželjno je procijeniti i eventualno istodobno postojanje drugih komorbiditeta, ponajprije hepatitisa C (HCV), D (HDV), HIVa, ali i drugih kroničnih bolesti jetre. Dalje se nastavlja kliničko i praćenje jetrene funkcije svaka 3 mjeseca te viroloških biljega svakih 6-12 mjeseci kako bi se procijenilo hoće li će se započeti terapiju. Za donošenje definitivne odluke potrebno je učiniti i biopsiju jetre (ponajprije ako ima kliničkih znakova napredovanja bolesti jetre ili porasta aminotransferaza) (1,10). Poznato je da je bolji terapijski ishod povezan s višim vrijednostima aminotransferaza, nižim brojem kopija HBV DNK, te kasnijom životnom dobi u kojoj je infekcija nastala (2).

Indikacije za liječenje KHB u djece

Nije lako odlučiti kada je pravo vrijeme za početak liječenja i treba li uopće liječiti u dječjoj dobi, tim više što su djeca u rastu i razvoju, terapija se treba primjenjivati kroz duže vrijeme, nisu zanemarive niti nuspojave, a učinkovitost ovisi o nizu ranije navedenih faktora. Istodobno, bolest sporo napreduje i postoji mogućnost spontane serokonverzije. Rezimirajući sve zajedno terapija u djece svakako nije hitna, a glavni cilj joj je smanjiti progresiju jetrene bolesti tako da ne nastupi ciroza i umanji se rizik za HCC kasnije. Odluku za svako dijete treba donijeti individualno, uzevši u obzir dob, kliničke i histopatološke karakteristike, obiteljsku anamnezu za HCC, eventualne komorbiditete te birajući najpovoljnije laboratorijske i serološke parametre, kako bi ishod bio najpovoljniji.

Prema internacionalnim smjernicama liječenje se preporuča: u HBeAg i istodobno HBV DNK pozitivnih (preko 2.000 IU/mL) koji imaju povišene vrijednosti aminotransferaza ($\geq 2x$) u trajanju dužem od 6 mjeseci, s histološkom slikom kroničnog hepatitisa s umjerenom i/ili jakom upalom i fibrozom (2,11). U situacijama kada su kriteriji granični, ponekad su druge okolnosti dodatni generator započinjanju terapije: pozitivna obiteljska anamneza za HCC, istodobna infekcija s hepatitisom C, D ili HIV-om, glomerulonefritis vezan za HBV i sl.

Terapija je indicirana i u djece s HBeAg negativnim hepatitisom kada broj HBV DNK kopija prelazi 2.000 IU/mL, a aminotransferaze su $\geq 2x$ iznad normale tijekom 12 mjeseci (u barem tri kontrole zaredom), uz prisustvo značajne upale i fibroze (1).

U bolesnika koji imaju KHB (čak i mirnih nositelja), kojima se planira imunosupresivna terapija/kemote-

rapija preporuča se profilaksa/liječenje bez obzira na broj kopija HBV DNK i status aminotransferaza. Naime, vidjelo se da je mogućnost reaktivacije bolesti i umnažanja virusa tada iznimno velika (2).

Terapija koja se preporuča kod KHB u djece

Do sada najviše evaluirani i upotrebljavani lijekovi za KHB u djece su konvencionalni interferon-alfa (IFN-alfa) i lamivudin (LAM). Od kraja 2012. za djecu iznad 12 godine odobren je i tenofovir disoproksil fumarat (TDF) a u Americi, no još uvijek ne i u Europi i adefovir dipivoksil (ADV). Za starije od 16 godina može se koristiti telbivudin prema preporukama kao za odrasle, a FDA je odobrila i entekavir. Ni jedan lijek nije odobren za dob ispod jedne godine, niti je opravdano liječenje prije druge godine života. Nema konsenzusa koja dob je optimalna za početak terapije. Lijekovi se primjenjuju kao monoterapija (1,11-13).

IFN-alfa je lijek s antiviralnim, imunomodulatornim i antiproliferativnim učinkom koji se već dugo primjenjuje u djece. Preporučena terapija je 5-6MU/m², 3x tjedno, potkožno tijekom 16-24 tjedna. Maksimalna doza je 10 MU (2,11). Učinkovitost IFN-alfa u eliminaciji HBeAg ako se primjenjuje u imunoreaktivnoj fazi, kreće se od 30-40 %, a prema nekim studijama i do 58 %. Ako se primjenjuje u imunotolerantnoj fazi učinkovitost je svega 10 %. Dugoročno gledajući (razdoblje od 20 godina) male su razlike u postotcima HBeAg/antiHBe i HBsAg/antiHBs serokonverzije između liječenih i neliječenih. Međutim, iako IFN-alfa zapravo samo ubrzava serokonverziju, smanjuje progresiju bolesti (2,6). Najčešća nuspojava kod primjene interferona je temperatura, te simptomi nalik gripi (obično na početku liječenja), a rjeđe su gubitak na težini, glavobolja, gastrointestinalne tegobe, kožne promjene, opadanje kose, psihičke smetnje, konvulzije, neutropenija i trombocitopenija. Ako se javi značajna citopenija, konvulzije ili jača depresija potrebno je prekinuti terapiju. IFN-alfa može pogoršati ili inducirati autoimune bolesti, dovesti do dekompenzacije uznapredovale jetrene bolesti te odbacivanja transplantata. Stoga je primjena IFN-alfa kontraindicirana u djece s dekompenziranom cirozom, hipersplenizmom i citopenijom, tijekom imunosupresivne terapije, u djece s oslabljenom bubrežnom i srčanom funkcijom i kod težih psihijatrijskih poremećaja. Relativna kontraindikacija su i autoimune bolesti, stoga je svakako potrebno prije i tijekom liječenja provjeravati status autoantijela (jetre i štitnjače) (2,11,14).

Lamivudin je analog nukleozida koji inhibira replikaciju virusa. Odobren je u djece starije od 3 godine. Terapijska doza za djecu je 3 mg/kg/dan, maksimalno 100 mg, a primjenjuje se peroralno. Redukcija doze

preporuča se kod renalne insuficijencije. U pravilu se dobro podnosi i ima manje nuspojave od IFN-alfa. Moguće nuspojave su glavobolja, umor, mučnina, bol u trbuhu, a može nastati i prolazno povišenje transaminaza, kreatin kinaze i laktacidoza. Virološki odgovor u smislu negativizacije HBeAg i nedetektibilnosti HBV DNK kreće se od 23 % do 35 %. Mlađa dob i visoke transaminaze kod započinjanja liječenja dobro koreliraju s učinkovitošću, a produljenje trajanja terapije i s održanjem serokonverzije. Eliminacija HBsAg postiže se u oko 3 % liječenih, što je manje nego za IFN-alfa. Nepovoljna strana je mogućnost nastanka rezistentnih sojeva, a rizik se povećava s trajanjem liječenja (za 3 godine čak do 64 %). Zbog svega navedenoga za sada je preporučeno liječenje tijekom jedne godine, a nakon postizanja serokonverzije još 6 mjeseci. Ako serokonverzija nije ostvarena terapija se može produžiti, ali uz redovno laboratorijsko i virološko monitoriranje (svaka 3 mjeseca), tj. oprez zbog rizika rezistentnih sojeva. U slučaju ponovnog porasta HBV DNK ili transaminaza potrebno je testiranje na rezistentne sojeve. Lamivudin je i lijek izbora za bolesnike koji imaju KHB i primaju imunosupresivnu terapiju. Preporuke o tome većinom se temelje na stavovima za odrasle. Optimalna primjena je od 7 dana prije početka, za vrijeme trajanja, pa sve do 6-12 mjeseci nakon završetka takve terapije (2,11,12,15).

Tenofovir disoproksil fumarat je analog nukleotida koji se već dulje koristi za liječenje HIV-a i KHB u odraslih te za liječenje HIV-a u djece. Nedavno je dovršena randomizirana multicentrična studija koja je pokazala da je isti lijek učinkovit i za KHB u djece u dobi iznad 12 godina. Stoga je odobrena njegova primjena za tu indikaciju uz uvjet da se radi o kompenziranoj bolesti jetre. Rezultati studije u koju su bili uključeni do tada neliječeni, ali i neuspješno (lamivudinom ili interferonom) liječeni bolesnici pokazali su značajno smanjenje broja kopija HBV DNK (ispod 400 IU/mL), te istodobnu normalizaciju transaminaza i HBeAg negativizaciju u 21 % liječenih (za 72-tjedno trajanje terapije), što nije postignuto ni u jednoga ispitanika iz neliječene kontrolne skupine. Jedan bolesnik je postao i HBsAg negativan. Nije zabilježen razvoj rezistentnih sojeva, a nuspojave su bile češće u kontrolnoj skupini. Nuspojave u liječenih tenofovirom su većinom blage (vrtočlavlja, glavobolja, gastrointestinalne smetnje i sl.). Od značajnijih nuspojave mogu se javiti skokoviti porast transaminaza, hipofosfatemija, laktacidoza, nefrotoksičnost, a dugoročno i osteomalacija. Preporučeno doziranje za starije od 12 godina i s tjelesnom masom iznad 35 kg je 245 mg 1x/dan peroralno, dok se o optimalnom trajanju terapije još raspravlja.

Adefovir dipivoksil je analog nukleotida za koji su studije provedene prethodnih godina pokazale da je siguran i učinkovit u djece starije od 12 godina. Naime,

HBeAg negativnost nakon 48 tjedana terapije postigne 16 % djece u dobi 12-18 godina, prema 5 % neliječenih kontrola, dok za mlađe od 12 godina nema statistički značajne razlike (16). Novija studija u kojoj se adefovir prolongirano primjenjivao (do 240 tjedana), pokazuje bolje rezultate (HBeAg eliminacija postignuta je u 54 % slučajeva). Mogućnost HBsAg negativizacije je niža nego za lamivudin. Istodobno je rizik razvoja rezistentnih sojeva manji nego za lamivudin, a obavezno je redovno laboratorijsko monitoriranje (17). Prednost lijeka je i što se pokazao učinkovitim kod nekih sojeva rezistentnih na lamivudin (1,2,17). Nuspojave su slične kao kod lamivudina, a najozbiljnija je nefrotoksičnost koja je rjeđa nego u odraslih. Adefovir se preporuča u dozi 10 mg/dan *per os* tijekom 1 godine, iako se primjena može i produljiti (kod nepotpunog virološkog odgovora nakon 24 tjedna preporuča se prekid terapije). Nakon postizanja serokonverzije HBeAg, terapija se nastavlja još 6 mjeseci. Modifikacija doze potrebna je kod oslabljene bubrežne funkcije (1,16,17).

Lijek izbora zbog najbolje učinkovitosti ipak je IFN-alfa. Liječenje lamivudinom treba ostaviti za one bolesnike u kojih je liječenje IFN-alfa kontraindicirano ili se zbog nuspojava moralo prekinuti, a za starije od 12 godina moguća opcija je tenofovir i adefovir s obzirom na manji rizik nastanka rezistentnih sojeva, a pogotovo u slučaju rezistencije na lamivudin (1).

Praćenje djece tijekom i nakon liječenja ne razlikuje se od praćenja odraslih (11).

Za sada nije odobreno liječenje djece ni pegiliranim interferonom niti kombiniranom terapijom, iako su dosadašnji rezultati povoljni, međutim još uvijek je nedovoljno kontroliranih studija (11).

Prevenција hepatitisa B u djece

Naposlijetku, bitno je reći da je najbolja i prva mjera za HBV infekciju prevencija cijepljenjem. U Hrvatskoj je od 2007. godine cijepljenje implementirano u novorođenačku dob, upravo iz razloga da se spriječi mogućnost infekcije u najranijoj dobi kada je najveća mogućnost da se infekcija pretvori u kroničnu. Bez obzira što je Hrvatska zemlja u kojoj je prevalencija hepatitisa B niska (manje od 2 %), to je mjera koja može dodatno smanjiti broj kronično oboljelih te mortalitet od ciroze i hepatocelularnog karcinoma u odraslih. Za sada će se nastaviti i cijepljenje u 6. razredu za one generacije koje su rođene prije uvođenja cijepiva u prvu godinu života.

Druga važna preventivna mjera je otkriti majke koje su nositelji HBsAg, budući da je rizik vertikalnog prijenosa 15-20 %, a ako su majke i HBeAg pozitivne čak

70-90 %, s velikom vjerojatnošću da infekcija postane kronična (3). Stoga je odmah nakon rođenja djeteta potrebno primijeniti hepatitis B imunoglobulin (HBIG) i započeti cijepljenje, što se pokazalo učinkovitim (u preko 95 %) u sprječavanju razvoja infekcije. Nažalost, lošiji rezultati su u djece čije majke su u vrijeme trudnoće imale vrlo velik broj kopija HBV DNA. Opravdano je provjeriti titar antiHBs protutijela između 9 i 15 mjeseci života (12).

HEPATITIS C

Tijek hepatitisa C u djece i razlozi za liječenje

Prevalencija hepatitisa C (HCV) u djece u Europi kreće se od 0,1 % do 0,4 % (19). Svaka infekcija koja traje duže od 6 mjeseci smatra se kroničnom. Potvrđuje se, kao i kod odraslih, pozitivnim antiHCV-om i HCV RNA.

Nakon uvođenja obveze testiranja krvnih pripravaka glavni put prijenosa u dječjoj dobi je vertikalni s majke na dijete, dok je horizontalni znatno rjeđi. Rizik vertikalnog prijenosa iznosi oko 5 %; povećan je u majki s visokom viremijom kao i s HIV koinfekcijom. Spontana eliminacija virusa najizvjesnija je u prvih nekoliko godina života, s vrhuncem tijekom prve godine, a bilježi se u 20-40 % inficirane djece. Genotip 3 daje najveće izgleda za spontanu eliminaciju virusa, dok su zaključci studija s obzirom na put prijenosa proturječni. Sveukupno rizik razvoja kroniciteta u djece je 60-80 % (20,21).

Serološka dijagnostika hepatitisa C (antiHCV Pt) u dobi do 18 mjeseci je nepouzdana zbog mogućih majčinih pasivno prenesenih protutijela. S druge strane, određivanje HCV RNA u prvih nekoliko mjeseci života je slabe osjetljivosti. Zbog svega navedenog i činjenice da je u dojenačkoj dobi najveća mogućnost spontane eliminacije virusa, testiranje djece majki s HCV infekcijom može se odgoditi do nakon prve godine života. Za one koji se odluče testirati prije potrebno je svakako učiniti HCV RNA, ako je moguće nakon 6. mjeseca života zbog bolje osjetljivosti. Ako se testira ranije, treba uzeti u obzir slabiju osjetljivost, te negativan nalaz još jednom kasnije provjeriti. Pozitivan nalaz također je potrebno provjeravati nakon godine dana s obzirom na mogućnost spontane eliminacije virusa (22-24).

Kronični hepatitis C u djece većinom je prikrivena bolest. Najveći broj djece je potpuno bez simptoma, dok se rijetko registrira hepatomegalija (u oko 10 %). Nalazi transaminaza obično su uredni, uz povremenu

fluktuaciju, a sintetska funkcija jetre očuvana. Bolest sporo napreduje, a biopsije učinjene i 20-tak godina nakon infekcije pokazuju postojanje histoloških promjena (upale i fibroze), ali većinom blagog do umjerenog stupnja. Progresija do ciroze u dječjoj dobi je neočekivana, a razvije se u oko 1-1,8 % djece. Ni na temelju analize 25 studija koje su pratile ukupno 733 djece s kroničnim hepatitisom C nije se moglo ustanoviti zašto se ciroza razvija u pojedinaca, tj. koji su to dodatni pokretači i predskazatelji nastanku ciroze. No, vidjelo se da veći stupanj histoloških promjena (ponajprije fibroze) povećava rizik komplikacija bolesti (25-27). Hepatocelularni karcinom u djece s kroničnim HCV je rijedak, no ipak češći nego li u zdravih (28).

Sveukupno gledajući, spori napredak bolesti i malo komplikacija u dječjoj dobi, te dugotrajnost i moguće nuspojave terapije u osjetljivoj fazi rasta razlozi su da se godinama dvoji treba li i kada liječiti djecu. Stav većine je da svakako treba liječiti onu djecu kod koje bolest brže napreduje (kako bi se izbjegao razvoj ciroze). Povoljno za ishod terapije je i to što je u djetinjstvu manje drugih negativnih utjecaja na jetru (alkohol, debljina i sl.) u odnosu na kasniju dob (21,26). Za svako dijete odluku treba donijeti individualno, ne žureći s početkom terapije. Prethodno se preporuča praćenje kliničkih, laboratorijskih i viroloških biljega na godišnjoj razini. Klinički se procjenjuje postojanje znakova kronične bolesti jetre, a laboratorijski - transaminaze, gamaglutamiltransferaza, bilirubin, kompletna krvna slika, protrombinsko vrijeme i albumini, te HCV RNA. U slučaju perzistentno povišenih transaminaza i/ili kliničkih znakova napredovanja bolesti jetre treba razmišljati o terapiji. Prije odluke važno je odrediti genotip virusa (uspješnost terapije ovisi o genotipu) te učiniti biopsiju jetre kako bi se što bolje procijenio stupanj oštećenja. Kod uznapredovale bolesti potrebno je godišnje do dvogodišnje pratiti aFP i ultrazvuk radi ranog probira na HCC-a (22,24,29).

Indikacije za terapiju kroničnog hepatitisa C u djece

Prema međunarodnim preporukama, terapiju treba započeti u djece s kroničnim hepatitisom C (s pozitivnom HCV RNA preko 6 mjeseci), kod koje je ustanovljena značajna fibroza, a starija su od 3 godine. U djece koja imaju blagu upalu i fibrozu, pogotovo s genotipom 1 ili 4 u koje se očekuje slabija uspješnost liječenja, terapiju se može odgoditi i dalje pratiti djetete. Iako se ranije smatralo da su perzistentno povišene transaminaze nužan preduvjet za počinjanje terapije, današnje preporuke odluku temelje ponajprije prema težini histoloških promjena, jer su transaminaze najčešće fluktuirajućeg tijeka i nisu dovoljno dobar pokazatelj bolesti (22,24).

Terapija koja se preporuča kod kroničnog hepatitisa C u djece

Danas se za liječenje kroničnog HCV u djece preporuča kombinirana terapija pegiliranim interferonom alfa2b (PEG IFN alfa2b) i ribavirinom koji su se pokazali sigurni i učinkoviti od dobi iznad 3 godine. U Americi, no još uvijek ne u Europi, odobren je i pegilirani interferon alfa2a (PEG IFN alfa2a). Kontrolirane studije koje su uključile preko 300 djece pokazale su terapijski uspjeh kombinirane terapije u 50-60 % djece s genotipom 1 i 4, a 80-90 % s genotipom 2 i 3, što je bolje nego za prethodne modalitete liječenja (26,29,30). Terapija se ne preporuča u mlađih od 3 godine ponajprije zbog utjecaja na rast, a također ju je bolje izbjeći u fazi zamaha rasta, tj. pubertetu. Nuspojave terapije su relativno česte, ali uglavnom se radi o prolaznim i blagim nuspojavama, dok su ozbiljnije zbog kojih se mora reducirati doza pojedinog lijeka ili prekinuti terapija znatno rjeđe (22,26).

Glavna prednost PEG IFN u odnosu na konvencionalni je jednostavnija primjena (jedan puta tjedno). Najčešće nuspojave su kao i kod konvencionalnog PEG-IN temperatura i simptomi nalik gripi, gastrointestinalni simptomi, glavobolja, mialgija, ali mogući su i supresivni učinci na koštano srž (neutropenija, trombocitopenija, anemija), psihijatrijski poremećaji... Interferon može inducirati poremećaj rada štitnjače, autoimune bolesti, te izazvati i komplikacije na očima (pr. retinopatiju). Tijekom terapije može doći do gubitka na tjelesnoj masi i supresije rasta, ali se nakon prestanka liječenja i jedno i drugo obično popravlja. Većinom, ali ne uvijek, dostiže se prethodno izgubljena centilna krivulja (22). Kontraindikacije za pegilirani interferon iste su kao i za konvencionalni.

Ribavirin je analog nukleozida, a njegova najozbiljnija nuspojava je hemoliza. Druge moguće nuspojave su kronični umor, osip, svrbež te hiperuricemija. Uz to ne treba zaboraviti da je lijek i teratogen. Kontraindikacije za primjenu ribavirina su značajna anemija i renalna insuficijencija.

Za kombiniranu terapiju treba uzeti u obzir kontraindikacije i nuspojave i za jedan i za drugi lijek. Vrlo je važno pratiti bolesnika tijekom liječenja, pogotovo rast i razvoj te ozbiljno razmotriti svaku promjenu koja se pojavi u kontekstu moguće nuspojave. Potrebno je monitorirati laboratorijske nalaze: osim krvne slike, jetrenih testova i pokazatelja bubrežne funkcije, pratiti autoantitijela i parametre rada štitnjače. Najčešći razlozi za modifikaciju doze ili prekidanje terapije su supresija koštane srži, značajan gubitak na tjelesnoj masi (preko 10 %), ozbiljniji psihijatrijski problemi i poremećaji štitnjače (22).

Preporučeno doziranje za PEG IFN alfa2b je 60 ug/m²/1x tjedno, supkutano, a za PEG IFN alfa2a, 180ug/1,73m²/1x tjedno. Ribavirin se daje 15 mg/kg/dan (maksimalno 1200 mg), u 2 doze, peroralno. Za genotip 2 i 3 predviđeno trajanje terapije je 24 tjedna, a za genotip 1 i 4, 48 tjedana. Produžavanje terapije nakon 24 tjedna, ako je HCV RNA detektibilna se ne preporuča, jer neće poboljšati ishod (22,24,26).

Preterapijska evaluacija, laboratorijsko i virološko praćenje tijekom terapije te nakon završetka terapije ne razlikuju se od praćenja za odrasle.

ZAKLJUČCI

Za kronični hepatitis B u djece liječenje se preporuča: u HBeAg i istodobno HBV DNA pozitivnih (preko 2000 IU/mL) koji imaju povišene vrijednosti transaminaza (2 ili više puta) u trajanju dužem od 6 mjeseci, s histološkom slikom kroničnog hepatitisa s umjerenom i/ili jakom upalom i fibrozom. Terapija je indicirana i u djece s HBeAg negativnim hepatitisom kada broj HBV DNA kopija prelazi 2000 IU/mL, a transaminaze su 2 ili više puta povišene tijekom 12 mjeseci (u barem tri kontrole zaredom), uz prisustvo značajne upale i fibroze. Lijek izbora za djecu još je uvijek konvencionalni interferon alfa. Preporučeno doziranje je 5-6MU/m², 3 x tjedno, supkutano tijekom 16-24 tjedna. Maksimalna doza je 10 MU. Lamivudin koji ima manje nuspojave, ali je slabije učinkovitosti i nosi rizik nastanka rezistentnih sojeva, preporuča se u slučaju kontraindikacija za interferon. Terapijska doza za djecu je 3 mg/kg/dan, maksimalno 100 mg, a primjenjuje se peroralno. Liječenje se provodi kroz godinu dana, ali se može produžiti u slučaju izostanka serokonverzije, uz oprez i laboratorijsko praćenje zbog mogućnosti razvoja rezistentnih sojeva. Nakon postizanja serokonverzije terapija se nastavlja još 6 mjeseci. Djeci starijoj od 12 godina može se primijeniti tenofovir ili adefovir. Za tenofovir preporuča se doza 245 mg/dan, *per os*, a adefovir 10 mg/dan *per os*. Svaki lijek se primjenjuje isključivo kao monoterapija.

Za kronični hepatitis C u djece (u koje je HCV RNA pozitivna preko 6 mjeseci) terapija je indicirana samo ako postoji značajna fibroza, uz uvjet da su starija od 3 godine. U djece koja imaju blagu upalu i fibrozu, pogotovo s genotipom 1 ili 4 u koje se očekuje slabija uspješnost liječenja, terapiju se može odgoditi i dalje pratiti dijete. Preporučeno liječenje je kombinacijom PEG IFN alfa 2b u dozi 60 ug/m²/1 x tjedno, supkutano, uz ribavirin 15 mg/kg/dan podijeljeno u 2 doze, peroralno. Za genotip 2 i 3 predviđeno trajanje terapije je 24 tjedna, a za genotip 1 i 4, 48 tjedana.

LITERATURA

1. Jonas MM, Block JM, Haber BA i sur. Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patient selection and therapeutic options. *Hepatology* 2010; 52: 2192-205.
2. Giacchino R, Cappelli B. Treatment of viral hepatitis in children. *Exp Opin Pharmacother* 2010; 11: 889-903.
3. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiol Rev* 2006; 28: 112-25.
4. Boxall EN, Sira J, Standish RA i sur. Natural history of hepatitis B in perinatally infected carriers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: F456-60.
5. Godra A, Perez-Atayde AR, Jonas MM. Histopathologic features of chronic hepatitis B in children. *Hepatology* 2005; 42: 478-9A.
6. Iorio R, Giannattasio A, Cirillo F, D' Alessandro L, Vegnente V. Long-Term Outcome in Children with Chronic Hepatitis B: A 24-Year Observation Period. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 943-9.
7. Bortolotti F, Guido M, Bartolacci S i sur. Chronic hepatitis B in children after antigen e seroclearance: final report of a 29-year longitudinal study. *Hepatology* 2006; 43: 556-72.
8. Lai CL, Yuen MF. The natural history and treatment of chronic hepatitis B: a critical evaluation of standard treatment criteria and end points. *Ann Intern Med* 2007; 147: 58-61.
9. Rosenthal P. Hepatocarcinoma in viral and metabolic liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 370-5.
10. Haber BA, Block JM, Jonas MM i sur. Recommendations for screening, monitoring, and referral of pediatric chronic hepatitis B. *Pediatrics* 2009; 124: 1007-13.
11. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B: Update 2009. AASLD Practice Guidelines 2009; [36 ekrana/stranice]. Dostupno na URL adresi: www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/Bookmarked%20Practice%20Guidelines/Chronic_Hep_B_Update_2009.pdf. Datum pristupa informaciji 9.2.2013.
12. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-85.
13. Murray KF, Szenborn L, Wysocki J i sur. Randomized, placebo -controlled trial of tenofovir disoproxil fumarate in Adolescents with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2012; 56: 2018-26.
14. Jara P, Bortolotti F. Interferon alpha treatment of chronic hepatitis B in childhood: a consensus advice based on experience in European children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 163-70.
15. Jonas MM, Little NR, Gardner SD, Members of the international pediatric lamivudine investigator group. Long term lamivudine treatment of children with chronic hepatitis B: durability of therapeutic responses and safety. *J Viral Hepat* 2008; 15: 20-7.
16. Jonas MM, Kelly D, Pollack H i sur. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of adefovir dipivoxil in children and adolescents (age 2 to 18 years) with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008; 47: 1863-71.

17. Jonas MM, Kelly D, Pollack H i sur. Efficacy and safety of long-term adefovir dipivoxil therapy in children with chronic hepatitis B infection. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 578-82.
18. McMahon BJ, Bulkow LR, Singelton RJ, Williams J, Snowball M, Homan C. Elimination of hepatocellular carcinoma and acute hepatitis B in children 25 years after a hepatitis B newborn and catch-up immunization program. *Hepatology* 2011; 54: 801-7.
19. Gerner P, Wirth S, Wintermeyer P, Walz A, Jenke A. Prevalence of hepatitis C virus infection in children admitted to an urban hospital. *J Infect* 2006; 52: 305-8.
20. Yeung LT, To T, King SM, Roberts EA. Spontaneous clearance of childhood hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2007; 14: 797-805.
21. Abdel-Hady M, Bunn SK, Sira J i sur. Chronic hepatitis C in children – review of natural history at a National Centre. *J Viral Hepat* 2011; 18: E535-40.
22. Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N i sur. NASPGHAN Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatitis C Infection in Infants, Children, and Adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 838-55.
23. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55: 245-64.
24. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. AASLD Practice Guidelines. Diagnosis Management and Treatment of Hepatitis C: Un update. *J Hepatol* 2009; 49: 1335-74.
25. Robinson JL, Doucette K. The natural history of hepatitis C virus infection acquired during childhood. *Liver Int* 2012; 32: 258-70.
26. Wirth S. Current treatment options and response rates in children with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 99-104.
27. Goodman ZD, Makhlof HR, Liu L i sur. Pathology of chronic hepatitis C in children: liver biopsy findings in the Peds-C Trial. *Hepatology* 2008; 47: 836-43.
28. Gonzalez-Peralta RP, Langham MR Jr, Andres JM i sur. Hepatocellular carcinoma in 2 young adolescents with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 630-5.
29. Schwarz KB, Gonzalez-Peralta RP, Murray KF i sur. The combination of ribavirin and peginterferon is superior to peginterferon and placebo for children and adolescents with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011; 140: 450-8.
30. Wirth S, Ribes-Koninckx C, Calzado MA i sur. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *J Hepatol* 2010; 52: 501-7.

S U M M A R Y

TREATMENT OF VIRAL HEPATITIS IN CHILDREN

A. JAKLIN KEKEZ

Zagreb Children's Hospital, Referral Center for Pediatric Gastroenterology and Nutrition, Zagreb, Croatia

In children, the natural history of chronic hepatitis B and C is different from that in adults. There are also different guidelines on therapy. So far, only conventional interferon alfa and lamivudine have been approved for the treatment of children with chronic hepatitis B before the age of twelve. For the older ones, tenofovir and adefovir are also an option. All of them are used as monotherapy. Treatment should be carried out only in certain indications, provided by predictors that favor a positive outcome. Therapeutic goal is to stop the progression of the disease in order to reduce the risk of complications (cirrhosis and hepatocellular carcinoma) later in life. There is also no urgency to start treatment in children with chronic hepatitis C, as the disease in children generally has slow progression. Therefore, therapy is indicated in those with progressive liver disease (with a significant degree of fibrosis). The recommended treatment is a combination of pegylated interferon alfa 2b and ribavirin. For all children with chronic viral hepatitis, annual screening for hepatocellular carcinoma must also be conducted, as it has been shown that the risk is higher here than in healthy children.

Key words: viral hepatitis, treatment, children